

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

GRASALVA™ 48 MIU (480 µg)
ГРАСАЛВА™ 48 MIU (480 µg)

Filgrastim

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарствено вещество:

Една предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба от 0,8 ml съдържа 48 MIU (480 µg) filgrastim (non-glycosylated recombinant human methionyl granulocyte colony-stimulating factor, r-met HuG-CSF).

Помощни вещества:

Виж точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен/ инфузионен разтвор.

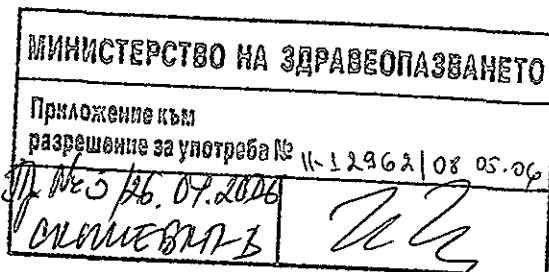
Една предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба от 0,8 ml съдържа 48 MIU (480 µg) filgrastim.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Показания

Filgrastim е показан при:

- Онкологични пациенти, подложени на цитотоксична химиотерапия за намаляване продължителността на неутропенията и честотата на фебрилна неутропения (с изключение на миелодиспластичен синдром и хронична миелоидна левкемия)
- Пациенти, подложени на миелоаблативно лечение и костно-мозъчна трансплантация за намаляване продължителността на неутропенията
- Донори и пациенти за мобилизация на периферните кръвни прогениторни клетки (PBPC)
- Деца и възрастни с тежка хронична неутропения (вродена - синдром на Kostmann, циклична или идиопатична) и анамнеза за тежки или рекурентни инфекции с абсолютен брой неутрофили (ANC) $\leq 0,5 \times 10^9 / l$ за увеличаване броя на неутрофилите и намаляване риска и продължителността на свързаните с инфекции усложнения (дългосрочно приложение)
- Пациенти с напреднала HIV инфекция, при (ANC) $\leq 1,0 \times 10^9 / l$ за лечение на персистираща неутропения с цел намаляване на риска от бактериална инфекция, когато други средства за контрол на неутропенията не са ефективни.



4.2. Дозировка и начин на приложение

Онкологични пациенти, подложени на цитотоксична химиотерапия за намаляване продължителността на неутропенията и честотата на фебрилна неутропения

Препоръчителната доза filgrastim е 0.5 MIU (5 µg) /kg телесна маса дневно. Първата доза не трябва да се прилага в рамките на 24 часа след цитотоксичната химиотерапия. Filgrastim може да се прилага еднократно ежедневно като подкожна инжекция или под формата на 30-минутна интравенозна инфузия, разтворен в 5 % разтвор на глюкоза (виж т. 6.6.). За предпочитане е filgrastim да се инжектира подкожно. При интравенозно приложение е възможно ефектът на лекарството да бъде скъсен.

Ежедневното приложение на filgrastim трябва да продължи до преодоляване на очакваните най-ниски стойности на неутрофилите и връщане на броя им към нормални стойности. При лечение с химиотерапия на солидни тумори, лимфатична левкемия или лимфоми се очаква продължителността на лечението, необходимо за постигане на този ефект да бъде до 14 дни. След индукционно и консолидационно лечение на остра миелоидна левкемия, продължителността на лечението може да се удължи чувствително (до 38 дни) в зависимост от типа, дозата и схемата на приложение на използваната цитотоксичната химиотерапия.

При пациенти на цитотоксична химиотерапия преходно покачване в броя на неутрофилите обикновено се наблюдава 1-2 дни след началото на лечението с filgrastim. За поддържане на постоянен терапевтичен отговор лечението с filgrastim не бива да се преустановява преди постигане на очакваните най-ниски стойности на неутрофилите с последващо нормализиране на броя им. Не се препоръчва терапията с filgrastim да се преустановява преди достигането на най-ниските стойности на броя на неутрофилите.

Пациенти, подложени на миелоаблативна терапия и костно-мозъчна трансплантация

Препоръчителната начална доза filgrastim е 1.0 MIU (10 µg) /kg телесна маса дневно, приложени под формата на 30 минутна или 24 часова интравенозна инфузия или като продължителна 24 часова подкожна инфузия. Filgrastim трябва да се разреди с 20 ml 5 % разтвор на глюкоза (може да е необходимо да се добави човешки серумен албумин; за правилно разреждане, моля вижте т. 6.6.). Първата доза filgrastim се прилага не по - рано от 24 часа след цитотоксична химиотерапия, но в рамките на 24 часа след инфузия на костен мозък.

След като се преодолее спадът на неутрофилите, дневната доза filgrastim трябва да се титрира според неутрофилния отговор, както следва:

Брой на неутрофилите	Доза filgrastim
> 1.0 x 10 ⁹ /l за три последователни дни	Намалете до 0.5 MIU (5 µg) /kg телесна маса дневно
Ако след това ANC* остане >1.0 x10 ⁹ /l за още три последователни дни	Прекратете лечението с filgrastim
Ако по време на лечението ANC намалее до <1.0 x 10 ⁹ /l дозата filgrastim трябва да се увеличи по описания начин	



ANC* = абсолютен брой неутрофили

Пациенти, подложени на мобилизация на периферните кръвни прогениторни клетки (PBPC), когато е показана миелосупресивна или миелоаблативна терапия, последвана от автоложна PBPC трансплантация
Препоръчителната доза filgrastim за PBPC мобилизация, когато се прилага самостоятелно, е 1.0 MIU (10 µg) /kg телесна маса дневно като продължителна 24 часова непрекъсната подкожна инфузия или еднократна ежедневна подкожна инжекция за 5 -7 последователни дни. Преди инфузията filgrastim трябва да се разрежда с 20 ml 5 % разтвор на глюкоза (може да е необходимо да се добави човешки серумен албумин; за правилно разреждане, моля вижте т. 6.6.).

Провеждане на левкофереза: препоръчва се провеждането на една или две процедури на 5-ти и 6-ти ден. При други обстоятелства може да се препоръча допълнителна левкофереза. Дозировката на filgrastim не бива да се променя до последната левкофереза.

Препоръчителната доза filgrastim за PBPC мобилизация след миелосупресивна химиотерапия е 0.5 MIU (5 µg)/kg телесна маса ежедневно като подкожна инжекция от първия ден след приключване на химиотерапията до преодоляване на очакваните най-ниски стойности на неутрофилите и възстановяване на броя им до нормални стойности. Левкоферезата трябва да се проведе през периода, когато ANC се повиши от $<0.5 \times 10^9/l$ до $>5.0 \times 10^9/l$. Обикновено при пациенти, които не са подлагани на екстензивна химиотерапия, е достатъчна една левкофереза. При други обстоятелства се препоръчва допълнителна левкофереза.

Здрави донори, подложени на мобилизация на периферните кръвни прогениторни клетки (PBPC) преди алогенна трансплантация на периферни кръвни прогениторни клетки

Препоръчителната доза filgrastim за PBPC мобилизация е 1.0 MIU (10 µg) /kg телесна маса ежедневно като продължителна 24 часова подкожна инфузия или еднократна дневна подкожна инжекция за 4 -5 последователни дни. Левкоферезата трябва да се проведе на 5-тия ден и да продължи до 6-тия ден, като при необходимост се взимат 4×10^6 CD34 + клетки/ kg телесна маса на реципиента.

При донори под 16 и над 60 годишна възраст безопасността и ефективността на filgrastim не са проучвани.

Пациенти с тежка хронична неутропения

Вродена неутропения: Препоръчителната първоначална дневна доза filgrastim е 1.2 MIU (12 µg) /kg телесна маса подкожно като еднократна или разделени дози.

Идиопатична или циклична неутропения: Препоръчителната първоначална доза filgrastim е 0.5 MIU (5 µg) /kg телесна маса дневно подкожно като еднократна или разделени дози.

Корекция на дозата: Filgrastim се прилага ежедневно чрез подкожна инжекция за увеличаване и поддържане броя на неутрофилите над $1.5 \times 10^9/l$. След постигане на адекватен ефект, трябва да се определи минималната ефективна доза. За поддържане на адекватен брой неутрофили е необходимо дългосрочно ежедневна приложение. В зависимост от клиничния отговор след 2-седмично лечение първоначалната доза може да се удвои или намали наполовина.



последствие дозата се коригира индивидуално през 1-2 седмици, за да се поддържа средна стойност на неутрофилите между $1.5 \times 10^9/l$ и $10 \times 10^9/l$. При пациенти с тежка инфекция може да се има предвид по-рязко покачване на дозата във времето.

Не е известно дали дози над 2.4 MIU (24 μg) /kg телесна маса ежедневно са безопасни при болни с тежка хронична неутропения.

Други особености

Лечението с filgrastim се провежда само в сътрудничество с онкологичен център, в който лекарите имат опит в терапията на хематологични заболявания с лекарствения продукт и разполагат с необходимата диагностична апаратура.

Процедурите по мобилизация и афереза се провеждат в онкологичен или хематологичен център със задоволителен опит в тази област и където съществуват условия мониториране на хематопоетичните прогениторни клетки. Поради това, че са проведени малко на брой клинични проучвания с filgrastim при пациенти в напреднала възраст, не е възможно да се дадат препоръки за специфично дозиране при тях.

Деца с тежка хронична неутропения и карцином

Дозите са еднакви с тези на възрастни пациенти, подложени на миелосупресивна цитотоксична химиотерапия.

Пациенти с HIV инфекция

За възстановяване броя на неутрофилите

Препоръчителната начална доза filgrastim е 0.1 MIU (1 μg) /kg телесна маса ежедневно, приложени под формата на подкожна инжекция с титриране до максимум от 0.4 MIU (4 μg) /kg телесна маса дневно до възстановяване на нормалния брой на неутрофилите и възможност да се поддържа в границите на нормата ($>2.0 \times 10^9/l$).

За поддържане на нормален брой неутрофили

След като се постигне възстановяване на броя на неутрофилите, трябва да се определи минималната доза, необходима за поддържане на нормалния им брой. Препоръчително е да се започне с доза от 30 MIU (300 μg) / ден чрез подкожна инжекция на всеки втори ден. В зависимост от ANC на пациента, за да се поддържа нормалния брой на неутрофили ($> 2.0 \times 10^9/l$) в последствие може да се наложи корекция на дозата.

Принципно честотата на дозиране е 3 дни в седмицата. Възможно е да се наложи дългосрочно приложение за поддържане на $ANC > 2.0 \times 10^9/l$.

4.3. Противопоказания

Filgrastim не трябва да се прилага:

- при пациенти с известна свръхчувствителност към filgrastim или някое от помощните вещества;
- за повишаване дозата на цитотоксичната химиотерапия над установения дозов режим;



- при пациенти с тежка вродена неутропения (синдром на Kostmann) с абнормална цитогенетика (виж т. 4.4.).

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Злокачествен клетъчен растеж

Filgrastim може да ускори растежа на миелоидни клетки *in vitro*, като подобен ефект може да се наблюдава и при някои немиелоидни клетки.

Не са установени безвредността и ефективността на filgrastim при пациенти с миелодиспластичен синдром или хронична миелогенна левкемия. В тези случаи Filgrastim не бива да се прилага.

Особено внимание се изисква за разграничаване на бластна трансформация при хронична миелоидна левкемия от остра миелоидна левкемия.

Клиничните проучвания все още не са установили дали filgrastim повлиява прогресията на вторичната хронична миелоидна левкемия, поради което filgrastim трябва да се използва внимателно. Не е достатъчна информацията относно безопасността и ефикасността на употреба на filgrastim при пациенти под 55 годишна възраст с нормален цитогенетичен фактор (t(8;21), t(15;17) и inv (16)) при лечение *de novo* на хронична миелоидна левкемия.

Други специални предупреждения

При пациенти с остеопорозно костно заболяване, подложени на лечение с filgrastim в продължение на повече от 6 месеца, може да се наложи проследяване на костната плътност.

Мониторингът на дозата filgrastim при пациенти с тежко увреждане на бъбречната или чернодробна функция няма съществено значение.

При прилагането на filgrastim е възможна появата на респираторен дистрес синдром (ARDS) при възрастни с основни симптоми кашлица, треска и диспнея, както и белодробни инфилтрати (доказани рентгенографски) и влошаване на респираторната функция. В този случай лечението с filgrastim трябва да се преустанови.

Специални противопоказания при онкологично болни пациенти

При пациенти, подложени на цитотоксична химиотерапия

Левкоцитоза. Предвид потенциалните рискове, свързани с тежката левкоцитоза, по време на лечението с filgrastim редовно трябва да се следи броят на левкоцитите. Препоръчва се ANC да се измерва ежедневно през първите 2-3 дни на терапията, поне 2 пъти седмично през първите 2 седмици и веднъж седмично или веднъж на всеки две седмици по време на поддържащата терапия.

Ако броят на левкоцитите надхвърля $50 \times 10^9 / l$ след преодоляване на най-ниските стойности, лечението с filgrastim трябва незабавно да се прекрати.

Прекратяването на filgrastim е уместно, ако броят на левкоцитите се увеличи над $70 \times 10^9 / l$ в периода на приложение на filgrastim при РВРС мобилизация.

Рискове при високи дози химиотерапевтици

Особено внимание е необходимо при болни, лекувани с високи дози химиотерапевтици. Досега няма данни за по-благоприятен



онкологичното заболяване, а увеличените дози на химиотерапевтичните средства могат да доведат до повишена токсичност, вкл. сърдечни, белодробни, неврологични и дерматологични проблеми.

Лечението с filgrastim не изключва възможността от тромбоцитопения и анемия, дължащи се на миелосупресивната химиотерапия. Поради вероятността да бъде лекуван с по - високи дози химиотерапевтици (напр. максимална доза от прилаганата схема на лечение), пациентът може да бъде изложен на по - висок риск от тромбоцитопения и анемия. Препоръчва се редовно проследяване на броя на тромбоцитите и хематокрита. С повишено внимание трябва да се прилагат самостоятелно или в комбинация химиотерапевтични средства, за които е известно, че предизвикват тежка тромбоцитопения.

Приложението на filgrastim при РВРС мобилизация намалява задълбочаването и продължителността на тромбоцитопенията след миелосупресивна или миелоаблативна химиотерапия.

Други специални предупреждения

Не е проучен ефектът на filgrastim при пациенти със съществено намалени миелоидни прогенитори. Filgrastim повлиява преди всичко неутрофилните прекурсори и увеличава броя на неутрофилите. Ето защо при пациенти с намален брой прекурсори (напр. тези, лекувани с екстензивна радиотерапия или химиотерапия) може да се увеличи броят на неутрофилите.

Наследствена непоносимост към фруктоза (HFI) Лекарственият продукт съдържа 50 mg/ ml сорбитол. Такова количество не би трябвало да вреди на пациенти с наследствена фруктозна непоносимост. Независимо от това, при такива пациенти се препоръчва повишено внимание при лечение с filgrastim.

Специални противопоказания при пациенти, подлежащи на мобилизация на периферните кръвни прогениторни клетки (РВРС)

Мобилизация

Липсват проспективни рандомизирани сравнителни проучвания между двата препоръчителни метода за мобилизация (filgrastim самостоятелно или в комбинация с миелосупресивна химиотерапия) в една и съща популация пациенти. Степента на вариране между отделните пациенти и между лабораторните изследвания на CD34+ клетки показва, че директното сравнение между различните проучвания е трудно. Ето защо е трудно да се препоръча оптимален метод. Изборът на метод за мобилизация зависи от общите цели на лечението във всеки конкретен случай.

Преди експозиция на цитотоксични агенти

Пациенти, преминали през много екстензивна предварителна миелосупресивна терапия могат да не покажат достатъчна мобилизация на РВРС за достигане на препоръчителния минимален резултат ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34 +/ kg) или ускоряване на тромбоцитното възстановяване.

Някои цитотоксични агенти проявяват специфични токсични ефекти върху хематопоетичния прогениторен ред и могат да повлияят прогениторната мобилизацията в нежелана посока. Ефектът върху прогениторните клетки може да бъде намален, когато агенти като melphalan, carmustine (BCNU) и carboplatin се прилагат продължително преди опитите за прогениторна мобилизация. Ефективност за прогениторна мобилизация се наблюдава обаче при съвместно приложение на melphalan, carmustine или carboplatin с filgrastim. Когато



предвижда трансплантация на периферни кръвни прогениторни клетки е препоръчително процедурата за стволова мобилизация да се планира по-рано в хода на лечението. При такива пациенти специално внимание трябва да се обърне на броя на мобилизираните прогенитори преди прилагането на високо дозова химиотерапия. Ако резултатите не са адекватни, преценени по критериите, посочени по-горе, трябва да се имат пред вид алтернативни форми на лечение, които не изискват прогениторна поддръжка.

Преценка на растежа на прогениторни клетки

При преценка на броя прогениторни клетки, получени от пациенти, лекувани с filgrastim, особено внимание трябва да се отдели на количествените методи. Резултатите от течния цитометричен анализ на броя на CD34+ клетки варират до голяма степен в зависимост от прецизността на използваната методология; резултатите, получени в други лаборатории, трябва да се интерпретират внимателно.

Скоростта на възстановяване броя на тромбоцитите зависи от броя на реинфузираните CD34+ клетки. Минималният препоръчителен резултат е $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34+ клетки/ kg. Резултати над този корелират с по - бързо възстановяване, а по – ниските - с по- бавно.

Специални предпазни мерки при здрави донори, подлежащи на мобилизация на периферните кръвни прогениторни клетки (РВРС)

Клинично, РВРС мобилизация не се прилага при здрави донори и следва да се провежда само преди алогенна трансплантация на прогениторни клетки. РВРС мобилизация може да се провежда само при донори, които отговарят на общите клинични и лабораторни критерии за донори на прогениторни клетки. Хематологичните параметри и инфекциозните заболявания изискват специално внимание.

Безопасността и ефикасността на filgrastim при донори на възраст под 16 и над 60 години не са проучвани.

Не се препоръчва употребата на filgrastim при бременни и жени, които кърмят.

Ако е необходима повече от една левкофереза, да се обърне специално внимание на донорите с концентрация на тромбоцитите $< 100 \times 10^9 / l$ преди левкоферезата.

Не се препоръчва провеждането на левкофереза при донори с концентрация на тромбоцитите под $75 \times 10^9 / l$, с нарушения на хемостазата и лекувани с антикоагуланти.

Лечението с filgrastim трябва да се прекрати или да се намали дозата, ако левкоцитите са $> 70 \times 10^9 / l$.

Донорите, подлежащи на лечение с filgrastim за РВРС мобилизация трябва да останат под наблюдение до нормализиране на хематологичните показатели.

Донорите трябва да останат под наблюдение за по - дълъг период от време за преценка на безопасността на filgrastim. Не бива да се пренебрегва рискът от малигнена миелоидна клонална стимулация. Препоръчва се донорите на прогениторни клетки да бъдат регистрирани и наблюдавани в центровете по афереза с оглед събиране на информация относно безопасността на filgrastim.

При здрави индивиди след терапия с filgrastim може да настъпи руптура на слезката. Поради това е необходимо да се следи за уголемяване на слезката.



(клинично или чрез ултразвуков метод). Руптура може да се подозира при наличие на абдоминална болка или болка в рамото.

Специални предпазни мерки при реципиенти на аlogenни PBPC, мобилизирани с filgrastim

Последните данни в научната литература показват, че имунологичното взаимодействие на аlogenните PBPC и реципиента може да се дължи на риска от тежка реакция на трансплантата към организма, сравнима с тази при костно-мозъчна трансплантация.

Специални противопоказания при пациенти с тежка хронична неутропения

Брой кръвни клетки

Броят на тромбоцитите трябва регулярно да се проследява и най-вече през първите няколко седмици на лечението с filgrastim. Да се обсъди незабавно прекратяване на терапията или намаляване на дозата при пациенти, които развиват тромбоцитопения (постоянно тромбоцити $< 100\ 000/mm^3$). Могат да възникнат и други промени в броя на кръвните клетки, включващи анемия и преходни покачвания на миелоидните прогенитори, което налага стриктно проследяване на броя на кръвните клетки.

Трансформация към левкемия или миелодиспластичен синдром

Специално внимание се изисква при диагностициране на тежките неутропени за разграничаването им от други хематологични нарушения като апластична анемия, миелодисплазия и миелоидна левкемия. Преди да започне лечението е необходимо да се направи пълна кръвна картина с диференциално броене и брой на тромбоцитите, да се прецени морфологията и кариотипа на костния мозък.

Ако цитогенетичните данни на пациенти с тежка хронична неутропения не отговарят на нормата, е необходимо да се обсъди прекратяване на лечението с filgrastim.

Лечението с filgrastim се прекратява при диагностицирането на левкемия или миелодиспластични синдроми (MDS). Все още не е ясно дали дългосрочната терапия може да предизвика цитогенетични увреждания, MDS или левкемична трансформация при пациенти с тежка хронична неутропения. Препоръчва се при тези пациенти да се провежда морфологично и цитогенетично изследване на костния мозък (приблизително на всеки 12 месеца)

Други

Случаи на преходна неутропения, напр. вирусни инфекции, трябва да бъдат изключени.

Увеличението на слезката е директен ефект от лечението с filgrastim. Намаляването на дозата спира прогресията на нарастването. Размерът на слезката трябва да се проследява редовно. Спленомегалията се установява с абдоминална палпация.

Могат да възникнат хематурия и протеинурия. За проследяването им е необходимо регулярно изследване на урината.

Не са установени безопасността и ефикасността при новородени и пациенти с автоимунна неутропения.



Специални предпазни мерки при пациенти с HIV инфекция

Брой кръвни клетки

Абсолютният брой на неутрофилите (ANC) трябва строго да се мониторира, особено през първите няколко седмици от лечението с filgrastim. При някои пациенти се наблюдава много бързо повлияване със значително увеличение на броя неутрофили още с първата доза. Препоръчва се ежедневно определяне на ANC през първите 2 - 3 дни от приложението на filgrastim, след което два пъти седмично през следващите две седмици и веднъж седмично или веднъж на 2 седмици по време на поддържащата терапия. При интермитентното дозиране с 30 MIU (300 µg) filgrastim се наблюдават широки флукуации на ANC. За да се определи ANC на пациента по време на максимум и минимум, се препоръчва пробите за измерване на абсолютен брой неутрофили да се взимат непосредствено преди всяко планирано дозиране с filgrastim.

Рискове, свързани с повишени дози миелосупресивни лекарствени продукти

Лечението само с filgrastim не изключва възникването на тромбоцитопения и анемия в резултат на миелосупресивна медикация. В резултат от възможността за прилагане на по - високи дози или по- голям брой от тази група лекарства при лечение с filgrastim, пациентът може да е с по- висок риск за развитие на тромбоцитопения и анемия. Препоръчва се регулярен контрол на броя кръвни клетки.

Инфекции и малигнени заболявания, които причиняват миелосупресия

Неутропенията може да е в резултат от инфилтриране на костния мозък с опортюнистични инфекции (напр. *Mycobacterium avium*) или злокачествени заболявания (напр. лимфом). При пациенти с доказана инфекция или малигнено заболяване е необходимо да се назначи съответна терапия за съпътстващото заболяване. Ефектът на filgrastim върху неутропения, причинена от инфекция, инфилтрирана в костния мозък или малигнено заболяване, не е добре установен.

Специални предпазни мерки при пациенти със сърповидно - клетъчна анемия

В научната литература се съобщава за огромно увеличение на броя на белите кръвни клетки. Това е лош прогностичен белег при сърповидно-клетъчната анемия. При пациенти, стародащи от сърповидно-клетъчна анемия filgrastim се прилага с повишено внимание. Да се проследяват редовно лабораторните и клиничните параметри. Да се отдели специално внимание на възможната причинно-следствена връзка между терапията с filgrastim, спленомегалията и кризите, породени от съдова оклузия.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Безопасността и ефективността на filgrastim, приложен в деня на миелосупресивната цитотоксична терапия не са точно определени. В отношение на чувствителността на бързо делящите се миелоидни клетки към миелосупресивната цитотоксична химиотерапия, употребата на filgrastim се препоръчва 24 часа преди и 24 часа след химиотерапията.



лекувани едновременно с filgrastim и 5-флуороурацил, би могло да се наблюдава неутропения в по-изразена степен.

Не са проучвани възможните взаимодействия с други хематопоеитични растежни фактори и цитокини.

Литият потенцира освобождаването на неутрофили, както и ефекта на filgrastim. Това взаимодействие все още не е достатъчно проучено, но няма данни относно причинени увреждания.

4.6. Бременност и кърмене

Безопасността на filgrastim не е проучвана при бременни жени. В научната литература съществуват данни за преминаването му през плацентата. Посочено е, че не е наблюдаван тератогенен ефект след приложение на filgrastim при женски плъхове и зайци, но има абортивен ефект при зайците. Filgrastim може да се използва при бременни само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода.

Не е известно дали filgrastim се екскретира в майчиното мляко, поради което приложението му при жени, които кърмят, не се препоръчва.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не се съобщават.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Съгласно проучване за биоеквивалентност на Neupogen (*F.Hoffmann – La Roche Ltd.*) и Grasalva (*Sicor Biotech UAB*) профилът на нежелани лекарствени реакции за двата продукта е идентичен.

Онкологично болни

При 10% от пациентите се отчита лека до умерена мускулно-скелетна болка, при 3% - до силна. Като рядко наблюдавани нежелани лекарствени реакции са докладвани нарушения в уринирането – лека до умерена дисурия.

В рандомизирани, плацебо-контролирани клинични проучвания filgrastim не повишава честотата на нежеланите реакции, свързани с цитотоксичната химиотерапия. Нежеланите лекарствени реакции, докладвани за различните групи лекарствени продукти (filgrastim, химиотерапия, комбинирани и плацебо), са подобни и включват гадене и повръщане, алоpecia, диария, анорексия, умора, мукозит, главоболие, кашлица, кожни обриви, болка в гърдите, обща слабост, болки в гърлото, констипация и неспецифична болка.

В зависимост от препоръчителните терапевтични дози на filgrastim се наблюдават доза-зависими, обикновено леки до умерени повишения на лактат-дехидрогеназата, алкалната фосфатаза, серумната пикочна киселина и глутамил трансферазата при 50%, 35%, 25% и 10% от пациентите.



Възможно е преходно понижаване на кръвното налягане (не се налага лечение). Съдови увреждания, включително вено-оклузивно заболяване и нарушения на флуидния обем са докладвани при пациенти, подложени на химиотерапия с високи дози и последваща трансплантация на костен мозък. Не е установена причинно-следствена връзка с filgrastim.

В редки случаи са докладвани васкулити, с неясен механизъм на действие.

Докладван е и Sweet's syndrome (остра фебрилна неутрофилна дерматоза). Голяма част от пациентите, при които е диагностициран този синдром страдат от левкемия (Sweet's syndrome е характерен за това заболяване), следователно не е ясно дали тази нежелана лекарствена реакция е породена от filgrastim.

Съществуват единични съобщения за изострен ревматоиден артрит.

При някои пациенти са наблюдавани белодробни инфилтрати, които причиняват респираторен дистрес синдром (ARDS), който може да приключи фатално.

В редки случаи се отчитат симптоми, предполагащи алергичен тип, като почти 50% от тях са свързани с първоначалната доза. Като цяло, нежеланите лекарствени реакции са по-чести при интравенозно приложение. В някои случаи при повторно приложение симптомите се повтарят.

Съществуват данни, че при продължително лечение с filgrastim около 1/3 от пациентите в тази група болни развиват субклинична спленомегалия.

Пациенти с тежка хронична неутропения (SCN)

При тези пациенти рядко се наблюдават нежелани лекарствени реакции, свързани с filgrastim и честотата им намалява с времето.

Най-често срещаните клинични оплаквания, отдавани на терапията с filgrastim са болка в костите и обща мускулно-скелетна болка.

Други наблюдения отчитат спленомегалия, която обикновено не прогресира и тромбоцитопения. По-малко от 10% от пациентите се оплакват от главоболие и диария в началото на лечението. Такава е и честотата на анемия и епистаксис, но само след продължителна употреба.

Преходно увеличение, но без клинична картина, се наблюдава при серумната пикочна киселина, лактат дехидрогеназата и алкалната фосфатаза. Може да се отчете и преходно, умерено снижение на кръвната захар (без да е на гладно).

При по-малко от 2% от пациентите се наблюдават реакция в мястото на инжектиране, главоболие, хепатомегалия, артралгия, алопеция, остеопороза и обрив.

При продължителна употреба е докладван кожен васкулит при 2% от пациентите. Единични са случаите на протеинурия и/или хематурия.

Пациенти с HIV инфекция

При проведените клинични проучвания единствените нежелани лекарствени реакции, за които се приема, че са постоянно свързани с приложението на



filgrastim, са мускулно-скелетна болка, предимно слаба до умерена болка в костите и миалгия. Честотата на докладваните случаи е идиентична с тази при онкологично болните.

В докладваните случаи спленомегалията се свързва с приложението на filgrastim при по-малко от 3% от пациентите. Във всеки от случаите тя е лека до умерена при физикално изследване и с благоприятно развитие; не е диагностициран хиперспленизъм и не е правена спленектомия. Предвид това, че при пациентите с HIV спленомегалията е често срещано явление, което присъства в различна степен и при голяма част от болните от СПИН, връзката с лечението с filgrastim е неясна.

Здрави донори, подлежащи на мобилизация на периферните кръвни прогениторни клетки (PBPC)

Най-често докладваните нежелани лекарствени реакции са умерено изразена болка в костите и миалгия.

Левкоцитоза (левкоцити $>50 \times 10^9/l$) се наблюдава при 41%, а транзиторна тромбоцитопения (тромбоцити $<100 \times 10^9/l$) – при 35% от пациентите след приложение на filgrastim и левкофереза.

При някои здрави донори се повишават, без клинично значение, концентрациите на LDH, AST, алкалната фосфатаза и серумната пикочна киселина.

Много рядко се докладва за изостряне на артрит или тежки алергични реакции.

PBPC-донорите страдат от главоболие (смята се, че е резултат от приложението на filgrastim).

В няколко случаи е докладвано за руптура на слезката при здрави донори, които са получавали гранулоцитни колонио-стимулиращи фактори.

Здрави доброволци

Биоеквивалентността на Neupogen (*F. Hoffmann – La Roche Ltd.*) и Grasalva (*Sicor Biotech UAB*) е установена с клинично проучване. Дозата 30 MIU (300 mcg) filgrastim се понася добре, а всички отчетени нежелани лекарствени реакции са идиентични, както при изследваната, така и при контролната група.

Нежелани лекарствени реакции (доказано или предполагаемо свързани с filgrastim): най-често главоболие (18%) и треска (13%). В редки случаи се докладва за болка в гърба или раменете (6%), увеличена концентрация на алкалната фосфатаза (4%) и на серумната пикочна киселина (3%). Много рядко се отчитат: слабост (1%), изпотяване (1%), повишено кръвно налягане (1%), повишена концентрация на фосфор (1%), повишена концентрация на левкоцити за повече от 2 седмици (1%), хипергликемия (1%) и повишена концентрация на моноцити за повече от 2 седмици (1%).

4.9. Предозиране

Ефектите на filgrastim при предозиране не са установени. Прекратяване на лечението с filgrastim обикновено води до намаляване на неутрофилите в циркулацията и впоследствие до възстановяване на нормалните стойности.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Лекарственото вещество в Grasalva е filgrastim.

Filgrastim е рекомбинантен човешки колонио-стимулиращ фактор (G-CSF), чиято биологична активност наподобява тази на ендогенния човешки G-CSF. Различава се по това, че съдържа N-терминален метионинов остатък и не е гликозилиран.

Filgrastim е получен от рекомбинантна *Escherichia coli*, носител на генетично променен плазмид, съдържащ гена, кодиращ човешкия гранулоцит колонио - стимулиращ фактор.

Filgrastim е гликопротеин, който контролира производството и освобождаването на функционални неутрофили от костния мозък.

До 24 часа след приложението му filgrastim увеличава значително броя на неутрофилите в периферната кръв и само умерено повишава броя на моноцитите. При някои пациенти с тежка хронична неутропения filgrastim може да индуцира леко повишение на броя циркулиращи еозинофили и базофили в сравнение с изходните стойности; част от тези пациенти могат да имат еозинофилия или базофилия преди лечението.

Повишаването на броя на неутрофилите при препоръчителните дози е доза-зависимо. Изследванията на хемотаксичната и фагоцитарната активност показват, че произведените от организма след лечение с filgrastim неутрофили са с нормална или подобрена функция. До 1-2 дни след прекратяване на лечението с filgrastim броят на циркулиращите неутрофили спада с 50%; до нормални стойности се връща за 1 до 7 дни.

Лечението с filgrastim на пациенти, подложени на цитотоксична химиотерапия, намалява значително честотата, тежестта и продължителността на неутропенията и фебрилната неутропения.

Лечението с filgrastim намалява значително продължителността на фебрилната неутропения, приложението на антибиотици и хоспитализацията след индукционна химиотерапия при остра миелогенна левкемия, след миелоаблативна терапия и костно-мозъчна трансплантация. Независимо от това, в научната литература няма данни за намаляване случаите на треска и честотата на доказаните инфекции, както и на продължителността на треската при пациенти, подложени на миелоаблативна терапия и костно-мозъчна трансплантация.

Приложението на filgrastim, самостоятелно или след химиотерапия, мобилизира хематопоеичните прогениторни клетки в периферната кръв. Тези автоложни (PBPC) клетки могат да бъдат отделяни и инфузирани след високи дози цитотоксично лечение, в замяна или като допълнение на трансплантацията на костен мозък. Инфузията им ускорява хемопоеичното възстановяване и намалява продължителността на риска от хеморагични усложнения, както и необходимостта от тромбоцитна трансфузия.

Лечението с filgrastim на реципиенти на мобилизирани алогенни PBPC клетки допринася за по-бързото възстановяване на хематологичните параметри в сравнение с алогенната костно-мозъчна трансплантация. Концентрацията на тромбоцитите се възстановява и не е необходимо мониториране.

Приложението на filgrastim 4-5 дни в доза 10 µg/ kg дневно подкожно, след две левкоферези, обичайно дава възможност да се получат $\geq 4 \times 10^6$ CD34+ клетки/ kg телесна маса на реципиента.

Прилагането на filgrastim при пациенти – деца и възрастни с тежка хронична неутропения (тежка вродена, циклична и идиопатична неутропения) води до постоянно нарастване на абсолютния брой неутрофили в периферната кръв и намалява честотата на инфекциите и свързаните с тях усложнения.



Приложението на filgrastim при пациенти с HIV запазва броя на неутрофилите в границите на нормата, с което позволява планирано дозиране на противовирусни и/ или миелосупресивни лекарствени продукти. Няма данни при пациенти с HIV, лекувани с filgrastim, да се наблюдава нарастване на HIV – репликацията.

Подобно на другите хемопоетични фактори filgrastim стимулира пролиферацията на човешки ендотелни клетки *in vitro*.

В клинично проучване за биеквивалентност Neupogen (*F.Hoffmann – La Roche Ltd.*) и Grasalva (*Sicor Biotech UAB*) са прилагани при здрави доброволци от мъжки пол. Отчетено е, че фармакодинамичните параметри (ANC_{max} , T_{max} , AUC_{0-1} , $AUC_{0-\infty}$) на абсолютния брой неутрофили при Grasalva са идентични с тези при Neupogen.

5.2. Фармакокинетични свойства

Клирънсът на filgrastim след подкожно или венозно приложение е по типа на фармакокинетика от първи порядък. Времето на полу-елиминиране от серума е 3.5 часа при скорост на елиминиране приблизително 0.6 ml/ min/ kg. Инфузия с filgrastim за период до 28 дни при пациенти във възстановителен период след автоложна костно-мозъчна трансплантация, не води до акумулиране на лекарствения продукт, а характеристиката на елиминиране е сравнима с посочената. Съществува положителна линейна зависимост между дозата и серумната концентрация на filgrastim, независимо дали е приложен подкожно или интравенозно. След подкожно въвеждане на препоръчителните дози серумните концентрации се задържат над 10 ng/ ml в продължение на 8 до 16 часа. Обемът на разпределение в кръвта е приблизително 150 ml / kg.

В клинично проучване за биеквивалентност Neupogen (*F.Hoffmann – La Roche Ltd.*) и Grasalva (*Sicor Biotech UAB*) са прилагани при здрави доброволци от мъжки пол. Отчетено е, че фармакокинетичните параметри (AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, C_{max} , T_{max} , $T_{1/2}$, λ) при Grasalva са идентични с тези при Neupogen.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Няма данни, предназначени за лекарите, чиято важност да налага включването им в кратката характеристика на продукта.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

Acetic acide	0.48 mg
Sorbitol	40.0 mg
Polysorbate 80	0.020mg
Sodium Hydroxide	до pH 4.0
Water for injection	до 0.8 ml

6.2. Физико-химични несъвместимости

Grasalva не трябва да се разрежда със солеви разтвори.



6.3. Срок на годност

12 месеца.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура 2-8°C.

6.5. Данни за опаковката

Grasalva 48 MIU (480 µg) се предлага в предварително напълнена стъклена (тип I, EP) спринцовка, съдържаща 0,8 ml разтвор. Една вторична опаковка съдържа 1 предварително напълнена спринцовка с прикрепена игла и листовка за пациента.

6.6. Препоръки при употреба

При необходимост Grasalva може да бъде разреден в 5%-ен разтвор на глюкоза. Разреденият filgrastim може да се адсорбира към стъкло и пластмасови материали.

При разреждане на Grasalva в концентрации под 1.5 MIU (15 µg)/ ml трябва да се добави човешки серумен албумин до окончателна концентрация 2 mg/ ml.

При никакви обстоятелства не се препоръчва разреждане до окончателна концентрация под 0.2 MIU (2 µg)/ ml.

Пример: При количество за инжектиране 20 ml, крайните дози Grasalva под 30 MIU (300 µg) трябва да се допълнят с 0.2 ml 20% човешки серумен албумин (EP). Grasalva не съдържа консерванти. За да се избегне бактериална контаминация се разпространява в предварително напълнени спринцовки за еднократна употреба. След инжектиране на предписаната доза, останалото неизползвано количество се изхвърля.

При правилно разреждане в 5%-ен разтвор на глюкоза Grasalva е напълно съвместим със стъкло и някои пластмаси като поливинилхлорид, полиолефин (кополимер на полипропилен и полиетилен) и полипропилен.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Sicor Biotech UAB
V.A. Graiciuno 8
LT-02241 Vilnius
Lithuania

8. Регистрационен номер в регистъра по чл. 28 ЗЛАХМ

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт (подновяване на разрешението)

10. Дата на (частична) актуализация на текста
Март 2005

