

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tevagrastim 30 mln j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu do wstrzykiwań lub infuzji zawiera 60 milionów jednostek międzynarodowych [mln j.m.] (600µg) filgrastymu.

Każda ampułko-strzykawka zawiera 30 mln j.m. (300 µg) filgrastymu w 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.

Filgrastym (rekombinowany metionylowany ludzki czynnik wzrostu kolonii granulocytów) jest wytwarzany przez szczep K802 bakterii *Escherichia coli* techniką rekombinacji DNA.

Substancja pomocnicza: Każdy ml roztworu zawiera 50 mg sorbitolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

Klarowny, bezbarwny roztwór.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Tevagrastim jest wskazany w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości występowania neutropenii z gorączką u pacjentów otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi z powodu stwierdzonego nowotworu złośliwego (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych) oraz w celu skrócenia czasu trwania neutropenii u pacjentów poddanych leczeniu mieloablacyjnemu przed przeszczepieniem szpiku, u których występuje zwiększone ryzyko przedłużonej ciężkiej neutropenii. Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania filgrastymu są podobne u dorosłych i dzieci otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi.

Tevagrastim jest wskazany w celu mobilizacji komórek progenitorowych krwi obwodowej (ang. peripheral blood progenitor cells, PBPC).

U pacjentów, dzieci lub dorosłych z ciężką wrodzoną, cykliczną lub idiopatyczną neutropenią z bezwzględną liczbą neutrofilów (ANC)  $\leq 0,5 \times 10^9/l$  oraz ciężkimi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie, przewlekłe podawanie preparatu Tevagrastim jest wskazane w celu zwiększenia liczby neutrofilów oraz zmniejszenia częstości i czasu trwania objawów związanych z zakażeniem.

Tevagrastim jest wskazany w leczeniu przewlekłej neutropenii (ANC  $\leq 1,0 \times 10^9/l$ ) u pacjentów z zaawansowanym zakażeniem wirusem HIV, w celu zmniejszenia ryzyka zakażeń bakteryjnych, gdy nie można zastosować innych metod leczenia neutropenii.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Szczegółne wymagania

Leczenie filgrastymem należy stosować wyłącznie we współpracy ze specjalistycznym ośrodkiem onkologicznym, posiadającym doświadczenie w leczeniu czynnikiem wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) oraz w leczeniu zaburzeń hematologicznych i wyposażonym w odpowiedni sprzęt diagnostyczny. Zabiegi mobilizacji i aferezy należy przeprowadzać we współpracy z ośrodkiem onkologiczno-hematologicznym, posiadającym odpowiednie doświadczenie w tej dziedzinie oraz wyposażonym w sprzęt do prawidłowego monitorowania krwiotwórczych komórek progenitorowych.

#### Chemioterapia lekami cytotoksycznymi

Zalecana dawka filgrastymu wynosi 0,5 mln j.m. (5 µg)/kg mc./dobę. Pierwszej dawki filgrastymu nie należy podawać przed upływem 24 godzin od chemioterapii. Filgrastym można podawać codziennie we wstrzyknięciu podskórnym lub w 30 minutowej infuzji dożylniej po uprzednim rozcieńczeniu w roztworze glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%) (instrukcja rozcieńczenia, patrz punkt 6.6).

W większości przypadków preferowaną drogą podania jest wstrzyknięcie podskórne. Istnieją pewne dowody pochodzące z badania z zastosowaniem dawki pojedynczej, że infuzja dożylna może skracać czas działania leku. Znaczenie kliniczne tej obserwacji w przypadku podawania dawek wielokrotnych jest niejasne. Wybór drogi podania preparatu powinien zależeć od indywidualnej sytuacji klinicznej. W randomizowanych badaniach klinicznych stosowano dawkę 23 mln j.m. (230 µg)/m<sup>2</sup> pc./dobę (4,0 do 8,4 µg/kg mc./dobę) podawaną podskórnie.

Filgrastym należy podawać codziennie, aż do ustąpienia stanu maksymalnego zmniejszenia (nadir) ilości neutrofilów oraz powrotu ich liczby do wartości prawidłowych. Po chemioterapii stosowanej w leczeniu guzów litych, chłoniaków i białaczek limfatycznych przewiduje się, że czas trwania leczenia spełniający wymienione wyżej kryteria wyniesie do 14 dni. Po indukcji i konsolidacji leczenia ostrej białaczki szpikowej czas trwania leczenia może być znacznie dłuższy (do 38 dni) w zależności od rodzaju, dawki i schematu chemioterapii.

U pacjentów otrzymujących chemioterapię, zazwyczaj 1-2 dni po rozpoczęciu leczenia filgrastymem występuje przejściowe zwiększenie ilości neutrofilów. Jednak, aby uzyskać trwałą reakcję kliniczną, nie należy przerywać podawania filgrastymu przed ustąpieniem przewidywanego nadiru i powrotem liczby neutrofilów do wartości prawidłowych. Przedwczesne przerwanie leczenia filgrastymem przed osiągnięciem spodziewanego nadiru liczby neutrofilów nie jest zalecane.

#### Pacjenci otrzymujący leczenie mieloablacyjne poprzedzające przeszczepienie szpiku

Zalecana dawka początkowa filgrastymu wynosi 1,0 mln j.m. (10 µg)/kg mc./dobę, podawana w 30 minutowej lub 24-godzinnej infuzji dożylniej bądź 1,0 mln j.m. (10 µg)/kg mc./dobę, podawana w ciągłej 24-godzinnej infuzji podskórnej. Filgrastym należy rozcieńczyć w 20 ml roztworu glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%) (instrukcja rozcieńczenia, patrz punkt 6.6).

Pierwszej dawki filgrastymu nie należy podawać przed upływem 24 godzin od chemioterapii oraz w ciągu 24 godzin od infuzji szpiku kostnego.

Po ustąpieniu nadiru liczby neutrofilów, dobową dawkę filgrastymu należy dostosować w zależności od zmian liczby neutrofilów, wg następującego schematu:

| <b>Liczba neutrofilów</b>                                                                                                                                  | <b>Dostosowanie dawki filgrastymu</b>               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l przez 3 kolejne dni                                                                                                             | Zmniejszyć dawkę do 0,5 mln j.m. (5 µg)/kg mc./dobę |
| Następnie, jeśli ANC pozostaje > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l przez następne 3 dni z rzędu                                                                     | Przerwać podawanie filgrastymu                      |
| Jeśli ANC zmniejszy się do < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l w okresie leczenia, dawkę filgrastymu należy ponownie zwiększyć zgodnie z podanymi wyżej wskazówkami |                                                     |

#### Mobilizacja PBPC u pacjentów poddanych leczeniu mielosupresyjnemu lub mieloablacyjnemu przed przeszczepem autologicznych komórek progenitorowych krwi obwodowej

Zalecana dawka filgrastymu w celu mobilizacji PBPC, gdy lek stosowany jest w monoterapii wynosi 1,0 mln j.m. (10 µg)/kg mc./dobę, podawana w 24-godzinnej ciągłej infuzji podskórnej lub pojedynczym codziennym wstrzyknięciu podskórnym przez 5-7 kolejnych dni. W przypadku infuzji, filgrastym należy rozcieńczyć w 20 ml roztworu glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%) (instrukcja rozcieńczenia, patrz punkt 6.6). Czas wykonania leukaferazy: 1 lub 2 zabiegi leukaferazy w dniu 5 i 6 są często wystarczające. W innych sytuacjach konieczne może być wykonanie dodatkowych zabiegów leukaferazy. Podawanie filgrastymu należy kontynuować aż do ostatniej leukaferazy.

Zalecana dawka filgrastymu w mobilizacji PBPC po chemioterapii mielosupresyjnej wynosi 0,5 mln j.m. (5 µg)/kg mc./dobę podawana codziennie w postaci wstrzyknięcia podskórnego począwszy od pierwszego dnia po zakończeniu chemioterapii, aż do ustąpienia przewidywanego nadiru liczby neutrofilów i jej normalizacji. Leukaferazę należy wykonać w okresie, gdy ANC wzrośnie z  $< 0,5 \times 10^9/l$  do  $> 5,0 \times 10^9/l$ . U pacjentów, którzy nie byli w przeszłości poddani intensywnej chemioterapii, jednorazowa leukaferaza jest często wystarczająca. W innych sytuacjach zaleca się wykonanie dodatkowych zabiegów leukaferazy.

#### Mobilizacja PBPC u zdrowych dawców przed alogenicznym przeszczepem komórek progenitorowych krwi obwodowej

W celu mobilizacji PBPC u zdrowych dawców, filgrastym należy podawać podskórnie w dawce 1,0 mln j.m. (10 µg)/kg mc./dobę przez 4-5 kolejnych dni. Leukaferazę należy rozpocząć w dniu 5 i kontynuować do dnia 6, jeśli jest to konieczne, tak, by możliwe było pobranie  $4 \times 10^6$  komórek  $CD34^+$ /kg masy ciała biorcy.

#### Pacjenci z ciężką przewlekłą neutropenią (SCN)

##### *Neutropenia wrodzona*

Zalecana dawka początkowa wynosi 1,2 mln j.m. (12 µg)/kg mc./dobę podskórnie jako dawka pojedyncza lub dawki podzielone.

##### *Neutropenia idiopatyczna lub cykliczna*

Zalecana dawka początkowa wynosi 0,5 mln j.m. (5 µg)/kg mc./dobę podskórnie jako dawka pojedyncza lub dawki podzielone.

##### *Dostosowanie dawki*

Filgrastym należy podawać codziennie we wstrzyknięciu podskórnym, aż liczba neutrofilów zwiększy się i będzie się utrzymywać na poziomie przekraczającym  $1,5 \times 10^9/l$ . Po uzyskaniu reakcji na leczenie należy ustalić minimalną skuteczną dawkę leku, zapewniającą utrzymanie tego efektu. Aby utrzymać odpowiednią liczbę neutrofilów konieczne jest przewlekłe codzienne podawanie leku. Po 1-2 tygodniach leczenia dawkę początkową można podwoić lub zmniejszyć o połowę w zależności od reakcji danego pacjenta na leczenie. Następnie dawkę można indywidualnie dostosowywać co 1-2 tygodnie, tak by przeciętna liczba neutrofilów utrzymywała się pomiędzy  $1,5 \times 10^9/l$  a  $10 \times 10^9/l$ . U pacjentów z ciężkimi zakażeniami można rozważyć szybsze zwiększanie dawki. W badaniach klinicznych u 97% pacjentów z reakcją na leczenie pełna odpowiedź wystąpiła po zastosowaniu dawki 2,4 mln j.m. (24 µg)/kg mc./dobę. Bezpieczeństwo przewlekłego stosowania filgrastymu w dawce większej niż 2,4 mln j.m. (24 µg)/kg mc./dobę u pacjentów z SCN nie zostało ustalone.

#### Pacjenci zakażeni wirusem HIV

##### *Odwroćenie neutropenii*

Zalecana dawka początkowa filgrastymu wynosi 0,1 mln j.m. (1 µg)/kg mc./dobę podawana codziennie we wstrzyknięciu podskórnym i może być zwiększona maksymalnie do 0,4 mln j.m. (4 µg)/kg mc./dobę. Lek należy podawać do chwili, gdy liczba neutrofilów osiągnie wartości prawidłowe i może być utrzymana na tym poziomie ( $ANC > 2,0 \times 10^9/l$ ). W badaniach klinicznych u ponad 90% pacjentów uzyskano odpowiedź na leczenie tymi dawkami, a odwrócenie neutropenii nastąpiło średnio po 2 dniach.

U niewielkiej liczby pacjentów (<10%) dla odwrócenia neutropenii konieczne było podanie dawek do 1,0 mln j.m. (10 µg)/kg mc./dobę.

#### *Utrzymanie prawidłowej liczby neutrofilów*

Po odwróceniu neutropenii należy ustalić minimalną skuteczną dawkę leku pozwalającą na utrzymanie prawidłowej liczby neutrofilów. Zaleca się dostosowanie dawki początkowej i podawanie co drugą dobę 30 mln j.m. (300 µg)/dobę we wstrzyknięciu podskórnym. Może zająć konieczność dalszego dostosowania dawki, w zależności od bezwzględnej liczby neutrofilów, tak by utrzymywała się ona powyżej wartości  $2,0 \times 10^9/l$ . W badaniach klinicznych konieczne było podawanie dawki 30 mln j.m. (300 µg)/dobę przez 1-7 dni w tygodniu, by utrzymać ANC powyżej  $2,0 \times 10^9/l$ , a średnia częstość podawania leku wynosiła 3 dni w tygodniu. W celu utrzymania wartości ANC  $> 2,0 \times 10^9/l$  może zająć konieczność długoterminowego podawania leku.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

W badaniach klinicznych z filgrastymem uczestniczyła niewielka liczba pacjentów w podeszłym wieku, jednak nie przeprowadzono specjalnych badań z udziałem tej grupy wiekowej i dlatego nie można sformułować specjalnych zaleceń dotyczących dawkowania.

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek*

Badania z zastosowaniem filgrastymu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby wykazują, że profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny jest podobny jak u osób z prawidłową czynnością tych narządów. W tej sytuacji nie ma konieczności dostosowywania dawki leku.

##### *Stosowanie u dzieci z SCN i nowotworem złośliwym*

Sześćdziesiąt pięć procent pacjentów uczestniczących w programie badawczym dotyczącym SCN stanowiły osoby w wieku poniżej 18 lat. Skuteczność leczenia była wyraźna w tej grupie wiekowej, której większość stanowili pacjenci z wrodzoną neutropenią. Nie stwierdzono różnic w profilu bezpieczeństwa leku u dzieci leczonych z powodu ciężkiej przewlekłej neutropenii.

Dane z badań klinicznych prowadzonych z udziałem dzieci wskazują, że bezpieczeństwo i skuteczność stosowania filgrastymu są podobne u dorosłych i dzieci otrzymujących chemioterapię środkami cytotoksycznymi.

Zalecenia dotyczące dawkowania leku u dzieci są takie same jak u dorosłych otrzymujących mielosupresyjną chemioterapię cytotoksyczną.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### Specjalne ostrzeżenia

Filgrastymu nie należy stosować w celu zwiększenia dawki chemioterapii lekami cytotoksycznymi poza ustalone schematy dawkowania (patrz poniżej).

Filgrastymu nie należy podawać pacjentom z ciężką wrodzoną neutropenią (zespołem Kostmana) z zaburzeniami cytotetycznymi (patrz niżej).

##### Szczególne środki ostrożności u pacjentów z ostrą białaczką szpikową

### *Wzrost komórek nowotworowych*

Czynnik wzrostu kolonii granulocytów może stymulować wzrost komórek szpikowych *in vitro*. Podobny efekt może wystąpić *in vitro* w stosunku do niektórych komórek pozaszpikowych.

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania filgrastymu u pacjentów z zespołem mielodysplastycznym lub przewlekłą białaczką szpikową nie zostały ustalone. Dlatego nie zaleca się podawania filgrastymu w leczeniu tych chorób. Należy zwrócić szczególną uwagę na zróżnicowanie przemiany blastycznej w przewlekłej białaczce szpikowej od przemiany blastycznej w ostrej białaczce szpikowej.

Biorąc pod uwagę ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku u pacjentów z wtórną AML, podawanie filgrastymu wymaga zachowania ostrożności.

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania filgrastymu u pacjentów w wieku < 55 lat z ostrą białaczką szpikową *de novo* i dobrze rokującymi zmianami cytogenetycznymi [t(8;21), t(15;17), i inv(16)] nie zostały ustalone.

### *Inne szczególne środki ostrożności*

U pacjentów ze współistniejącymi chorobami kości o typie osteoporozy otrzymujących ciągle leczenie filgrastymem przez ponad 6 miesięcy może być wskazane monitorowanie gęstości kości.

Po podaniu czynnika wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) zgłaszano rzadkie przypadki działań niepożądanych dotyczących płuc, zwłaszcza śródmiąższowe zapalenie płuc. Pacjenci z naciekami w płucach lub zapaleniem płuc w niedawnej przeszłości mogą być w grupie większego ryzyka. Wystąpienie takich objawów płucnych jak kaszel, gorączka i duszność wraz z objawami radiologicznymi świadczącymi o naciekach w płucach i pogorszeniem czynności płuc mogą świadczyć o rozwijającym się zespole ostrej niewydolności oddechowej dorosłych (ARDS). W takich przypadkach należy przerwać podawanie filgrastymu i zastosować odpowiednie leczenie.

### *Szczególne środki ostrożności u pacjentów z nowotworami złośliwymi*

#### *Leukocytoza*

U mniej niż 5% pacjentów otrzymujących filgrastym w dawkach większych niż 0,3 mln j.m./kg mc./dobę (3 µg/kg mc./dobę) obserwowano ilość białych krwinek wynoszącą  $100 \times 10^9/l$  lub więcej. Nie zgłaszano działań niepożądanych związanych bezpośrednio z leukocytozą tego stopnia. Biorąc jednak pod uwagę ryzyko związane z ciężką leukocytozą, podczas leczenia filgrastymem należy regularnie oznaczać liczbę białych krwinek. Jeśli liczba leukocytów będzie większa niż  $50 \times 10^9/l$  po wystąpieniu przewidywanego nadiru, należy natychmiast przerwać podawanie filgrastymu. Jednak w okresie podawania filgrastymu w celu mobilizacji PBPC, preparat należy odstawić lub zmniejszyć dawkę, jeśli liczba leukocytów będzie większa niż  $>70 \times 10^9/l$ .

#### *Ryzyko związane ze zwiększeniem dawki chemioterapii*

Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów otrzymujących chemioterapię w dużych dawkach, ponieważ nie wykazano, by takie postępowanie dało lepsze wyniki leczenia nowotworu, a zwiększenie dawki chemioterapeutyków może prowadzić do nasilenia działań toksycznych, w tym na serce, płuca, układ nerwowy i skórę (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego poszczególnych chemioterapeutyków).

Leczenie filgrastymem w monoterapii nie wyklucza wystąpienia trombocytopenii i niedokrwistości wywołanych stosowaniem chemioterapii substancjami o działaniu mielosupresyjnym. Z uwagi na możliwość zwiększenia dawki chemioterapii (np. otrzymywania pełnych dawek zgodnie z zaleconym schematem dawkowania) pacjent może podlegać zwiększonemu ryzyku wystąpienia trombocytopenii i niedokrwistości. Zaleca się regularne monitorowanie liczby płytek krwi i hematokrytu. Należy zachować szczególną ostrożność podczas monoterapii lub leczenia skojarzonego środkami chemioterapeutycznymi, o których wiadomo, że wywołują ciężką trombocytopenię.

Wykazano, że zastosowanie komórek progenitorowych krwi obwodowej zmobilizowanych filgrastymem zmniejsza nasilenie i czas trwania trombocytopenii po chemioterapii mielosupresyjnej lub mieloablacyjnej.

#### *Inne szczególne środki ostrożności*

Działanie filgrastymu u pacjentów ze znacznie zmniejszoną liczbą mieloidalnych komórek progenitorowych nie zostało zbadane. Filgrastym działa głównie na prekursorów neutrofilów, powodując zwiększenie liczby neutrofilów. Dlatego u pacjentów ze zmniejszoną liczbą prekursorów reakcja na leczenie może być słabsza (np. u osób otrzymujących intensywną radioterapię lub chemioterapię, bądź u pacjentów z naciekami nowotworowymi szpiku).

Zgłaszano przypadki wystąpienia choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi” (ang. *Graft versus Host Disease*, GvHD) i zgonów u pacjentów otrzymujących G-CSF po alogenicznym przeszczepie szpiku kostnego (patrz punkt 5.1).

Zwiększenie aktywności krwiotwórczej szpiku w odpowiedzi na leczenie czynnikiem wzrostu było związane z przemijającym gromadzeniem znacznika w obrazowaniu kości. Należy brać to pod uwagę podczas interpretowania wyników badań obrazowych kości.

#### *Specjalne środki ostrożności u pacjentów poddanych mobilizacji komórek progenitorowych krwi obwodowej*

##### *Mobilizacja*

Brak prospektywnych, randomizowanych badań porównujących dwie zalecane metody mobilizacji (filgrastym w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią lekami mielosupresyjnymi) w tej samej populacji pacjentów. Stopień zróżnicowania pomiędzy poszczególnymi pacjentami oraz pomiędzy wynikami badań laboratoryjnych komórek CD34<sup>+</sup> utrudnia bezpośrednie porównanie wyników różnych badań. Z tego względu trudno jest zalecić optymalną metodę. Wybór metody mobilizacji należy rozważyć w kontekście ogólnych celów leczenia dla każdego pacjenta.

##### *Wcześniejsze leczenie preparatami cytotoksycznymi*

Pacjenci, którzy wcześniej przebyli bardzo intensywne leczenie mielosupresyjne mogą nie wykazywać wystarczającej mobilizacji komórek PBPC, pozwalającej na uzyskanie zalecanego minimalnego uzysku komórek ( $2,0 \times 10^6$  komórek CD34<sup>+</sup>/kg mc.) lub przyspieszenia regeneracji płytek krwi w tym samym stopniu.

Niektóre środki cytotoksyczne wykazują szczególne działanie toksyczne na pulę krwiotwórczych komórek progenitorowych i mogą negatywnie wpływać na mobilizację komórek progenitorowych. Leki, takie jak melfalan, karmustyna (BCNU) i karboplatyna podawane przez dłuższy czas przed próbami mobilizacji komórek progenitorowych mogą zmniejszać uzysk tych komórek. Wykazano jednak, że podawanie melfalanu, karboplatyny lub BCNU razem z filgrastymem powoduje skuteczną mobilizację komórek progenitorowych. W przypadku przewidywanego przeszczepu komórek progenitorowych krwi obwodowej zaleca się, by zabieg mobilizacji komórek macierzystych planować na wczesnym etapie leczenia. U tych pacjentów należy zwrócić szczególną uwagę na liczbę zmobilizowanych komórek progenitorowych przed zastosowaniem chemioterapii w dużych dawkach. Jeśli uzysk komórek progenitorowych jest niewystarczający, zgodnie z podanymi wyżej kryteriami, należy rozważyć alternatywne metody leczenia bez udziału komórek progenitorowych.

##### *Ocena uzysku komórek progenitorowych*

Podczas oceny liczby pobranych komórek progenitorowych u pacjentów leczonych filgrastymem należy zwrócić szczególną uwagę na metodę oceny ilościowej. Wyniki analizy metodą cytometrii przepływowej ilości komórek CD34<sup>+</sup> różnią się w zależności od dokładnej metody liczenia komórek i dlatego zalecenia dotyczące liczby komórek oparte na wynikach badań uzyskanych w innych laboratoriach należy interpretować z zachowaniem ostrożności.

Analiza statystyczna związku pomiędzy liczbą przeszczepionych komórek CD34<sup>+</sup> a szybkością regeneracji płytek krwi po chemioterapii w dużych dawkach wskazuje na istnienie złożonej, lecz ciąglej zależności.

Zalecenie minimalnego uzysku  $2,0 \times 10^6$  komórek CD34<sup>+</sup>/kg zostało sformułowane na podstawie opublikowanych wyników doświadczeń opisujących zadowalającą odnowę hematologiczną. Uzyskanie komórek w ilości większej niż to minimum wydaje się korelować z szybszą regeneracją, a w ilości mniejszej – z wolniejszą regeneracją.

#### Szczególne środki ostrożności u zdrowych dawców poddanych mobilizacji komórek progenitorowych krwi obwodowej

Mobilizacja PBPC nie zapewnia bezpośrednich korzyści klinicznych dla zdrowych dawców i należy ją rozważyć wyłącznie w przypadku alogenicznego przeszczepu komórek macierzystych.

Mobilizację PBPC należy rozważyć wyłącznie u dawców, którzy spełniają prawidłowe kliniczne i laboratoryjne kryteria dla dawców komórek macierzystych. Należy zwrócić szczególną uwagę na wyniki badań hematologicznych i choroby zakaźne.

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania filgrastymu nie zostały ocenione u dawców w wieku < 16 lat lub > 60 lat.

U 35% analizowanych pacjentów obserwowano przejściową trombocytopenię (płytki krwi <  $100 \times 10^9/l$ ) po podaniu filgrastymu i wykonaniu leukaferazy. Wśród tych pacjentów zgłoszono dwa przypadki, w których liczba płytek krwi wyniosła mniej niż  $50 \times 10^9/l$ , co przypisywano zabiegowi leukaferazy.

Jeśli konieczne jest wykonanie więcej niż jednego zabiegu leukaferazy należy zwrócić szczególną uwagę na dawców z liczbą płytek krwi <  $100 \times 10^9/l$  przed wykonaniem leukaferazy; w zasadzie leukaferazy nie należy przeprowadzać, jeśli liczba płytek krwi wynosi mniej niż  $75 \times 10^9/l$ .

Leukaferazy nie należy wykonywać u dawców, którzy przyjmują leki przeciwzakrzepowe lub u osób ze znanymi zaburzeniami hemostazy.

Podawanie filgrastymu należy przerwać lub zmniejszyć jego dawkę, jeśli liczba białych krwinek zwiększy się do wartości powyżej  $70 \times 10^9/l$ .

Dawców otrzymujących czynniki wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) w celu mobilizacji PBPC należy monitorować do czasu normalizacji wskaźników hematologicznych.

U zdrowych dawców po zastosowaniu G-CSF obserwowano przejściowe zmiany cytogenetyczne. Znaczenie tych zmian dla rozwoju nowotworów złośliwych krwi nie jest znane. Trwa długoterminowa obserwacja dawców w celu oceny bezpieczeństwa stosowania leku. Nie można wykluczyć ryzyka pobudzenia złośliwego klonu mieloidalnego. Zaleca się, by ośrodek wykonujący aferezę prowadził systematyczną rejestrację i monitorowanie dawców komórek macierzystych przynajmniej przez 10 lat, kontrolując w ten sposób długoterminowe bezpieczeństwo stosowania leku.

U zdrowych dawców i pacjentów otrzymujących G-CSF zgłaszano częste, lecz zazwyczaj bezobjawowe przypadki powiększenia śledziony oraz bardzo rzadkie przypadki pęknięcia śledziony, z których część zakończyła się zgonem pacjenta. Dlatego należy starannie monitorować wielkość śledziony (np. podczas badania klinicznego, badaniem ultrasonograficznym). Należy wziąć pod uwagę możliwość pęknięcia śledziony u dawców i (lub) pacjentów zgłaszających ból w lewej górnej części brzucha lub w górnej części ramienia.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu bardzo rzadko zgłaszano u zdrowych dawców działania niepożądane dotyczące płuc (krwioplucie, krwotok płucny, nacieki w płucach, duszność i hipoksja). W

przypadku podejrzenia lub potwierdzenia działań niepożądanych dotyczących płuc należy rozważyć przerwanie leczenia filgrastymem oraz udzielić odpowiedniej pomocy medycznej.

#### Szczególne środki ostrożności u biorców alogenicznych PBPC zmobilizowanych filgrastymem

Obecnie dostępne dane wskazują, że interakcje immunologiczne pomiędzy alogenicznym przeszczepem PBPC a biorcą mogą mieć związek ze zwiększonym – w porównaniu do przeszczepu szpiku kostnego - ryzykiem wystąpienia ostrej i przewlekłej choroby GvHD.

#### Specjalne środki ostrożności u pacjentów z SCN

##### *Morfologia krwi*

Należy ściśle monitorować liczbę płytek krwi, zwłaszcza w pierwszych kilku tygodniach leczenia filgrastymem. Jeśli u pacjenta wystąpi małopłytkowość, tzn. utrzymujące się zmniejszenie liczby płytek krwi do wartości poniżej  $100\,000/\text{mm}^3$  należy rozważyć czasowe przerwanie podawania filgrastymu lub zmniejszenie jego dawki.

Występują również inne zmiany dotyczące komórek krwi, w tym niedokrwistość i przejściowe zwiększenie liczby komórek progenitorowych mieloidalnych, wymagające ścisłego monitorowania ilościowego.

##### *Przekształcenie w białaczkę lub zespół mielodysplastyczny*

Należy zachować szczególną ostrożność podczas diagnozowania ciężkich przewlekłych neutropenii, różnicując je od innych zaburzeń układu krwiotwórczego, takich jak niedokrwistość aplastyczna, mielodysplazja i białaczka szpikowa. Przed leczeniem należy wykonać pełną morfologię krwi z rozmazem i określeniem liczby płytek oraz mielogram i badanie kariotypu.

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z SCN leczonych filgrastymem odnotowano niewielką częstość występowania (około 3%) zespołów mielodysplastycznych (MDS) lub białaczki. Obserwacja ta dotyczyła wyłącznie pacjentów z wrodzoną neutropenią. MDS i białaczki są naturalnym powikłaniem choroby podstawowej, a ich związek z leczeniem filgrastymem jest niepewny. W podgrupie około 12% pacjentów z prawidłowym wynikiem badań cytogenetycznych przed rozpoczęciem leczenia powtórne rutynowe badanie wykazało nieprawidłowości, w tym monosomię 7. Jeśli u pacjentów z SCN badania wykażą nieprawidłowości cytogenetyczne, należy dokonać uważnej oceny ryzyka względem korzyści związanych z kontynuowaniem leczenia filgrastymem; podawanie filgrastymu należy przerwać w przypadku wystąpienia MDS lub białaczki. Obecnie nie jest jasne, czy długotrwałe leczenie pacjentów z SCN predysponuje do wystąpienia anomalii cytogenetycznych, przejścia w MDS lub białaczkę. Zaleca się regularne morfologiczne i cytogenetyczne badania szpiku kostnego (co około 12 miesięcy).

##### *Inne specjalne środki ostrożności*

Należy wykluczyć takie przyczyny przejściowej neutropenii jak zakażenia wirusowe.

Powiększenie śledziony jest bezpośrednim następstwem leczenia filgrastymem. Udokumentowano palpacyjnie wyczuwalne powiększenie śledziony u 31% pacjentów biorących udział w badaniach. Zwiększenie objętości, mierzonej w badaniach radiograficznych, występowało na wczesnym etapie leczenia filgrastymem, a następnie osiągało plateau. Zmniejszenie dawki powodowało spowolnienie lub zatrzymanie dalszego powiększania śledziony, a 3% pacjentów wymagało wykonania splenektomii. Należy regularnie oceniać wielkość śledziony. Badanie palpacyjne jamy brzusznej powinno być wystarczające dla wykrycia nieprawidłowego powiększenia śledziony.

U niewielkiej liczby pacjentów występował krwimocz/białkomocz. Z tego względu należy regularnie wykonywać badanie moczu.

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania leku u noworodków i pacjentów z neutropenią autoimmunologiczną nie zostały ustalone.

### Specjalne środki ostrożności u pacjentów zakażonych wirusem HIV

#### *Morfologia krwi*

Należy ściśle monitorować ANC, zwłaszcza podczas kilku pierwszych tygodni leczenia filgrastymem. U niektórych pacjentów następuje bardzo szybka reakcja na leczenie, ze znacznym zwiększeniem liczby neutrofilów po podaniu początkowej dawki filgrastymu. Zaleca się, by przez pierwsze 2-3 dni podawania filgrastymu ANC oznaczać codziennie. W późniejszym okresie zaleca się, by ANC było oznaczane co najmniej dwa razy w tygodniu przez pierwsze dwa tygodnie, a następnie raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie w okresie leczenia podtrzymującego. Podczas stosowania przerywanych dawek wynoszących 30 mln j.m. (300 µg) filgrastymu na dobę mogą z czasem wystąpić znaczne wahania ANC. Aby stwierdzić wartości minimalne lub nadir ANC u danego pacjenta zaleca się pobieranie krwi do badań bezpośrednio przed podaniem zaplanowanej dawki filgrastymu.

#### *Ryzyko związane ze zwiększeniem dawki leków mielosupresyjnych*

Leczenie filgrastymem w monoterapii nie wyklucza wystąpienia trombocytopenii i niedokrwistości wywołanych przyjmowaniem leków mielosupresyjnych. Z uwagi na możliwość zwiększenia dawki lub liczby preparatów podczas leczenia filgrastymem pacjenci mogą podlegać większemu ryzyku wystąpienia trombocytopenii i niedokrwistości. Zaleca się regularne monitorowanie morfologii krwi (patrz wyżej).

#### *Zakażenia i nowotwory złośliwe powodujące mielosupresję*

Neutropenia może być skutkiem naciekania szpiku przez infekcje oportunistyczne, takie jak infekcje wywołane przez *Mycobacterium avium complex* lub przez nowotwory złośliwe, takie jak chłoniaki. U pacjentów z zakażeniami lub nowotworami złośliwymi naciekającymi szpik kostny, oprócz podawania filgrastymu w leczeniu neutropenii należy rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia choroby podstawowej. Wpływ filgrastymu na neutropenię wywołaną zakażeniami lub nowotworami złośliwymi naciekającymi szpik kostny nie został dobrze ustalony.

### Specjalne środki ostrożności u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową

U pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową zgłaszano występowanie przełomów sierpowatokrwinkowych, prowadzących niekiedy do zgonu. Lekarze powinni starannie rozważyć zastosowanie filgrastymu u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową, a decyzję podjąć po dokonaniu uważnej oceny potencjalnego ryzyka względem korzyści.

#### Substancje pomocnicze

Tevagrastim zawiera sorbitol. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją fruktozy nie powinni stosować tego leku.

## **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania filgrastymu podawanego w tym samym dniu co chemioterapia mielosupresyjna nie zostały ostatecznie ustalone. Biorąc pod uwagę wrażliwość szybko dzielących się komórek mieloidalnych na chemioterapię cytotoksyczną o działaniu mielosupresyjnym, nie zaleca się stosowania filgrastymu w okresie od 24 godzin przed do 24 godzin po chemioterapii. Wstępne dane pochodzące od niewielkiej liczby pacjentów leczonych jednocześnie filgrastymem i 5-fluorouracylem wskazują, że może dojść do pogłębienia neutropenii.

Dotychczas nie przeprowadzono jeszcze badań klinicznych nad możliwymi interakcjami z innymi krwiotwórczymi czynnikami wzrostu i cytokinami.

Lit sprzyja uwalnianiu neutrofilów i dlatego może nasilać działanie filgrastymu. Mimo że nie przeprowadzono jeszcze formalnych badań nad tą interakcją, brak dowodów na jej szkodliwość.

## 4.6 Cięża i laktacja

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania filgrastymu u kobiet w ciąży. Istnieją doniesienia w literaturze o przenikaniu filgrastymu przez łożysko. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozmnażanie (patrz 5.3). Potencjalne zagrożenie dla ludzi nie jest znane. Filgrastymu nie należy stosować w ciąży, chyba, że jest to wyraźnie konieczne.

Nie wiadomo czy filgrastym przenika do mleka kobiecego. Nie zbadano przenikania filgrastymu do mleka karmiących zwierząt. Decyzję o kontynuowaniu lub przerwaniu karmienia piersią bądź o kontynuowaniu lub przerwaniu leczenia filgrastymem należy podjąć po uwzględnieniu korzyści związanych z karmieniem dziecka piersią oraz korzyści z leczenia filgrastymem dla matki.

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Filgrastym ma niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jeżeli pacjent odczuwa zmęczenie zaleca się zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

## 4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych Tevagrastim podawano 541 pacjentom z nowotworem złośliwym i 188 zdrowym ochotnikom. Profil bezpieczeństwa preparatu Tevagrastim obserwowany w tych badaniach klinicznych był zgodny z profilem bezpieczeństwa produktu referencyjnego używanego w tych badaniach.

Na podstawie opublikowanych informacji podczas leczenia filgrastymem odnotowano następujące działania niepożądane i częstości ich występowania.

Ocena działań niepożądanych uwzględnia następującą częstość występowania:

|                    |                                                       |
|--------------------|-------------------------------------------------------|
| Bardzo często:     | $\geq 1/10$                                           |
| Często:            | $\geq 1/100, < 1/10$                                  |
| Niezbyt często:    | $\geq 1/1\ 000, < 1/100$                              |
| Rzadko:            | $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$                          |
| Bardzo rzadko:     | $< 1/10\ 000$                                         |
| Częstość nieznana: | nie można jej określić na podstawie dostępnych danych |

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

### Pacjenci z nowotworem złośliwym

W badaniach klinicznych najczęstszymi działaniami niepożądanymi przypisywanymi filgrastymowi podawanemu w zalecanych dawkach był łagodny lub umiarkowany ból mięśniowo-szkieletowy, występujący u 10% pacjentów oraz silny ból mięśniowo-szkieletowy występujący u 3% pacjentów. Ból mięśniowo-szkieletowy jest na ogół możliwy do opanowania przy pomocy standardowych leków przeciwbólowych. Do rzadziej występujących działań niepożądanych należą zaburzenia układu moczowego, zwłaszcza łagodne lub umiarkowane dolegliwości dyzuryczne.

W randomizowanych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo filgrastym nie zwiększał częstości występowania działań niepożądanych związanych z chemioterapią. Do działań niepożądanych zgłaszanych z równą częstością występowania u pacjentów otrzymujących filgrastym/chemioterapię oraz placebo/chemioterapię należały nudności i wymioty, łysienie, biegunka, uczucie zmęczenia, brak apetytu, zapalenie błony śluzowej, ból głowy, kaszel, wysypka skórna, ból w klatce piersiowej, uogólnione osłabienie, ból gardła, zaparcia i niespecyficzne dolegliwości bólowe.

Po zastosowaniu filgrastymu w zalecanych dawkach odpowiednio u 50%, 35%, 25% i 10% pacjentów wystąpiło odwracalne, zależne od dawki oraz zazwyczaj łagodne lub umiarkowane zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH), fosfatazy alkalicznej, stężenia kwasu moczowego w surowicy oraz aktywności gamma-glutamylotransferazy (GGT).

Sporadycznie zgłaszano przejściowe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, nie wymagające leczenia klinicznego.

Zgłaszano przypadki wystąpienia choroby GvHD i zgonów u pacjentów otrzymujących G-CSF po alogenicznym przeszczepie szpiku kostnego (patrz punkt 5.1).

U pacjentów otrzymujących chemioterapię w dużych dawkach poprzedzającą autologiczny przeszczep szpiku kostnego zgłaszano niekiedy zaburzenia naczyń, w tym chorobę zarostową żył i zaburzenia objętości płynów. Zależność przyczynowa z filgrastymem nie została ustalona.

U pacjentów leczonych filgrastymem zgłaszano bardzo rzadkie przypadki zapalenia naczyń krwionośnych skóry. Mechanizm zapalenia naczyń u pacjentów otrzymujących filgrastym nie jest znany.

Sporadycznie donoszono o występowaniu zespołu Sweeta (ostrej dermatozy z gorączką). Ponieważ, jednak, u znacznego odsetka tych pacjentów występowała białaczka, której związek z występowaniem zespołu Sweeta jest znany, zależność przyczynowa z leczeniem filgrastymem nie została ustalona.

W pojedynczych przypadkach obserwowano nasilenie reumatoidalnego zapalenia stawów.

U pacjentów z nowotworem złośliwym leczonych filgrastymem zgłaszano występowanie dny rzekomej.

Zgłaszano występowanie rzadkich działań niepożądanych na płuca, w tym śródmiąższowe zapalenie płuc, obrzęk płuc oraz nacieki w płucach, w niektórych przypadkach prowadzące do wystąpienia niewydolności oddechowej lub zespołu ostrej niewydolności oddechowej dorosłych (ARDS), które mogą być śmiertelne (patrz punkt 4.4).

Reakcje alergiczne: U pacjentów otrzymujących filgrastym zgłaszano reakcje typu alergicznego, w tym anafilaksję, wysypkę skórą, pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, duszność i niedociśnienie tętnicze, występujące po rozpoczęciu lub podczas trwania leczenia. Zgłoszenia tych działań były częstsze po podaniu dożylnym. W niektórych przypadkach nawrót objawów obserwowano po ponownym podaniu leku, co sugeruje związek przyczynowy. Filgrastym należy ostatecznie odstawić u pacjentów z ciężką reakcją alergiczną na lek.

U pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową zgłaszano pojedyncze przypadki przełomów sierpowatokrwinkowych (patrz punkt 4.4).

| Klasyfikacja układów i narządów                                       | Częstość       | Działanie niepożądane                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>                            | Bardzo często  | Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, LDH (dehydrogenazy mleczanowej), stężenia kwasu moczowego |
| <i>Zaburzenia układu nerwowego</i>                                    | Często         | Ból głowy                                                                                               |
| <i>Zaburzenia naczyń</i>                                              | Rzadko         | Zaburzenia naczyniowe                                                                                   |
| <i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i> | Często         | Kaszel, ból gardła                                                                                      |
|                                                                       | Bardzo rzadko  | Nacieki w płucach                                                                                       |
| <i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>                                     | Bardzo często  | Nudności / wymioty                                                                                      |
|                                                                       | Często         | Zaparcie, brak apetytu, biegunka, zapalenie błony śluzowej                                              |
| <i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>                           | Bardzo często  | Zwiększenie aktywności GGT                                                                              |
| <i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>                           | Często         | Łysienie, wysypka skórna                                                                                |
|                                                                       | Bardzo rzadko  | Zespół Sweeta, zapalenie naczyń krwionośnych skóry                                                      |
| <i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>              | Bardzo często  | Ból w klatce piersiowej, ból mięśniowo-szkieletowy                                                      |
|                                                                       | Bardzo rzadko  | Nasilenie reumatoidalnego zapalenia stawów                                                              |
| <i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>                              | Bardzo rzadko  | Zaburzenia układu moczowego                                                                             |
| <i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>                    | Często         | Uczucie zmęczenia, uogólnione osłabienie                                                                |
|                                                                       | Niezbyt często | Niespecyficzne dolegliwości bólowe                                                                      |
|                                                                       | Bardzo rzadko  | Reakcja alergiczna                                                                                      |

#### Mobilizacja komórek progenitorowych krwi obwodowej u zdrowych dawców

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym był łagodny lub umiarkowany ból mięśniowo-szkieletowy o charakterze przejściowym. U 41% dawców obserwowano leukocytozę ( $WBC > 50 \times 10^9/l$ ), a przejściowa trombocytopenia (płytki krwi  $< 100 \times 10^9/l$ ) po podaniu filgrastymu i wykonaniu leukaferazy wystąpiła u 35% dawców.

U zdrowych dawców otrzymujących filgrastym zgłaszano przejściowe, niewielkie zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, LDH, SGOT (transaminazy glutaminowo-szczawianowej w surowicy) oraz stężenia kwasu moczowego; działania te nie miały następstw klinicznych.

Bardzo rzadko obserwowano nasilenie objawów zapalenia stawów.

Bardzo rzadko zgłaszano występowanie objawów sugerujących ciężkie reakcje alergiczne.

W badaniach z udziałem dawców PBPC zgłaszano występowanie bólu głowy, uważanego za wywoływany przez filgrastym.

Po podaniu G-CSF u zdrowych dawców i pacjentów obserwowano częste, choć na ogół bezobjawowe przypadki powiększenia śledziony oraz bardzo rzadkie przypadki pęknięcia śledziony (patrz punkt 4.4).

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano u zdrowych dawców działania niepożądane dotyczące płuc (krwioplucie, krwotok płucny, nacieki w płucach, duszność i hipoksja) (patrz punkt 4.4).

| <b>Klasyfikacja układów i narządów</b>                   | <b>Częstość</b> | <b>Działanie niepożądane</b>                      |
|----------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------|
| <i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>                | Bardzo często   | Leukocytoza, trombocytopenia                      |
|                                                          | Niezbyt często  | Zaburzenia śledziony                              |
| <i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>               | Często          | Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, LDH |
|                                                          | Niezbyt często  | Zwiększenie aktywności SGOT, hiperurykemia        |
| <i>Zaburzenia układu nerwowego</i>                       | Bardzo często   | Ból głowy                                         |
| <i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i> | Bardzo często   | Ból mięśniowo-szkieletowy                         |
|                                                          | Niezbyt często  | Nasilenie reumatoidalnego zapalenia stawów        |
| <i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>       | Niezbyt często  | Ciężka reakcja alergiczna                         |

### Pacjenci z SCN

U pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią zgłaszano występowanie działań niepożądanych związanych z leczeniem filgrastymem, a częstość występowania niektórych z tych działań zmniejszała się w miarę upływu czasu.

Najczęstszym działaniem niepożądanym przypisywanym leczeniu filgrastymem był ból kości i ogólny ból mięśniowo-szkieletowy.

Do innych obserwowanych działań niepożądanych należy powiększenie śledziony, które w niewielu przypadkach może mieć charakter postępujący oraz trombocytopenia. W krótkim czasie po rozpoczęciu leczenia filgrastymem zgłaszano występowanie bólu głowy i biegunki, zazwyczaj u mniej niż 10% pacjentów. Donoszono również o występowaniu niedokrwistości i krwawienia z nosa.

Obserwowano przejściowe zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy oraz aktywności dehydrogenazy mleczanowej i fosfatazy alkalicznej, bez objawów klinicznych. Odnotowano również przejściowe, umiarkowane zmniejszenie stężenia glukozy we krwi nie na czczo.

Do działań niepożądanych o możliwym związku z leczeniem filgrastymem i zazwyczaj występujących u <2% pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią należały reakcje w miejscu wstrzyknięcia, ból głowy, powiększenie wątroby, ból stawów, łysienie, osteoporoza i wysypka.

Podczas długotrwałego stosowania, u 2% pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią zgłaszano występowanie zapalenia naczyń krwionośnych skóry. Odnotowano bardzo niewiele przypadków białkomoczu/krwiomoczu.

| Klasyfikacja układów i narządów                                       | Częstość       | Działanie niepożądane                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>                             | Bardzo często  | Niedokrwistość, powiększenie śledziony                                                          |
|                                                                       | Często         | Trombocytopenia                                                                                 |
|                                                                       | Niezbyt często | Zaburzenia śledziony                                                                            |
| <i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>                            | Bardzo często  | Zmniejszenie stężenia glukozy, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, LDH, hiperurykemia |
| <i>Zaburzenia układu nerwowego</i>                                    | Często         | Ból głowy                                                                                       |
| <i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i> | Bardzo często  | Krwawienie z nosa                                                                               |
| <i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>                                     | Często         | Biegunka                                                                                        |
| <i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>                           | Często         | Powiększenie wątroby                                                                            |
| <i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>                           | Często         | Łysienie, zapalenie naczyń krwionośnych skóry, ból w miejscu wstrzyknięcia, wysypka             |
| <i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>              | Bardzo często  | Ból mięśniowo-szkieletowy                                                                       |
|                                                                       | Często         | Osteoporoza                                                                                     |
| <i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>                              | Niezbyt często | Krwiomocz, białkomocz                                                                           |

#### Pacjenci z HIV

W badaniach klinicznych jedynymi działaniami niepożądanymi konsekwentnie uważanymi za związane z podawaniem filgrastymu były bóle mięśniowo-szkieletowe, przeważnie łagodny do umiarkowanego ból kości oraz ból mięśniowy. Częstość występowania tych działań była podobna do częstości występowania zgłaszanej w grupie pacjentów z nowotworem złośliwym.

U <3% pacjentów zgłaszano związek leczenia filgrastymem z powiększeniem śledziony. We wszystkich przypadkach badanie fizykalne wykazało, że powiększenie śledziony było niewielkie lub umiarkowane, a przebieg kliniczny był łagodny; u żadnego pacjenta nie rozpoznano hipersplenizmu i żaden pacjent nie był poddany splenektomii. Powiększenie śledziony występuje często u pacjentów z zakażeniem HIV i jest w różnym stopniu rozpoznawane u większości pacjentów z AIDS, dlatego jego związek przyczynowy z leczeniem filgrastymem jest niejasny.

| Klasyfikacja układów i narządów                          | Częstość      | Działanie niepożądane     |
|----------------------------------------------------------|---------------|---------------------------|
| <i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>                | Często        | Zaburzenia śledziony      |
| <i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i> | Bardzo często | Ból mięśniowo-szkieletowy |

#### 4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

Przerwanie leczenia filgrastymem powoduje zazwyczaj 50% obniżenie liczby neutrofilów krążących w ciągu 1-2 dni, a następnie normalizację w ciągu 1-7 dni.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Czynniki wzrostu kolonii komórkowych, kod ATC: L03AA02

Ludzki czynnik wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) jest glikoproteiną regulującą wytwarzanie i uwalnianie neutrofilów ze szpiku kostnego. Tenvagrastim zawierający r-metHuG-CSF (filgrastym) powoduje znaczny wzrost liczby neutrofilów we krwi obwodowej w ciągu 24 godzin, przy niewielkim wzroście liczby monocytów. U niektórych pacjentów z SCN filgrastym może również wywoływać niewielki wzrost liczby granulocytów eozynochłonnych i bazofilów względem wartości wyjściowych; u niektórych z tych pacjentów przed leczeniem może wystąpić eozynofilia lub bazofilia. W zalecanym zakresie dawek wzrost liczby neutrofilów jest zależny od dawki. Neutrofile wytwarzane w odpowiedzi na leczenie filgrastymem wykazują prawidłową lub zwiększoną aktywność, co wykazały badania chemotaksji i fagocytozy. Po zakończeniu leczenia filgrastymem liczba krążących neutrofilów zmniejsza się o 50% w ciągu 1-2 dni, a następnie wraca do wartości prawidłowych w ciągu 1-7 dni.

Zastosowanie filgrastymu u pacjentów otrzymujących chemioterapię prowadzi do znacznego zmniejszenia częstości występowania, nasilenia i czasu trwania neutropenii i neutropenii z gorączką. Leczenie filgrastymem znacznie skraca czas trwania neutropenii z gorączką, ogranicza stosowanie antybiotyków i skraca hospitalizację po chemioterapii indukcyjnej w ostrej białaczce szpikowej lub po leczeniu mieloablacyjnym poprzedzającym przeszczep szpiku kostnego. Nie dotyczy to zmniejszenia częstości występowania gorączki i udokumentowanych zakażeń. Czas trwania gorączki nie uległ skróceniu u pacjentów przechodzących leczenie mieloablacyjne poprzedzające przeszczep szpiku kostnego.

Zastosowanie filgrastymu, w monoterapii lub po chemioterapii, mobilizuje komórki progenitorowe we krwi obwodowej. Te autologiczne komórki PBPC można pobrać i podać w infuzji po chemioterapii dużymi dawkami, zamiast lub dodatkowo do przeszczepu szpiku. Podanie PBPC przyspiesza regenerację hematopoezy, skracając czas zagrożenia wystąpieniem powikłań krwotocznych i zmniejszając konieczność transfuzji płytek krwi.

U biorców alogenicznych komórek PBPC zmobilizowanych przy pomocy filgrastymu odnowa hematologiczna była znacznie szybsza, pozwalając na istotne skrócenie czasu do samoistnej regeneracji płytek krwi, w porównaniu z alogenicznym przeszczepem szpiku kostnego.

W jednym retrospektywnym europejskim badaniu, oceniającym zastosowanie G-CSF po alogenicznym przeszczepie szpiku kostnego u pacjentów z ostrymi białaczkami, wskazano na zwiększenie ryzyka wystąpienia GvHD, śmiertelności związanej z leczeniem (ang. *treatment related mortality*, TRM) i śmiertelności związanej z podawaniem G-CSF. W odrębnym retrospektywnym badaniu międzynarodowym z udziałem pacjentów z ostrymi lub przewlekłymi białaczkami szpikowymi nie zaobserwowano wpływu na ryzyko GvHD, TRM ani śmiertelności. Metaanaliza badań przeszczepów alogenicznych, w tym wyniki 9 prospektywnych, randomizowanych badań, 8 badań retrospektywnych i 1 badania kliniczno-kontrolnego, nie wykryła wpływu na ryzyko ostrej GvHD, przewlekłej GvHD ani wczesnej śmiertelności związanej z leczeniem.

| <b>Ryzyko względne (95% CI) GvHD i TRM po leczeniu G-CSF po przeszczepieniu szpiku kostnego</b>                                                                                                          |                             |          |                                 |                        |                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------|---------------------------------|------------------------|----------------------|
| <i>Publikacja</i>                                                                                                                                                                                        | <i>Czas trwania badania</i> | <i>N</i> | <i>Ostra GvHD stopnia II-IV</i> | <i>Przewlekła GvHD</i> | <i>TRM</i>           |
| Metaanaliza (2003)                                                                                                                                                                                       | 1986 - 2001 <sup>a</sup>    | 1 198    | 1,08<br>(0,87; 1,33)            | 1,02<br>(0,82; 1,26)   | 0,70<br>(0,38; 1,31) |
| Europejskie badanie retrospektywne (2004)                                                                                                                                                                | 1992 - 2002 <sup>b</sup>    | 1 789    | 1,33<br>(1,08; 1,64)            | 1,29<br>(1,02; 1,61)   | 1,73<br>(1,30; 2,32) |
| Międzynarodowe badanie retrospektywne (2006)                                                                                                                                                             | 1995 - 2000 <sup>b</sup>    | 2 110    | 1,11<br>(0,86; 1,42)            | 1,10<br>(0,86; 1,39)   | 1,26<br>(0,95; 1,67) |
| <sup>a</sup> Analiza obejmuje badania dotyczące przeszczepu szpiku kostnego w tym okresie; w niektórych badaniach stosowano GM-CSF (czynn timer stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów) |                             |          |                                 |                        |                      |
| <sup>b</sup> Analiza obejmuje pacjentów poddawanych przeszczepowi szpiku kostnego w tym okresie                                                                                                          |                             |          |                                 |                        |                      |

Przed alogenicznym przeszczepem PBPC, u większości dawców stosowanie filgrastymu w celu mobilizacji PBPC pozwala na pobranie po dwóch leukafarezach  $4 \times 10^6$  komórek CD34<sup>+</sup>/kg mc. biorecy. Zdrowi dawcy otrzymują dawkę 10 µg/kg mc./dobę podawaną podskórną przez 4-5 kolejne dni.

Stosowanie filgrastymu u pacjentów, dorosłych lub dzieci, z ciężką przewlekłą neutropenią (ciężką wrodzoną, cykliczną i idiopatyczną neutropenią) wywołuje utrzymujący się wzrost bezwzględnej liczby neutrofilów we krwi obwodowej oraz zmniejszenie występowania zakażeń i związanych z nimi powikłań.

Stosowanie filgrastymu u pacjentów z zakażeniem HIV pozwala na utrzymanie prawidłowej liczby neutrofilów umożliwiając podawanie zaplanowanych dawek leków przeciwwirusowych i (lub) innych produktów leczniczych o działaniu mielosupresyjnym. Brak jest dowodów, by pacjenci z zakażeniem HIV leczeni filgrastymem wykazywali wzrost replikacji wirusa HIV.

Podobnie jak w przypadku innych krwiotwórczych czynników wzrostu, G-CSF wykazuje *in vitro* właściwości pobudzające względem ludzkich komórek śródbłona.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania preparatu Tevagrastim oceniano w randomizowanych, kontrolowanych badaniach III fazy u pacjentów z rakiem piersi, rakiem płuc i chłoniakiem nieziarniczym. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy preparatem Tevagrastim a produktem referencyjnym w odniesieniu do czasu trwania ciężkiej neutropenii i częstości występowania neutropenii z gorączką.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W randomizowanym, pojedynczo-ślepych, badaniu krzyżowym z zastosowaniem pojedynczej dawki, z udziałem 196 zdrowych ochotników wykazano, że po podaniu podskórnym i dożylnym, profil farmakokinetyczny preparatu Tevagrastim był porównywalny do profilu farmakokinetycznego produktu referencyjnego.

Wykazano, że klirens filgrastymu charakteryzuje się farmakokinetyką liniową zarówno po podaniu podskórnym jak i dożylnym. Okres półtrwania w fazie eliminacji filgrastymu z surowicy wynosi około 3,5 godziny, a klirens – około 0,6 ml/min/kg. Wlew ciągły filgrastymu przez okres do 28 dni u pacjentów po autologicznym przeszczepie szpiku nie dał żadnych dowodów na kumulację leku i wykazał porównywalne okresy półtrwania eliminacji. Istnieje dodatnia korelacja liniowa pomiędzy wysokością dawki a stężeniem filgrastymu w surowicy, niezależnie od tego czy lek podaje się dożylnie czy podskórną. Po podskórnym podaniu zalecanych dawek stężenia w surowicy utrzymywały się powyżej 10 ng/ml przez 8-16 godzin. Objętość dystrybucji we krwi wynosi około 150 ml/kg.

U pacjentów z nowotworem złośliwym profil farmakokinetyczny preparatu Tevagrastim i produktu referencyjnego był porównywalny po pojedynczym i wielokrotnym podskórnym podaniu leku.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, genotoksyczności i tolerancji miejscowej nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Dane przedkliniczne uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym wykazały przewidywane działania farmakologiczne, w tym wzrost liczby leukocytów, rozrost szpiku, pozaszpikowe procesy krwiotwórcze i powiększenie śledziony.

Nie obserwowano żadnego wpływu na płodność samców i samic szczura lub na przebieg ciąży u szczurów. Badania na szczurach i królikach nie dostarczyły dowodów na teratogenne działanie filgrastymu. U królików stwierdzono wzrost częstości występowania utraty zarodka, jednak nie odnotowano żadnych wad wrodzonych.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Kwas octowy, lodowaty  
Sodu wodorotlenek  
Sorbitol (E420)  
Polisorbat 80  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Preparatu Tevagrastim nie należy rozcieńczać roztworami chlorku sodu.

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami poza podanymi w punkcie 6.6.

Rozcieńczony filgrastym może ulegać adsorpcji na szkło i materiałach z plastiku, z wyjątkiem rozcieńczeń opisanych w punkcie 6.6

### **6.3 Okres ważności**

30 miesięcy.

Po rozcieńczeniu: Wykazano, że rozcieńczony roztwór zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze 2°C-8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy natychmiast wykorzystać. W przeciwnym razie użytkownik ponosi odpowiedzialność za warunki i czas przechowywania produktu, który nie powinien zazwyczaj przekraczać 24 godzin w temperaturze 2°C-8°C, chyba, że rozcieńczenia dokonano w kontrolowanych warunkach aseptycznych.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Ampułkostrzykawka (ze szkła typu I) z igłą iniekcyjną (ze stali nierdzewnej), z osłoną zabezpieczającą igłę lub bez osłony, zawierająca 0,5 ml roztworu.

Opakowanie zawierające 1, 5 lub 10 ampulko-strzykawek z 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań lub infuzji lub opakowanie zbiorcze zawierające 10 (2 opakowania po 5) ampulko-strzykawek z 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**

W razie potrzeby Tevagrastim można rozcieńczać roztworem glukozy o stężeniu 50 mg/ml przeznaczonym do infuzji.

Rozcieńczanie do końcowego stężenia poniżej 0,2 mln j.m. (2 µg) na ml nie jest nigdy zalecane.

Przed użyciem należy uważnie obejrzeć roztwór. Tylko klarowne roztwory, bez wytrąconych cząstek nadają się do użytku.

W przypadku pacjentów leczonych filgrastymem w stężeniu poniżej 1,5 mln j.m. (15 µg) na ml, do roztworu należy dodać ludzkiej albuminy osocza (HSA) tak, by uzyskać stężenie końcowe 2 mg/ml.

Przykład: W przypadku końcowej objętości wynoszącej 20 ml do całkowitej dawki filgrastymu mniejszej niż 30 mln j.m. (300 µg) należy dodać 0,2 ml 200 mg/ml (20%) roztworu ludzkiej albuminy.

Po rozcieńczeniu (5%) roztworem glukozy do infuzji, o stężeniu 50 mg/ml, Tevagrastim wykazuje zgodność ze szkłem i wieloma materiałami plastykowymi, w tym PCW, poliolefinami (kopolimerem polipropylenu i polietylenu) oraz polipropylenem.

Tevagrastim nie zawiera żadnych środków konserwujących. Z uwagi na możliwe ryzyko zanieczyszczeń mikrobiologicznych, strzykawki z preparatem Tevagrastim przeznaczone są wyłącznie do jednorazowego użytku.

Przypadkowe narażenie leku na działanie temperatur zamarzania nie ma negatywnego wpływu na stabilność preparatu Tevagrastim.

### Stosowanie ampulkostrzykawki z osłoną zabezpieczającą igłę

Oslona zabezpieczająca igłę zakrywa igłę po wykonaniu wstrzyknięcia, co zapobiega ukłuciu igłą. Nie ma to wpływu na normalne działanie strzykawki. Powoli i równomiernie naciskać tłok, aż do podania całej dawki i braku możliwości dalszego wciśnięcia tłoka. Nadal naciskając tłok strzykawki wyjąć igłę z ciała pacjenta. Oslona zabezpieczająca zakrywa igłę po zwolnieniu tłoka.

### Stosowanie ampulkostrzykawki bez osłony zabezpieczającej igłę

Podać dawkę zgodnie ze standardowym protokołem.

### Usuwanie

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Teva GmbH  
Wasastraße 50  
D-01445 Radebeul  
Niemcy

**8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/08/445/001  
EU/1/08/445/002  
EU/1/08/445/003  
EU/1/08/445/004  
EU/1/08/445/009  
EU/1/08/445/010  
EU/1/08/445/011

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

15/09/2008

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

02/2011

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych <http://www.ema.europa.eu/>.