

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

LEUCOMAX®

1. Име на лекарствения продукт

LEUCOMAX* (molgramostim)**
ЛЕВКОМАКС (молграмостим)

Рекомбинантен човешки фактор, стимулиращ гранулоцитно-макрофагиалните колонии [CSF39300], негликозилиран, с изолевцин в позиция 100.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
 разрешение за употреба № 6389/20.11.02

Пр. № 13/5.11.2002
 СКОТЕБИТ-В



2. Качествен и количествен състав

<u>Лекарствено</u> <u>вещество</u>	<u>Количество в един флакон</u>										
<u>molgramostim</u> (IU) ⁺	0.555	x	1.67	x	3.33	x	4.44	x	5.55	x	7.77 x 10 ⁶
	10 ⁶		10 ⁶		10 ⁶		10 ⁶		10 ⁶		
(microgram)	50		150		300		400		500		700

+ Международни единици

Молграмостим, рекомбинантен човешки фактор, стимулиращ гранулоцитно-макрофагиалните колонии (rhuGM-CSF), представлява водно разтворим негликозилиран протеин, с изолевцин в позиция 100. Той съдържа 127 аминокиселини и има молекулно тегло от 14 477 далтона. Молграмостим се произвежда от един щам на *Escherichia coli*, притежаващ плазмид, променен с помощта на генно инженерство, който съдържа човешки GM-CSF ген.

* Търговска марка

** Международно непатентовано име



3. Лекарствена форма

Стерилен лиофилизиран прах, който се разтваря с Aqua redistillata sterilisata (sterile water for injection) за последващи интравенозна инфузия или подкожно инжектиране.

4. Клинични данни

4.1. Показания

- LEUCOMAX е показан за намаляване на риска от инфекции като същевременно способства за по-добро спазване на химиотерапевтичния режим чрез намаляване на тежестта на цитотоксичната химиотерапевтично индуцирана неутропения. (Вж. Раздел 4.4 “Специални предпазни мерки”-лабораторни изследвания.)
- LEUCOMAX е показан във връзка с ускоряването на възстановяването на костния мозък след автогенна или изогенна трансплантация на костен мозък. LEUCOMAX не води до подобряване на общата преживяемост или удължаване на срока до следващия рецидив.
- LEUCOMAX е показан в качеството на спомагателно средство при предизвиканата от ганцикловир (DHPG) неутропения при пациенти със СПИН-свързан цитомегаловирусен (CMV) ретинит, за да може да се поддържа препоръчаната доза на DHPG.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Режимите на дозиране на LEUCOMAX варират съгласно показанията за лечение. Максималната дневна доза на LEUCOMAX не трябва да превишава 0.11 милиона IU/kg (10 микрограма/kg).

Преди приложение LEUCOMAX трябва да се разтвори. (Вж. Раздел 6.6 за указания за разтваряне).



Препоръчителните режими на дозировка са

Химиотерапия на рака

0.06 – 0.11 милиона IU/kg/ден (5 до 10 микрограма/kg/ден), прилагани подкожно. Лечението трябва да започне 24 ч. след последната доза химиотерапия и да продължи 7 до 10 дни. Дозировката може да започне с 0,06 милиона IU/kg/ден (5 микрограма/kg/ден).

Трансплантация на костен мозък (ТКМ)

0.11 милиона IU/kg/ден (10 микрограма/kg) интравенозно; инфузията да се прилага в течение на 4-6 ч. за период от максимум 30 дни, започвайки в деня след извършване на ТКМ. Терапията трябва да продължи, докато абсолютният брой на неутрофилите (АБН) не стане $\geq 1000/\text{мм}^3$.

СПИН-свързан цитомегаловирусен (СМВ) ретинит

Спомагателна терапия към DHPG

0.06 милиона IU/kg (5 микрограма/kg) подкожно веднъж дневно.

След прилагане на 5-тата доза LEUCOMAX дозировката може да се коригира за поддържане на АБН и левкоцитите на желаните нива, обикновено $\geq 1000/\text{мм}^3$ и $< 20\,000/\text{мм}^3$, респективно.

4.3. Противопоказания

LEUCOMAX е противопоказан при пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към молграмостим или някоя друга компонента на инжекционната форма.

LEUCOMAX не трябва да се използва при пациенти с малигнени костно-мозъчни заболявания.



4.4. Специални предпазни мерки

Остри, тежки и животозастрашаващи реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия, ангиоедем или бронхоконстрикция са наблюдавани при пациенти, получаващи LEUCOMAX. Ако се появят описаните реакции, приложението на LEUCOMAX трябва да се прекрати незабавно и да не се подновява.

В клинични проучвания LEUCOMAX се свързва, макар и рядко, с възникване на плеврит или плеврални изливи. Перикардит се появява в 2% (21/1098), а перикардиален излив в < 2% (16/1098) от случаите. Прилагането на LEUCOMAX трябва да се прекрати, ако се появят такива реакции.

Пациенти с вече съществуващи белодробни болести могат да бъдат предразположени към намаляване на белодробната функция и задух и трябва да бъдат контролирани внимателно по време на лечението с LEUCOMAX.

Съобщените в рамките на клинични изпитвания странични ефекти, възникнали след началото на приложение на препарата, са най-вече леки до умерени и включват изтръпване, задух, втрисане, гадене, повръщане, неопределени болки в гърдите, астения, хипотония или зачервяване. Тези симптоми, изискващи в редки случаи прекратяване на приложението на LEUCOMAX, се овладяват симптоматично.

В няколко изолирани случая по време на лечение с rhuGM-CSF е наблюдавано развитие или изостряне на автоимунно заболяване; по тази причина това трябва да се има предвид, когато LEUCOMAX се прилага на пациенти с анамнеза за или предразположение към автоимунни заболявания.

Лабораторни изследвания: По време на лечение с LEUCOMAX трябва да се извършват стандартните хематологични изследвания (ПКК, диференциално броене и тромбоцитен брой) и трябва да се проследяват серумните нива на албумина.

Поради потенциалната възможност от увеличаване на дозата в рамките на химиотерапията (т.е. прилагане на максималните дози в предписаната схема), пациентът може да бъде изложен на по-голям риск от тромбоцитопения и анемия като последица от увеличените химиотерапевтични дози. Препоръчва се редовно проследяване на тромбоцитния брой и хематокрита.

Употреба при деца

Безопасността на LEUCOMAX е демонстрирана при ограничен брой пациенти на възраст под 18 г.



Употреба при хора в напреднала възраст

Няма регистрирани различия в безопасността на LEUCOMAX при хора в напреднала и хора в активна възраст.

4.5. Специални предупреждения за употреба и специални противопоказания

LEUCOMAX трябва да се използва под контрола на лекар, квалифициран в лечението на онкологични болести и нарушения на хемопоезата или инфекциозни болести.

Първата доза LEUCOMAX трябва да се приложи под внимателен медицински контрол.

4.6. Лекарствени и други взаимодействия

Лекарствени взаимодействия: Тъй като съвместното прилагане с LEUCOMAX се свързва с намаляване на серумния албумин, при препарати с висок процент на свързване към серумния албумин може да се изисква корекция на дозата.

Макар че няма съобщени неблагоприятни лекарствени взаимодействия с LEUCOMAX, възможността от взаимодействие от типа препарат/препарат не може да се изключи напълно.

4.7. Употреба по време на бременност и кърмене

Не са правени изследвания за установяване на безопасността на LEUCOMAX при употреба по време на човешка бременност. Проучвания върху животни показват наличие на токсичност спрямо репродуктивните функции. В модели на примати, приложението на молграмостим се свързва с фетална смърт и спонтанен аборт при дози от 0.07 и 0.11 милиона IU/кг/ден (6 и 10 микрограма/кг/ден).



С оглед на липсата на клинични данни, свързани с периода на бременността, терапевтичната полза за пациента трябва да се прецени срещу потенциалните рискове за прогресирането на бременността.

Кърмещи майки: Не е известно дали LEUCOMAX се екскретира в майчиното мляко. Обаче, поради потенциалната възможност от възникване на неблагоприятни ефекти при кърмачетата, на жени, получаващи LEUCOMAX, не се препоръчва да кърмят.

Ефект върху плодовитостта: Не са предприемани проучвания при човека за установяване на ефектите на LEUCOMAX върху плодовитостта.

4.8. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Тази рубрика не се прилага.

4.9. Нежелани лекарствени реакции

Тъй като много от съобщаваните по време на клинични изпитвания с LEUCOMAX нежелани реакции често се свързват с основно или придружаващи заболявания или тяхното лечение, причинно-следствената зависимост между тези реакции и LEUCOMAX не може да се определи дефинитивно. Повечето от наблюдаваните нежелани реакции са леки или умерени по тежест. В единични случаи са тежки или животозастрашаващи.

Най-често съобщаваните нежелани реакции във връзка с всички показания са втрисане, гадене, задух, диария, обриви, изтръпване, реакция на мястото на инжектиране (при подкожно приложение), повръщане, отпадналост, анорексия, болки в опорно-двигателния апарат и астения, лесна уморяемост.

По-рядко съобщаваните реакции включват: неопределени болки в гърдите, стоматити, главоболие, по-интензивно изпотяване, абдоминални болки, сърбеж, световъртеж, периферен едем, мравучкания и миалгия.



Сериозните реакции, появяващи се в редки случаи по време на клинични изпитвания включват: анафилаксия, бронхоспазъм, сърдечна недостатъчност, синдром на капилярен излив (capillary leak), мозъчно-съдови нарушения, обърканост, гърчове, хипотония, разстройства на сърдечния ритъм, повишено вътречерепно налягане, перикардиални изливи, перикардити, плеврални изливи, белодробен оток и синкоп.

Лабораторни данни: При всички групи пациенти, най-често появяващите се промени в лабораторните показатели са: намален тромбоцитен брой, понижен хемоглобин, понижено ниво на серумния албумин и повишен брой на еозинофилите (като абсолютна стойност и в процентно изражение). Причинно-следствената зависимост на тези изменения от LEUCOMAX не може да се установи дефинитивно.

Честотата на антителата, свързващи се с молграмостим, измерена чрез имуносорбентен анализ с ензимно свързване (ELISA) и количествено определяне на биологичната активност, се определя на 1% след третиране. Няма данни за загуба на активност на LEUCOMAX при такива пациенти.

4.10. Предозиране

Няма съобщени случаи на предозиране на LEUCOMAX. Както при всяко фармакологично активно съединение, при настъпване на тежки странични реакции, като описаните по-горе, е показано симптоматично лечение с чест контрол на жизнените показатели и непосредствено наблюдение на пациентите.

При някои пациенти получавали дози от 20 или 30 микрограма/кг дневно е регистрирана тахикардия, хипотония и грипоподобен синдром. Наблюдаваните явления отзвучават бързо след симптоматично лечение.



5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

Факторът, стимулиращ гранулоцитно-макрофагиалните колонии, представлява многопосочен гликопротеинов регулатор, участващ както в регулацията на хемопоезата, така и в активирането на зрелите костно-мозъчни клетки. *Ин vitro*, рекомбинантният човешки GM-CSF, молграмостим, стимулира пролиферацията и диференциацията на хемопоезичните прекурсорни клетки, което има за резултат продуциране на гранулоцити, моноцити/макрофаги и Т-лимфоцити.

Изследвания върху пресни туморни експлантати с помощта на клоногенен тест на човешки тумори показват, че молграмостим нито стимулира, нито инхибира растежа на туморните клетки. RhuGM-CSF може да усилва експресията на основните антигени на тъканна съвместимост от клас II в човешки моноцити и може да увеличи производството на антитела. В допълнение, rhuGM-CSF проявява изразен ефект върху функционалната активност на зрели неутрофили, включително повишаване на фагоцитозата на бактерии, увеличаване на цитотоксичността спрямо малигнни клетки и първоначално имунологично активиране на неутрофилите за увеличаване на окислителния метаболизъм, важна реакция, свързана със защитата на реципиента.

Интравенозно или подкожно приложение на ударна доза молграмостим при маймуни от рода *Macaca* води до значително увеличение на броя на левкоцитите в циркулацията. Сериенно проведени определяния на левкоцитарната формула (диференциално броене) показват, че това увеличение засяга главно неутрофилните гранулоцити и на второ място лимфоцитите и еозинофилите. В едно проучване на кинетиката на отговора, ефектът от единична доза молграмостим обикновено се появява след един до четири часа, с пик след 6 до 18 часа след приложението. Резултатите от едно проучване от типа "доза-отговор" върху маймуни от рода *Macaca* с използване на интравенозно инжектиране на ударни дози молграмостим в течение на 5 последователни дни показват, че максимален отговор може да се постигне при доза от 0.17 милиона IU/kg/ден (15 микрограма/kg/ден). Също така е известно, че молграмостим стимулира левкоцитния брой при маймуни от рода *Macaca* с левкопения, третирани преди това с циклофосфамид.



5.2. Фармакокинетични свойства

Проучвания върху плъхове показват, че след интравенозно приложение на ^{125}I -rhuGM-CSF, радиоактивността се разпределя екстензивно. Препаратът се метаболизира и екскретира бързо. Фармакокинетичните профили на молграмостим при маймуни, здрави доброволци от мъжки пол и пациенти са подобни. След подкожни дози от 0.03, 0.11 или 0.22 милиона IU/kg (3,10 или 20 микрограма/kg) и след интравенозни дози от 0.03 до 0.33 милиона IU/kg (3 до 30 микрограма/kg), увеличенията на общата площ под кривата (AUC) са зависими от дозата. Максимални серумни концентрации на молграмостим се достигат след 3 до 4 часа след подкожно приложение. Молграмостим има полуживот на елиминиране от 1 до 2 часа след интравенозно приложение и 2 до 3 часа след подкожно приложение. Малко по-дългият полуживот, наблюдаващ се след подкожно приложение, вероятно се дължи на по-продължителната абсорбция от инжекционното място.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Макар че молграмостим по принцип е известен като видово специфичен, проучвания за остра токсичност са проведени върху мишки, плъхове и зайци. При тези животински видове не са наблюдавани токсични ефекти. При маймуни, редовното интравенозно въвеждане на ударни дози в течение на до един месец, в дози, стигащи до 3.33 милиона IU/kg/ден (300 микрограма/kg/ден – до 30 пъти по-голяма доза от максималната препоръчвана дневна доза при човека) по принцип се толерира добре, като хематологичните промени (увеличен брой на левкоцитите) в периферната кръв отразяват фармакологичния ефект върху костния мозък и екстрамедуларните хемопоетични тъкани. Три маймуни в групата с високи дози или умират, или са умъртвени към края на периода на приложение на дозите. При тях и при аутопсираните маймуни към края на едномесечния период на прилагане на дозите са установени увеличени лимфни възли, фокални остри възпалителни кожни лезии и серозит или полисерозит. Ефектите са прогресиращи и зависими от дозата.

Приложен подкожно на плъхове, молграмостим показва потенциал за причиняване на леко до умерено локално дразнене. При еднократно инжектиране в средната артерия на заешко ухо се наблюдава минимално локално дразнене както при животните третирани с молграмостим, така и при тези, третирани с вехикулум. Оценката на проучвания на местното дразнене при маймуни от вида *Macacus rhesus* показват, че върху кожата и



подкожно в мястото на инжектиране се появяват умерени до тежки възпалителни лезии.

Възпалителните лезии са най-важните находки при примати, третирани с 1 или 3.33 милиона IU/kg (90 или 300 микрограма/kg) молграмостим (18 до 60 пъти по-голяма доза от дневната доза при човека).

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

Mannitol; Citric acid, anhydrous; Dibasic sodium phosphate; Polyethylene Glycol (Macrogol 4000); Human albumin.

6.2. Физикохимични несъвместимости

Не се препоръчва използването на инфузионна система Port-A-Cath (Pharmacia).

6.3. Срок на годност

24 месеца при спазване на указанията за съхранение.

6.4. Специални предпазни мерки при съхранение

Стерилният лиофилизиран прах LEUCOMAX трябва да се съхранява при температура от 2° до 8°С на защитено от светлина място. След разтваряне с Aqua redistillata sterilisata (sterile water for injection), разтворът на LEUCOMAX може да се използва в рамките на 24 часа при положение че се съхранява в хладилник при температура от 2° до 8°С. Неизползваният разтвор на LEUCOMAX трябва да се изхвърли.



6.5. Опаковка

Стерилният лиофилизиран прах LEUCOMAX е опакован във флакони от стъкло тип I, с бутилова или халобутилова каучукова запушалка, запечатана с алуминиев пръстен.

6.6. Указания за употреба/манипулиране

Разтваряне на LEUCOMAX: Към флакона с LEUCOMAX се добавя 1.0 мл. Aqua redistillata sterilisata (sterile water for injection). Флаконът се разклаща внимателно до пълното разтваряне на праха. Така се осигурява посоченото на етикета количество LEUCOMAX като изотоничен разтвор, който може да се използва за подкожно приложение. При по-нататъшно разреждане съгласно посочените по-долу указания, LEUCOMAX може да се прилага интравенозно.

Всяка неизползвана порция от така получения разтвор трябва да се изхвърли.

Разреждане за интравенозно приложение – УКАЗАНИЯТА ЗА РАЗРЕЖДАНЕ ТРЯБВА ДА СЕ СПАЗВАТ ВНИМАТЕЛНО ЗА ИЗБЯГВАНЕ НА ЗАГУБИ ОТ МОЛГРАМОСТИМ В РЕЗУЛТАТ НА АДСОРБИЦИЯТА МУ ВЪРХУ ИНФУЗИОННАТА СИСТЕМА.

Необходимата бройка флакони с лиофилизиран прах с подходящото съдържание на молграмостим се разтваря с по 1 мл Aqua redistillata sterilisata (sterile water for injection). Полученият разтвор на молграмостим може да се разрежи по-нататък в инфузионни торбички или бутилки от 25 мл., 50 мл. или 100 мл. с или изотоничен физиологичен разтвор или 5% декстроза във вода. Броят и съдържанието на лекарственото вещество в необходимите флакони с лиофилизиран прах трябва да бъдат такива, че горната смес от инфузионни разтвори да съдържа крайна концентрация молграмостим не по-малко от 0.08 милиона IU (7 микрограма) на милилитър. Полученият в резултат инфузионен разтвор е стабилен в течение на 24 часа, ако се съхранява в хладилник.

Travenol I.V. Administration Set 2C0001, Intrafix air и Infusionsgerat R 87 Plus от Германия, Souplix от Франция, Travenol C 0334 и Steriflex от Великобритания, Intrafix Air Euroklappe-ISO и Soluset от Испания и Linfosol set от Италия са съвместими с и могат да се използват за приложение на тези



разтвори. Значителна адсорбция на LEUCOMAX е наблюдавана върху системата Port-A-Cath (Pharmacia) и нейното използване не се препоръчва.

Преди приложението им, парентералните лекарствени средства трябва да се инспектират визуално за потъмняване и корпускуларна материя. Приготвеният разтвор е безцветен до светложълт. При интравенозно приложение се препоръчва използването на филтър 0.2 или 0.22 микрометра с ниско свързване на протеини (като например Millipore Durapore)

7. Име и адрес на производителя

Novartis Pharma AG
Lichtstrasse 35
CH – 4002, Basel
Switzerland

8. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Schering-Plough Central East AG
Topferstrasse 5
6004 Lucerne
Switzerland

9. Номер на разрешението за употреба

20000453

10. Дата на разрешението за употреба

26.07.2000 г.

11. Дата на последна редакция на текста

Октомври 2002

