CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Neupogen, 300 mikrogramów/ml (30 mln j.m./ml), roztwór do wstrzykiwań
filgrastym

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 300 mikrogramów (30 milionów jednostek) filgrastymu w 1 ml roztworu do wstrzykiwań (0,3 mg/ml).

Filgrastym (rekombinowany metionylowany ludzki czynnik pobudzający tworzenie kolonii granulocytów) jest wytwarzany za pomocą technologii r-DNA przez szczep bakterii *E. coli* (K12).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każdy ml roztworu zawiera 50 mg sorbitolu (E420).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Przejrzysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Neupogen wskazany jest w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości występowania gorączki neutropenicznej u pacjentów poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych) oraz w celu skrócenia czasu trwania neutropenii u pacjentów poddawanych chemioterapii mieloablacyjnej, po której wykonuje się przeszczepienie szpiku kostnego, narażonych na wystąpienie przedłużonej ciężkiej neutropenii.

Bezpieczeństwo i skuteczność leczenia produktem Neupogen są podobne u dorosłych i u dzieci otrzymujących chemioterapię cytotoksyczną.

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

U pacjentów, zarówno dzieci, jak i dorosłych z ciężką wrodzoną, cykliczną lub idiopatyczną neutropenią przebiegającą z bezwzględną liczbą granulocytów obojętnochłonnych (ANC, ang. *absolute neutrophil count*) $\leq 0,5 \times 10^9$/l, u których w wywiadzie stwierdza się ciężkie lub nawracające zakażenia, długotrwałe podawanie produktu Neupogen wskazane jest w celu zwiększenia liczby granulocytów obojętnochłonnych oraz zmniejszenia częstości występowania i skrócenia czasu trwania powikłań infekcyjnych.

Neupogen wskazany jest do leczenia uporczywej neutropenii (ANC ≤ 1,0 × 10^9/l) u pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia wirusem HIV, w celu zmniejszenia ryzyka zakażeń bakteryjnych, jeśli inne metody leczenia neutropenii nie mogą być zastosowane.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Neupogen należy prowadzić tylko we współpracy ze specjalistycznym ośrodkiem onkologicznym, który ma doświadczenie w stosowaniu czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, ang. *granulocyte-colony stimulating factor*) i w leczeniu hematologicznym oraz dysponuje odpowiednim zapleczem diagnostycznym. Procedury mobilizacji i aferezy należy przeprowadzać we współpracy z ośrodkiem onkologiczno-hematologicznym, mającym odpowiednie doświadczenie w tej dziedzinie oraz możliwość prawidłowego monitorowania hematopoetycznych komórek progenitorowych.

Chemioterapia cytotoksyczna

Dawkowanie

Zalecaną dawką produktu Neupogen jest 5 mikrogramów (0,5 mln j.m.)/kg mc. na dobę. Pierwsza dawka produktu Neupogen powinna być podawana co najmniej 24 godziny po zakończeniu chemioterapii cytotoksycznej. W randomizowanych badaniach klinicznych stosowano podskórnie dawkę wynoszącą 230 mikrogramów/m^2 pc. na dobę (4,0 do 8,4 mikrogramów/kg mc. na dobę).

Codzienne podawanie produktu Neupogen należy kontynuować aż do przeminięcia spodziewanego nadiru granulocytów obojętnochłonnych i powrotu ich liczby do wartości prawidłowych.
Po zastosowaniu chemioterapii w przypadku guzów litych, chłoniaków oraz białaczki limfatycznej, spodziewany czas leczenia wymagany do spełnienia tych kryteriów może wynosić do 14 dni.
Po leczeniu indukcyjnym i konsolidującym w przebiegu ostrej białaczki szpikowej czas leczenia może być znacznie dłuższy (do 38 dni) w zależności od rodzaju, dawki i schematu podawania zastosowanej chemioterapii cytotoksycznej.

U pacjentów poddawanych chemioterapii cytotoksycznej, na ogół 1 do 2 dni od rozpoczęcia leczenia produktem Neupogen występuje przemijające zwiększenie liczby granulocytów obojętnochłonnych. Jednakże w celu uzyskania trwałej odpowiedzi terapeutycznej, nie należy przerywać leczenia produktem Neupogen, zanim nie przeminie spodziewany nadir, a liczba granulocytów obojętnochłonnych nie powróci do wartości prawidłowych. Nie zaleca się przedwczesnego odstawiania produktu Neupogen, przed czasem wystąpienia spodziewanego nadiru granulocytów obojętnochłonnych.

Sposób podawania

Neupogen może być podawany w postaci codziennych wstrzyknięć podskórnych lub po rozcieńczeniu 5% roztworem glukozy w postaci codziennej infuzji dożylnej, trwającej 30 minut (patrz punkt 6.6). W większości przypadków preferowaną drogą podawania produktu leczniczego jest podawanie podskórne. Dane z badania dotyczącego podawania dawek pojedynczych sugerują, że podawanie dożylne może skrócić czas działania produktu leczniczego. Kliniczne znaczenie tej obserwacji dla podawania dawek wielokrotnych nie jest jasne. Wybór drogi podania powinien zależeć od indywidualnego stanu klinicznego.

Pacjenci poddawani leczeniu mieloablacyjnemu, a następnie zabiegowi przeszczepienia szpiku kostnego

Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa produktu Neupogen wynosi 10 mikrogramów (1,0 mln j.m.)/kg mc. na dobę. Pierwszą dawkę produktu Neupogen należy podać co najmniej 24 godziny po zakończeniu chemioterapii cytotoksycznej i co najmniej 24 godziny po przeszczepieniu szpiku kostnego.

Po przekroczeniu nadiru granulocytów obojętnochłonnych dobową dawkę produktu Neupogen należy dostosować do liczby granulocytów obojętnochłonnych, zgodnie z poniższym schematem:

Liczba granulocytów obojętnochłonnych	Dostosowanie dawki produktu Neupogen
> $1,0 \times 10^9$/l przez 3 kolejne dni	Zmniejszyć dawkę do 5 mikrogramów (0,5 mln j.m.)/kg mc. na dobę
Następnie, jeżeli ANC > $1,0 \times 10^9$/l przez kolejne 3 dni	Odstawić Neupogen
Jeżeli podczas leczenia ANC ulegnie obniżeniu do < $1,0 \times 10^9$/l, należy ponownie dostosować dawkę produktu Neupogen zgodnie z powyższym schematem.	

ANC = bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych

Sposób podawania

Neupogen może być podawany w infuzji dożylnej trwającej 30 minut lub 24 godziny, lub w ciągłej, trwającej 24 godziny infuzji podskórnej. Neupogen należy rozcieńczyć w 20 ml 5% roztworu glukozy (patrz punkt 6.6).

W celu mobilizacji PBPC u pacjentów poddanych leczeniu mielosupresyjnemu lub mieloablacyjnemu, a następnie przeszczepieniu autologicznych obwodowych komórek progenitorowych

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu Neupogen stosowanego w monoterapii w celu mobilizacji PBPC wynosi 10 mikrogramów (1,0 mln j.m.)/kg mc. na dobę przez 5 do 7 kolejnych dni. Czas przeprowadzenia leukaferezy: często wystarczające jest przeprowadzenie jednej lub dwóch zabiegów leukaferezy w 5. i 6. dniu podawania produktu leczniczego. W pozostałych przypadkach może być konieczne przeprowadzenie dodatkowych zabiegów leukaferezy. Neupogen należy podawać aż do czasu ostatniej leukaferezy.

Zalecana dawka produktu Neupogen stosowanego w celu mobilizacji PBPC po chemioterapii mielosupresyjnej wynosi 5 mikrogramów (0,5 mln j.m.)/kg mc. na dobę od pierwszego dnia po zakończeniu chemioterapii do przeminięcia spodziewanego nadiru granulocytów obojętnochłonnych i powrotu ich liczby do wartości prawidłowych. Leukaferezę powinno się przeprowadzać w okresie wzrostu ANC od < $0,5 \times 10^9$/l do > $5,0 \times 10^9$/l. U pacjentów, którzy nie byli w przeszłości poddani intensywnej chemioterapii, często wystarcza przeprowadzenie jednej leukaferezy. W pozostałych przypadkach zaleca się przeprowadzenie dodatkowych zabiegów leukaferezy.

Sposób podawania

Neupogen stosowany w monoterapii w celu mobilizacji PBPC:
Neupogen może być podawany w trwającej 24 godziny infuzji podskórnej lub w pojedynczych wstrzyknięciach podskórnych. Przed podaniem w postaci infuzji Neupogen należy rozcieńczyć w 20 ml 5% roztworu glukozy (patrz punkt 6.6).

Neupogen stosowany w celu mobilizacji PBPC po chemioterapii mielosupresyjnej:
Neupogen należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym.

W celu mobilizacji PBPC u zdrowych dawców przed przeszczepieniem allogenicznych komórek progenitorowych krwi obwodowej

Dawkowanie

W celu mobilizacji PBPC u zdrowych dawców Neupogen należy podawać w dawce 10 mikrogramów (1,0 mln j.m.)/kg mc. na dobę przez 4 do 5 kolejnych dni. Przeprowadzanie leukaferezy należy

rozpocząć 5. dnia i kontynuować, jeśli to konieczne, do 6. dnia tak, aby zebrać 4×10^6 komórek $CD34^+$/kg mc. biorcy.

Sposób podawania

Neupogen należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym.

Pacjenci z ciężką, przewlekłą neutropenią

Dawkowanie

Neutropenia wrodzona: zalecana dawka początkowa wynosi 12 mikrogramów (1,2 mln j.m.)/kg mc. na dobę w dawce pojedynczej lub w dawkach podzielonych.

Neutropenia idiopatyczna lub cykliczna: zalecana dawka początkowa wynosi 5 mikrogramów (0,5 mln j.m.)/kg mc. na dobę w dawce pojedynczej lub w dawkach podzielonych.

Modyfikacje dawki: Neupogen należy podawać codziennie w postaci wstrzyknięć podskórnych, aż liczba granulocytów obojętnochłonnych zwiększy się i utrzyma na poziomie wyższym niż $1,5 \times 10^9$/l. Po uzyskaniu odpowiedzi terapeutycznej należy ustalić minimalną skuteczną dawkę, wystarczającą do utrzymania tej liczby granulocytów obojętnochłonnych. W celu utrzymania odpowiedniej liczby granulocytów obojętnochłonnych konieczne jest długotrwałe, codzienne podawanie produktu leczniczego. Po jednym lub dwóch tygodniach leczenia dawkę początkową można podwoić lub zmniejszyć o połowę, w zależności od odpowiedzi u chorego. Następnie dawkę produktu leczniczego można indywidualnie modyfikować co 1 do 2 tygodni tak, aby utrzymać przeciętną liczbę granulocytów obojętnochłonnych w zakresie od $1,5 \times 10^9$/l do 10×10^9/l. Szybsze zwiększenie dawki można rozważać u pacjentów z objawami ciężkiego zakażenia. W badaniach klinicznych u 97% pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, odpowiedź całkowitą uzyskano stosując dawki ≤ 24 mikrogramów/kg mc. na dobę. Nie ustalono bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu Neupogen w dawkach większych niż 24 mikrogramy/kg mc. na dobę u pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią.

Sposób podawania

Neutropenia wrodzona, idiopatyczna lub cykliczna: Neupogen należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym.

Pacjenci z zakażeniem HIV

Dawkowanie

W celu cofnięcia neutropenii:
Zalecaną dawką początkową produktu Neupogen jest 1 mikrogram (0,1 mln j.m.)/kg mc. na dobę. Dawka początkowa może być stopniowo zwiększana do wartości maksymalnej 4 mikrogramów (0,4 mln j.m.)/kg mc. na dobę do momentu uzyskania i utrzymania prawidłowej liczby neutrofilów (ANC > $2,0 \times 10^9$/l). W badaniach klinicznych uzyskano odpowiedź na leczenie takimi dawkami u ponad 90% pacjentów. Liczba neutrofilów powróciła do wartości prawidłowych w okresie, którego mediana wynosiła 2 dni.

U niewielkiego odsetka pacjentów (< 10%) do przywrócenia prawidłowej liczby neutrofilów konieczne było zastosowanie dawek do 10 mikrogramów (1,0 mln j.m.)/kg mc. na dobę.

W celu utrzymania prawidłowej liczby neutrofilów:
Po uzyskaniu prawidłowej liczby neutrofilów należy ustalić minimalną skuteczną dawkę, aby utrzymać efekt leczenia. Zaleca się modyfikację dawki początkowej produktu Neupogen do 300 mikrogramów (30 mln j.m.) na dobę podawanej co drugi dzień. W celu utrzymania liczby neutrofilów na poziomie > $2,0 \times 10^9$/l może być konieczne dalsze dostosowanie dawki w zależności od

ANC u pacjenta. W badaniach klinicznych do utrzymania wartości ANC > 2,0 × 10^9/l konieczne było stosowanie dawki 300 mikrogramów (30 mln j.m.) na dobę przez 1 do 7 dni w tygodniu; mediana częstości stosowania wynosiła 3 dni w tygodniu. Aby utrzymać wartość ANC > 2,0 × 10^9/l może być konieczne długotrwałe podawanie produktu leczniczego.

Sposób podawania

Cofnięcie neutropenii lub utrzymanie prawidłowej liczby neutrofilów: Neupogen należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym.

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych dotyczących produktu Neupogen brała udział niewielka liczba pacjentów w podeszłym wieku, lecz nie przeprowadzano specjalnych badań dla tej grupy chorych, dlatego też nie można dla nich ustalić specjalnych zaleceń dotyczących dawkowania.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

W badaniach dotyczących produktu Neupogen u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek lub wątroby wykazano profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny podobny do tego, jaki obserwowany jest u osób zdrowych. W tych przypadkach nie jest konieczne modyfikowanie dawki.

Zastosowanie u dzieci i młodzieży z ciężką przewlekłą neutropenią i chorobą nowotworową

W programie badawczym dotyczącym ciężkiej przewlekłej neutropenii 65% badanych pacjentów było w wieku poniżej 18 lat. Leczenie było skuteczne w tej grupie wiekowej, gdzie u większości pacjentów występowała wrodzona postać neutropenii. Nie obserwowano różnic w profilu działań niepożądanych u dzieci i młodzieży leczonych z powodu ciężkiej przewlekłej neutropenii.

Dane z badań klinicznych przeprowadzanych u dzieci i młodzieży wskazują, że bezpieczeństwo i skuteczność produktu Neupogen są podobne w leczeniu zarówno dorosłych, jak i dzieci, poddawanych chemioterapii cytotoksycznej.

Zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci i młodzieży są takie same jak u dorosłych otrzymujących chemioterapię mielosupresyjną.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dla wszystkich wskazań

Nadwrażliwość

U pacjentów leczonych produktem Neupogen stwierdzono występowanie nadwrażliwości, łącznie z reakcjami anafilaktycznymi, podczas pierwszej lub kolejnych terapii. Należy trwale przerwać podawanie produktu Neupogen pacjentom z klinicznie istotną nadwrażliwością. Nie wolno podawać produktu Neupogen pacjentom, u których w wywiadzie występuje nadwrażliwość na filgrastym lub pegfilgrastym.

Objawy niepożądane ze strony układu oddechowego

Po podawaniu G-CSF notowano występowanie objawów niepożądanych ze strony układu oddechowego, w szczególności śródmiąższowej choroby płuc. Pacjenci z ostatnio zaobserwowanymi

naciekami w płucach lub po przebytym zapaleniu płuc mogą mieć większe ryzyko wystąpienia powyższych objawów. Wystąpienie objawów ze strony układu oddechowego, takich jak: kaszel, gorączka i duszność oraz nacieki w płucach widoczne w obrazie radiologicznym i pogorszenie czynności oddechowej mogą być wstępnym objawem ostrego zespołu niewydolności oddechowej (ARDS, ang. *acute respiratory distress syndrome*). Należy zaprzestać podawania produktu Neupogen i zastosować odpowiednie leczenie.

Kłębuszkowe zapalenie nerek

U pacjentów otrzymujących filgrastym i pegfilgrastym zgłaszano przypadki kłębuszkowego zapalenia nerek. Ustępuje ono na ogół po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu filgrastymu i pegfilgrastymu. Zalecane jest kontrolowanie wyników badania moczu.

Zespół przesiąkania włośniczek

Po podaniu czynnika wzrostu kolonii granulocytów odnotowano występowanie zespołu przesiąkania włośniczek, który może zagrażać życiu, jeśli jego leczenie jest opóźnione, i który charakteryzuje się następującymi objawami: niedociśnienie tętnicze, hipoalbuminemia we krwi, obrzęki i zagęszczenie krwi. Stan pacjentów, u których wystąpią objawy zespołu przesiąkania włośniczek należy uważnie monitorować i zapewnić im standardowe leczenie objawowe, które może obejmować intensywną opiekę medyczną (patrz punkt 4.8).

Powiększenie i pęknięcie śledziony

U pacjentów i zdrowych dawców, u których stosowano produkt Neupogen, odnotowano zwykle bezobjawowe przypadki powiększenia śledziony oraz pęknięcia śledziony. Niektóre przypadki pęknięcia śledziony były śmiertelne. Dlatego należy starannie kontrolować wielkość śledziony (np. w badaniu fizykalnym lub ultrasonograficznym). Należy wziąć pod uwagę możliwość pęknięcia śledziony u dawców lub pacjentów zgłaszających ból w lewej górnej części brzucha lub na szczycie stawu barkowego. Zmniejszenie dawki produktu Neupogen powodowało spowolnienie lub zatrzymanie dalszego powiększania śledziony u pacjentów z ciężką, przewlekłą neutropenią, a u 3% pacjentów konieczne było wykonanie splenektomii.

Wzrost komórek nowotworowych

Czynnik pobudzający wzrost kolonii granulocytów może stymulować w warunkach *in vitro* wzrost komórek szpikowych; podobny efekt obserwuje się w warunkach *in vitro* dla niektórych komórek pozaszpikowych.

Zespół mielodysplastyczny lub przewlekła białaczka szpikowa

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu Neupogen u pacjentów z zespołem mielodysplastycznym lub przewlekłą białaczką szpikową nie zostały dotychczas ustalone. Stosowanie produktu Neupogen nie jest wskazane w tych chorobach. Należy zwrócić szczególną uwagę na rozróżnienie transformacji blastycznej w przebiegu przewlekłej białaczki szpikowej od ostrej białaczki szpikowej.

Ostra białaczka szpikowa

Biorąc pod uwagę ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Neupogen u pacjentów z wtórną ostrą białaczką szpikową (AML, ang. *acute myeloid leukemia*), podawanie go wymaga zachowania ostrożności. Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu Neupogen u pacjentów w wieku < 55 lat z noworozpoznaną AML i korzystnym profilem cytogenetycznym [t(8; 21), t(15; 17) i inv(16)] nie zostały ustalone.

Małopłytkowość

U pacjentów otrzymujących Neupogen zgłaszano występowanie małopłytkowości. Należy dokładnie kontrolować liczbę płytek krwi, szczególnie podczas kilku pierwszych tygodni podawania produktu Neupogen. Należy rozważyć odstawienie na pewien czas lub zmniejszenie dawki produktu Neupogen u pacjentów z ciężką, przewlekłą neutropenią, u których występuje trombocytopenia, tj. liczba płytek $< 100 \times 10^9$ l.

Leukocytoza

U mniej niż 5% pacjentów z nowotworem otrzymujących Neupogen w dawkach większych niż 3 mikrogramy (0,3 mln j.m.)/ kg mc. na dobę obserwowano liczbę białych krwinek wynoszącą 100×10^9/l lub większą. Brak jest doniesień o działaniach niepożądanych bezpośrednio związanych z takim stopniem leukocytozy. Jednakże ze względu na możliwe zagrożenia związane z ciężką leukocytozą, podczas leczenia produktem Neupogen należy regularnie kontrolować liczbę białych krwinek. Gdy po osiągnięciu spodziewanego nadiru liczba leukocytów przekroczy 50×10^9/l, należy natychmiast przerwać podawanie produktu Neupogen. Podczas stosowania produktu Neupogen w celu mobilizacji PBPC podawanie produktu leczniczego należy przerwać lub zmniejszyć jego dawkę wówczas, gdy liczba leukocytów wzrośnie do $> 70 \times 10^9$/l.

Immunogenność

Podobnie jak w przypadku wszystkich białek stosowanych w celach leczniczych może wystąpić immunogenność. Wskaźnik powstawania przeciwciał przeciw filgrastymowi jest na ogół niski. Obserwuje się występowanie przeciwciał wiążących, co nie jest zaskoczeniem w przypadku leków biologicznych, jednak zjawisko to nie jest związane z działaniem neutralizującym.

Zapalenie tętnic

Zapalenie dużych i średnich tętnic, w tym zapalenie aorty, zgłaszano po podaniu czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) zdrowym ochotnikom i pacjentom z nowotworami złośliwymi. Zaobserwowane objawy obejmują: gorączkę, ból brzucha, złe samopoczucie, ból pleców, ból głowy i ból szyi. Wyniki badań laboratoryjnych obejmują zwiększenie wartości markerów zapalenia (np. białko C-reaktywne i liczba białych krwinek). W większości przypadków zapalenie tętnic zdiagnozowano za pomocą tomografii komputerowej i zwykle ustępowało ono po odstawieniu G-CSF. Patrz także punkt 4.8.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności związane z chorobami współistniejącymi

Specjalne ostrzeżenia w przypadku nosicielstwa genu niedokrwistości sierpowatokrwinkowej i w niedokrwistości sierpowatokrwinkowej

U pacjentów, którzy stosują Neupogen i z nosicielstwem genu niedokrwistości sierpowatokrwinkowej lub z niedokrwistością sierpowatokrwinkową zgłaszano przypadki przełomu choroby, niekiedy zakończone zgonem. Lekarze powinni zachować ostrożność przepisując produkt Neupogen pacjentom z nosicielstwem genu niedokrwistości sierpowatokrwinkowej lub z niedokrwistością sierpowatokrwinkową.

Osteoporoza

U pacjentów ze współistniejącymi chorobami kości o typie osteoporozy, otrzymujących ciągłe leczenie Neupogenem przez ponad 6 miesięcy może być wskazane monitorowanie gęstości mineralnej kości.

Szczególne środki ostrożności u pacjentów z nowotworami złośliwymi

Nie należy stosować produktu Neupogen w celu zwiększenia dawki chemioterapii cytotoksycznej powyżej ustalonych schematów dawkowania.

Zagrożenia związane z chemioterapią w zwiększonych dawkach

W przypadku stosowania chemioterapii w wysokich dawkach należy zachować szczególną ostrożność, gdyż efekt terapeutyczny takiego leczenia jest niepewny, natomiast zwiększenie dawek cytostatyków może prowadzić do nasilenia ich toksycznego wpływu na serce, płuca, układ nerwowy i skórę (należy przeczytać informacje dotyczące stosowania poszczególnych leków cytostatycznych).

Działanie chemioterapii na krwinki czerwone i płytki krwi

Stosowanie produktu Neupogen w monoterapii nie zapobiega wystąpieniu małopłytkowości i niedokrwistości związanych z leczeniem mielosupresyjnym. Możliwość podawania większych dawek leków cytostatycznych (np. pełnych dawek zgodnie z zastosowanym schematem leczenia) sprawia, że pacjent może być w większym stopniu narażony na wystąpienie małopłytkowości i niedokrwistości. W związku z tym zaleca się regularne kontrolowanie liczby płytek i wartości hematokrytu. Szczególną ostrożność należy zachować w razie stosowania cytostatyków w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, o znanym działaniu wywołującym ciężką małopłytkowość.

Wykazano, że mobilizacja PBPC za pomocą produktu Neupogen prowadzi do skrócenia czasu trwania i zmniejszenia stopnia nasilenia małopłytkowości spowodowanej zastosowaniem chemioterapii mielosupresyjnej lub mieloablacyjnej.

Zespół mielodysplastyczny i ostra białaczka szpikowa u pacjentów z rakiem piersi i płuc

W badaniu obserwacyjnym po wprowadzeniu produktu do obrotu rozwój zespołu mielodysplastycznego (MDS, ang. *myelodysplastic syndrome*) i ostrej białaczki szpikowej (AML) był związany ze stosowaniem pegfilgrastymu, alternatywnego leku G-CSF, w skojarzeniu z chemioterapią i (lub) radioterapią u pacjentów z rakiem piersi i płuc. Nie zaobserwowano podobnego związku między filgrastymem a MDS/AML. Niemniej jednak pacjenci z rakiem piersi i pacjenci z rakiem płuc powinni być monitorowani w kierunku występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych MDS/AML.

Inne specjalne ostrzeżenia

Nie badano skutków stosowania produktu Neupogen u pacjentów ze znacznie zmniejszoną liczbą szpikowych komórek progenitorowych. Neupogen działa głównie na prekursory granulocytów obojętnochłonnych i powoduje zwiększenie liczby granulocytów obojętnochłonnych. Dlatego też, u pacjentów ze zmniejszoną liczbą prekursorów granulocytów obojętnochłonnych (np. otrzymujących intensywną radioterapię lub chemioterapię, lub mających nacieki nowotworowe w szpiku) odpowiedź ze strony granulocytów obojętnochłonnych może być zmniejszona.

U pacjentów, u których stosowana była chemioterapia w wysokich dawkach poprzedzająca transplantację sporadycznie obserwowano zaburzenia naczyniowe, w tym chorobę zatorową naczyń oraz zaburzenia objętości płynów.

U pacjentów otrzymujących G-CSF po przeszczepieniu allogenicznego szpiku kostnego zgłaszano przypadki choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD, ang. *graft versus host disease*) i przypadki zgonów (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Zwiększenie aktywności krwiotwórczej szpiku w odpowiedzi na terapię czynnikiem wzrostu komórek było związane z przemijającym występowaniem nieprawidłowych wyników obrazowania kości. Należy brać to pod uwagę podczas interpretacji wyników badań obrazowych kości.

Specjalne ostrzeżenia u pacjentów poddanych mobilizacji PBPC

Mobilizacja

Brak prospektywnych, randomizowanych badań porównujących dwie zalecane metody mobilizacji (Neupogen w monoterapii lub w połączeniu z chemioterapią mielosupresyjną) w tej samej populacji pacjentów. Stopień zmienności pomiędzy poszczególnymi pacjentami oraz pomiędzy laboratoryjnymi metodami oznaczania komórek $CD34^+$ powoduje, że bezpośrednie porównanie pomiędzy poszczególnymi badaniami jest trudne. Z tego powodu trudno jest zalecać optymalną metodę. Wybór metody mobilizacji powinien zostać rozważony w kontekście wszystkich celów leczenia dla poszczególnych chorych.

Uprzednia terapia lekami cytotoksycznymi

Pacjenci poddani uprzednio bardzo intensywnemu leczeniu mielosupresyjnemu mogą nie wykazywać dostatecznej mobilizacji PBPC umożliwiającej uzyskanie zalecanej minimalnej liczby komórek ($\geq 2{,}0 \times 10^6$ komórek $CD34^+$/kg) lub przyspieszenia regeneracji płytek krwi, w tym samym stopniu co pacjenci mniej intensywnie leczeni.

Niektóre leki cytotoksyczne wykazują szczególne działanie toksyczne skierowane przeciwko puli hematopoetycznych komórek progenitorowych i mogą mieć niekorzystny wpływ na mobilizację komórek progenitorowych. Leki takie jak melfalan, karmustyna (BCNU) i karboplatyna, jeśli podawane są przez dłuższe okresy przed próbą mobilizacji, mogą spowodować zmniejszenie liczby komórek progenitorowych. Jednakże wykazano, że podawanie melfalanu, karboplatyny lub BCNU razem z produktem Neupogen jest skuteczne w mobilizacji komórek progenitorowych. Jeśli rozważane jest przeszczepienie komórek progenitorowych krwi obwodowej, zaleca się zaplanowanie procedury mobilizacji komórek pnia we wczesnym etapie leczenia pacjenta. Przed podaniem chemioterapii w wysokich dawkach należy zwrócić szczególną uwagę na liczbę komórek progenitorowych zmobilizowanych u tych chorych. Jeśli liczba komórek jest nieodpowiednia według kryteriów podanych powyżej, należy rozważyć alternatywne sposoby leczenia, niewymagające przeszczepienia komórek progenitorowych.

Ocena liczby komórek progenitorowych

Podczas oceny liczby komórek progenitorowych zebranych u pacjentów, którym podawano Neupogen, należy zwrócić szczególną uwagę na metodę oceny ilościowej. Wyniki analizy liczby komórek $CD34^+$ przy pomocy cytometrii przepływowej różnią się w zależności od dokładności zastosowanej metodologii, a zalecenia co do liczby tych komórek, ustalane na podstawie badań w innych laboratoriach powinny być interpretowane z ostrożnością.

Analiza statystyczna związku pomiędzy liczbą przetoczonych komórek $CD34^+$ a szybkością regeneracji płytek krwi po chemioterapii w wysokich dawkach wskazuje na złożony, lecz stały związek.

Zalecenie zebrania minimalnej liczby $\geq 2{,}0 \times 10^6$ komórek $CD34^+$/kg oparte jest na opublikowanych doświadczeniach dotyczących właściwej rekonstytucji hematologicznej. Większa liczba komórek wydaje się korelować z szybszą regeneracją, mniejsza - z wolniejszą regeneracją.

Specjalne ostrzeżenia u zdrowych dawców poddawanych mobilizacji PBPC

Mobilizacja PBPC nie przynosi bezpośrednich korzyści klinicznych zdrowym dawcom i może być rozważana wyłącznie w celu przeszczepienia allogenicznych komórek pnia.

Mobilizacja PBPC powinna być rozważana wyłącznie u osób, które spełniają kliniczne i laboratoryjne kryteria kwalifikacji do bycia dawcą, ze zwróceniem szczególnej uwagi na wartości hematologiczne i choroby zakaźne.

Nie oceniano bezpieczeństwa i skuteczności produktu Neupogen u zdrowych dawców w wieku < 16 lat i > 60 lat.

U około 35% badanych po podaniu filgrastymu i przeprowadzeniu leukaferezy obserwowano przemijającą trombocytopenię (płytki < 100×10^9/l). Wśród tych pacjentów, w dwóch przypadkach liczba płytek krwi wynosiła < 50×10^9/l, co związane było z procedurą leukaferezy.

Jeśli wymagane jest wykonanie więcej niż jednej leukaferezy, należy zwrócić szczególną uwagę na dawców z liczbą płytek krwi < 100×10^9/l przed leukaferezą; na ogół nie powinno się wykonywać aferezy, jeśli liczba płytek krwi < 75×10^9/l.

Nie powinno się wykonywać leukaferezy u dawców, u których stosowane są leki przeciwzakrzepowe lub u których występują zaburzenia hemostazy.

Dawcy otrzymujący G-CSF w celu mobilizacji PBPC powinni być monitorowani do czasu, gdy parametry hematologiczne powrócą do normy.

Specjalne ostrzeżenia u biorców allogenicznych PBPC mobilizowanych za pomocą produktu Neupogen

Obecne dane wskazują, że interakcje immunologiczne pomiędzy allogenicznym przeszczepem PBPC a organizmem biorcy mogą być związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ostrej i przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, w porównaniu z przeszczepieniem szpiku kostnego.

Specjalne ostrzeżenia u pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią

Nie należy stosować produktu Neupogen u pacjentów z ciężką wrodzoną neutropenią, u których dochodzi do wystąpienia białaczki lub obecne są cechy ewolucji w kierunku białaczki.

Liczba krwinek

Mogą także wystąpić inne zmiany w morfologii krwi, takie jak niedokrwistość i przemijające zwiększenie liczby komórek progenitorowych szpiku, co wymaga dokładnego kontrolowania liczby krwinek.

Przemiana w białaczkę lub zespół mielodysplastyczny

Należy zwrócić szczególną uwagę na różnicowanie ciężkich, przewlekłych neutropenii z innymi chorobami hematologicznymi, takimi jak niedokrwistość aplastyczna, mielodysplazja czy białaczka szpikowa. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać pełne badanie morfologii krwi obwodowej, łącznie z oceną rozmazu i liczby płytek, badanie szpiku i badanie kariotypu.

Z małą częstością (u około 3% pacjentów) w badaniach klinicznych obserwowano występowanie zespołów mielodysplastycznych (MDS) lub białaczki u leczonych produktem Neupogen pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią. Dotyczyło to wyłącznie pacjentów z wrodzoną neutropenią. Występowanie MDS i białaczek stanowi naturalne powikłanie ciężkiej wrodzonej neutropenii, a jego związek ze stosowaniem produktu Neupogen jest niepewny. U około 12% pacjentów z prawidłowym obrazem cytogenetycznym w badaniu początkowym wykazywano następnie w rutynowym badaniu kontrolnym zmiany cytogenetyczne, obejmujące m.in. monosomię 7. Nie wiadomo obecnie, czy długotrwałe leczenie pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią może predysponować ich do wystąpienia zmian cytogenetycznych lub przemiany w MDS lub białaczkę. Zaleca się, aby u tych pacjentów wykonywać badanie morfologiczne i cytogenetyczne szpiku w regularnych odstępach czasu (mniej więcej co 12 miesięcy).

Inne specjalne ostrzeżenia

Należy upewnić się, że nie ma przyczyn przemijającej neutropenii, takich jak zakażenia wirusowe.

U niewielkiej liczby pacjentów obserwowano często krwiomocz lub występowanie białkomoczu. W celu kontrolowania tych powikłań należy regularnie wykonywać badanie ogólne moczu.

Nie zostało ustalone bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu Neupogen u noworodków i u pacjentów z neutropenią autoimmunologiczną.

Specjalne ostrzeżenia u pacjentów z zakażeniem HIV

Liczba krwinek

W czasie kilku pierwszych tygodni leczenia produktem Neupogen należy regularnie kontrolować bezwzględną liczbę neutrofilów. U niektórych pacjentów może nastąpić bardzo szybka odpowiedź na leczenie w postaci znaczącego zwiększenia liczby neutrofilów po podaniu początkowej dawki produktu Neupogen. Zaleca się oznaczanie ANC codziennie przez pierwsze 2-3 dni stosowania produktu leczniczego, następnie przynajmniej dwa razy w tygodniu przez pierwsze dwa tygodnie, a potem raz w tygodniu lub co drugi tydzień w czasie leczenia podtrzymującego. Jeśli Neupogen stosuje się nieregularnie w dawce 300 mikrogramów (30 mln j.m.) na dobę, mogą wystąpić znaczne wahania bezwzględnej liczby neutrofilów. W celu ustalenia najniższej wartości ANC przed podaniem kolejnej dawki lub wartości nadiru ANC zaleca się pobieranie próbek krwi do badania tuż przed podaniem każdej wynikającej ze schematu leczenia dawki produktu Neupogen.

Ryzyko związane ze stosowaniem leków mielosupresyjnych w większych dawkach

Leczenie wyłącznie produktem Neupogen nie wyklucza wystąpienia trombocytopenii i niedokrwistości z powodu zastosowania leków mielosupresyjnych. W wyniku możliwości otrzymywania ich w wyższych dawkach lub większej liczby tych leków w trakcie leczenia produktem Neupogen, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia trombocytopenii i niedokrwistości. Zaleca się regularne badanie liczby krwinek (patrz powyżej).

Zakażenia i zmiany nowotworowe wywołujące supresję szpiku kostnego

Neutropenia może być spowodowana naciekaniem szpiku kostnego w przebiegu zakażeń oportunistycznych, takich jak infekcja kompleksem *Mycobacterium avium* lub zmian nowotworowych, takich jak chłoniak. U pacjentów, u których rozpoznano zakażenie lub nowotwór, powodujące naciekanie szpiku kostnego, należy rozważyć wdrożenie właściwego leczenia choroby podstawowej, oprócz leczenia neutropenii produktem Neupogen. Wpływ stosowania produktu leczniczego w neutropenii spowodowanej naciekaniem szpiku kostnego w wyniku zakażenia lub zmian nowotworowych nie został jeszcze dobrze ustalony.

Wszystkie grupy pacjentów

Neupogen zawiera sorbitol (E420). Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy nie mogą przyjmować tego produktu leczniczego, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Dziedziczna nietolerancja fruktozy może nie być jeszcze zdiagnozowana u niemowląt i małych dzieci (w wieku poniżej 2 lat). Produkty lecznicze (zawierające sorbitol/fruktozę) podawane dożylnie mogą stanowić zagrożenie dla życia takich dzieci. Są one przeciwwskazane u tych dzieci, chyba że jest to bezwzględnie konieczne i brak jest alternatywnych produktów leczniczych.

Przed zastosowaniem tego produktu leczniczego u pacjentów z objawami z dziedzicznej nietolerancji fruktozy należy przeprowadzić szczegółowy wywiad.

Neupogen zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę 0,3 mg/ml, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

W celu poprawienia kontroli nad przepisywanymi pacjentom czynnikami wzrostu kolonii granulocytów (G-CSFs), należy w karcie pacjenta wyraźnie odnotować nazwę handlową podanego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Neupogen podawanego w tym samym dniu co chemioterapia mielosupresyjna nie zostały ostatecznie ustalone. Biorąc pod uwagę wrażliwość szybko dzielących się komórek szpiku na leki cytotoksyczne wywołujące mielosupresję, stosowane w ramach chemioterapii, nie zaleca się stosowania produktu Neupogen w okresie od 24 godzin przed rozpoczęciem podawania do 24 godzin po zakończeniu podawania leków cytostatycznych. Wstępne wyniki badań na małej grupie pacjentów otrzymujących równocześnie Neupogen i 5-fluorouracyl wykazały, że może dojść do nasilenia neutropenii.

W badaniach klinicznych nie badano dotychczas możliwych interakcji z innymi krwiotwórczymi czynnikami wzrostu i cytokinami.

Ponieważ sole litu zwiększają uwalnianie granulocytów obojętnochłonnych, jest prawdopodobne, że lit nasila działanie produktu Neupogen. Chociaż nie przeprowadzano specjalnych badań dotyczących tej interakcji, brak jest dowodów, że taka interakcja jest szkodliwa.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania filgrastymu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Zaobserwowano zwiększenie częstości poronień u królików po dużej, wielokrotnej ekspozycji klinicznej i wystąpieniu działania toksycznego u samicy (patrz punkt 5.3). W literaturze dopisane są doniesienia, w których wykazano przenikanie filgrastymu przez łożysko u kobiet w ciąży.

Produkt Neupogen nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy filgrastym i (lub) jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków i (lub) dzieci. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu Neupogen, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Filgrastym nie wpływał na rozrodczość ani płodność u samców i samic szczurów (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Neupogen może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Po podaniu produktu Neupogen mogą wystąpić zawroty głowy (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Do najpoważniejszych działań niepożądanych, które mogą wystąpić podczas leczenia produktem Neupogen należą: reakcja anafilaktyczna, ciężkie zdarzenia niepożądane ze strony układu oddechowego (w tym śródmiąższowe zapalenie płuc i ARDS), zespół przesiąkania włośniczek, ciężka splenomegalia/pęknięcie śledziony, transformacja do zespołu mielodysplastycznego lub białaczki

u pacjentów z ciężką, przewlekłą neutropenią, GvHD u pacjentów poddanych allogenicznemu przeszczepieniu szpiku lub przeszczepieniu obwodowych komórek progenitorowych oraz przełom sierpowatokrwinkowy u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową.

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą: gorączka, bóle mięśniowo-szkieletowe (obejmujące ból kości, ból pleców, ból stawów, ból mięśni, ból kończyn, ból mięśniowo-szkieletowy, ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej, ból szyi), niedokrwistość, wymioty i nudności. W badaniach klinicznych u pacjentów z chorobami nowotworowymi ból mięśniowo-szkieletowy o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym występował u 10% pacjentów, a o nasileniu ciężkim - u 3% pacjentów.

b. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Dane przedstawione w tabeli poniżej odnoszą się do działań niepożądanych zgłaszanych w trakcie badań klinicznych oraz pochodzących ze zgłoszeń spontanicznych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane wymienione są zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	**Działania niepożądane**			
	Bardzo częste (≥ 1/10)	**Częste (≥ 1/100 do < 1/10)**	**Niezbyt częste (≥ 1/1000 do < 1/100)**	**Rzadkie (≥ 1/10 000 do < 1/1000)**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Sepsa Zapalenie oskrzeli Zakażenie górnych dróg oddechowych Zakażenie dróg moczowych		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość Niedokrwistość[e]	Powiększenie śledziony[a] Zmniejszone stężenie hemoglobiny[e]	Leukocytoza[a]	Pęknięcie śledziony[a] Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa z przełomami Hematopoeza pozaszpikowa
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość Nadwrażliwość na lek[a] Choroba przeszczep przeciw gospodarzowi[b]	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszenie łaknienia[e] Zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi	Hiperurykemia Zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi	Zmniejszone stężenie glukozy we krwi Dna rzekoma[a] (Chondrokalcynoza pirofosforanowa) Zaburzenia objętości płynów w organizmie
Zaburzenia psychiatryczne		Bezsenność		
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy[a]	Zawroty głowy Niedoczulica Parestezje		
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie Niedociśnienie	Choroba wenookluzyjna[d]	Zespół przesiąkania włośniczek[a] Zapalenie aorty Zapalenie tętnic

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane			
	Bardzo częste (≥ 1/10)	**Częste (≥ 1/100 do < 1/10)**	**Niezbyt częste (≥ 1/1000 do < 1/100)**	**Rzadkie (≥ 1/10 000 do < 1/1000)**
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Krwioplucie Duszność Kaszel[a] Ból jamy ustnej i gardła[a, e] Krwawienie z nosa	Zespół ostrej niewydolności oddechowej[a] Niewydolność oddechowa[a] Obrzęk płuc[a] Krwotok płucny Śródmiąższowa choroba płuc[a] Nacieki w płucach[a] Hipoksja	
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka[a, e] Wymioty[a, e] Nudności[a]	Ból w obrębie jamy ustnej Zaparcia[e]		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Hepatomegalia Zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi	Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej Zwiększona aktywność gammaglutamylo-transferazy	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie[a]	Wysypka[a] Rumień	Wysypka plamisto-grudkowa	Zapalenie naczyń skóry[a] Zespół Sweeta (ostra gorączkowa dermatoza neutrofilowa)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśniowo-szkieletowy[c]	Skurcze mięśni	Osteoporoza	Obniżona gęstość mineralna kości Nasilenie objawów reumatoidalnego zapalenia stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Objawy dyzuryczne Krwiomocz	Białkomocz	Kłębuszkowe zapalenie nerek Nieprawidłowości dotyczące moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie[a] Zapalenie błon śluzowych[a] Gorączka	Ból w klatce piersiowej[a] Dolegliwości bólowe[a] Osłabienie[a] Złe samopoczucie[e] Obrzęki obwodowe[e]	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Reakcja potransfuzyjna[e]		

[a] Patrz punkt c (Opis wybranych działań niepożądanych)
[b] Zgłaszano występowanie GvHD i zgonów u pacjentów po allogenicznym przeszczepieniu szpiku kostnego (patrz punkt c)
[c] Obejmuje ból kości, ból pleców, ból stawów, ból mięśni, ból kończyn, ból mięśniowo-szkieletowy, ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej, ból szyi
[d] Przypadki występujące u pacjentów poddawanych przeszczepieniu szpiku kostnego lub mobilizacji PBPC
[e] Zdarzenia niepożądane o wyższej częstości występowania u pacjentów leczonych produktem Neupogen w porównaniu z otrzymującymi placebo oraz związane z następstwami dotyczącymi występującej choroby nowotworowej lub stosowanej chemioterapii cytotoksycznej

c. Opis wybranych działań niepożądanych

Nadwrażliwość

W badaniach klinicznych i w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie reakcji nadwrażliwości, w tym anafilaksję, wysypkę, pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, duszność i hipotensję, występujące w trakcie pierwszej lub następnych terapii. Ogólnie działania te zgłaszano częściej po dożylnym podaniu produktu. W niektórych przypadkach objawy powróciły się po ponownym podaniu produktu, wskazując na związek przyczynowo-skutkowy. Neupogen należy całkowicie odstawić u pacjentów, u których wystąpiła ciężka reakcja alergiczna.

Zdarzenia niepożądane ze strony układu oddechowego

W trakcie badań klinicznych i w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie działań niepożądanych ze strony układu oddechowego, w tym śródmiąższowa choroba płuc, obrzęk płuc oraz nacieki w płucach, w niektórych przypadkach prowadzące do wystąpienia niewydolności oddechowej lub zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS), które mogą być śmiertelne (patrz punkt 4.4).

Powiększenie i pęknięcie śledziony

Po podaniu filgrastymu zgłaszano występowanie przypadków splenomegalii i pęknięcia śledziony. Niektóre przypadki pęknięcia śledziony były śmiertelne (patrz punkt 4.4).

Zespół przesiąkania włośniczek

Podczas stosowania czynnika wzrostu kolonii granulocytów zgłaszano występowanie zespołu przesiąkania włośniczek. Dotyczyło do zazwyczaj pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową, sepsą, przyjmujących chemioterapię wielolekową lub poddawanych zabiegom aferezy (patrz punkt 4.4).

Zapalenie naczyń skóry

U pacjentów leczonych produktem Neupogen zgłaszano występowanie zapalenia naczyń skóry. Mechanizm zapalenia naczyń u pacjentów otrzymujących Neupogen nie jest znany. Podczas długotrwałego stosowania u 2% pacjentów z ciężką, przewlekłą neutropenią zgłaszano występowanie zapalenia naczyń skóry.

Leukocytoza

Występowanie leukocytozy (WBC > 50 × 10^9/l) obserwowano u 41% zdrowych dawców, a występowanie przemijającej małopłytkowości (płytki krwi < 100 × 10^9/l) po podaniu filgrastymu i zastosowaniu leukaferezy obserwowano u 35% dawców (patrz punkt 4.4).

Zespół Sweeta

U pacjentów leczonych produktem Neupogen zgłaszano występowanie zespołu Sweeta (ostrej gorączkowej dermatozy neutrofilowej).

Dna rzekoma (chondrokalcynoza pirofosforanowa)

U pacjentów z chorobą nowotworową leczonych produktem Neupogen zgłaszano występowanie dny rzekomej (chondrokalcynozy pirofosforanowej).

GvHD

Zgłaszano występowanie GvHD i zgonów u pacjentów otrzymujących G-CSF po zabiegu allogenicznego przeszczepienia szpiku kostnego (patrz punkty 4.4 i 5.1).

d. Dzieci i młodzież

Dane z badań klinicznych przeprowadzonych u dzieci i młodzieży wskazują, że bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu Neupogen są podobne u dorosłych i dzieci otrzymujących chemioterapię cytotoksyczną, wskazując na brak różnic w farmakokinetyce filgrastymu związanych z wiekiem pacjenta. Jedynym stale zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym był ból mięśniowo-szkieletowy, co nie różni się od doświadczenia u dorosłych pacjentów.

Brak wystarczających danych do dalszej oceny stosowania produktu Neupogen u dzieci i młodzieży.

e. Inne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie zaobserwowano ogólnych różnic w profilu bezpieczeństwa lub skuteczności stosowania u pacjentów w wieku powyżej 65 lat w porównaniu do młodszych dorosłych pacjentów (> 18 lat) otrzymujących chemioterapię cytotoksyczną i doświadczenie kliniczne nie wskazuje na występowanie różnic w odpowiedzi na leczenie starszych i młodszych dorosłych pacjentów. Dostępne dane są niewystarczające do oceny stosowania produktu Neupogen u pacjentów w podeszłym wieku w innych zarejestrowanych wskazaniach.

Dzieci i młodzież z ciężką przewlekłą neutropenią

U dzieci i młodzieży z ciężką przewlekłą neutropenią leczonych długotrwale produktem Neupogen zgłaszano przypadki zmniejszonej gęstości kości i osteoporozy.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:
Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie ustalono skutków przedawkowania produktu Neupogen. Przerwanie leczenia produktem leczniczym powoduje zazwyczaj zmniejszenie liczby krążących granulocytów obojętnochłonnych o 50% w ciągu 1 do 2 dni, a następnie powrót do wartości prawidłowych w ciągu 1 do 7 dni.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: czynniki stymulujące tworzenie kolonii, kod ATC: L03AA02.

Ludzki czynnik pobudzający tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) jest glikoproteiną regulującą wytwarzanie i uwalnianie ze szpiku kostnego dojrzałych granulocytów obojętnochłonnych. Neupogen zawierający r-metHuG-CSF (filgrastym) wywołuje znaczne zwiększenie liczby granulocytów obojętnochłonnych we krwi obwodowej w ciągu 24 godzin po podaniu oraz, w mniejszym stopniu, zwiększenie liczby monocytów. U niektórych pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią filgrastym indukuje także, w mniejszym stopniu, zwiększenie liczby krążących granulocytów kwasochłonnych i zasadochłonnych w porównaniu z wartościami początkowymi; niektórzy z tych chorych mogą mieć objawy eozynofilii lub bazofilii już przed leczeniem. W zakresie zalecanych dawek, zwiększenie liczby granulocytów obojętnochłonnych jest zależne od wielkości zastosowanej dawki. Na podstawie badania właściwości chemotaktycznych i czynności fagocytarnej granulocytów obojętnochłonnych stwierdzono, że granulocyty obojętnochłonne, wytwarzane w organizmie człowieka w odpowiedzi na filgrastym, wykazują prawidłową lub zwiększoną aktywność. Po zakończeniu stosowania filgrastymu liczba krążących granulocytów obojętnochłonnych zmniejsza się o 50% w ciągu 1 lub 2 dni, a następnie powraca do wartości prawidłowych w ciągu 1 do 7 dni.

Zastosowanie filgrastymu u pacjentów otrzymujących chemioterapię cytotoksyczną prowadzi do znaczącego zmniejszenia częstości występowania, stopnia nasilenia i czasu trwania neutropenii oraz gorączki neutropenicznej. Leczenie filgrastymem znacząco skraca czas trwania gorączki neutropenicznej, zastosowania antybiotyków oraz hospitalizacji po chemioterapii indukcyjnej w przebiegu ostrej białaczki szpikowej lub po chemioterapii mieloablacyjnej, po której następuje przeszczepienie szpiku kostnego. Częstość występowania gorączki i udokumentowanych zakażeń nie była zmniejszona w żadnym z tych wskazań. Czas trwania gorączki nie był skrócony u chorych poddawanych chemioterapii mieloablacyjnej, po której wykonuje się przeszczepienie szpiku kostnego.

Zastosowanie filgrastymu, zarówno w monoterapii, jak i po chemioterapii, mobilizuje hematopoetyczne komórki progenitorowe do krwi obwodowej (PBPC). Te autologiczne PBPC można gromadzić w celu ich późniejszego przeszczepienia po chemioterapii cytotoksycznej w wysokich dawkach albo zamiast przeszczepienia szpiku kostnego, albo dodatkowo po nim. Przetoczenie PBPC przyspiesza regenerację hematopoezy, skracając tym samym okres zagrożenia powikłaniami krwotocznymi i zmniejszając konieczność przetaczania płytek krwi.

U biorców allogenicznych PBPC mobilizowanych produktem Neupogen występuje znacząco szybsza regeneracja hematologiczna, prowadząca do istotnego skrócenia czasu niewspomaganej regeneracji płytek krwi, w porównaniu z biorcami allogenicznego szpiku kostnego.

Jedno retrospektywne badanie prowadzone w Europie, oceniające podawanie G-CSF po przeszczepieniu allogenicznego szpiku kostnego u pacjentów z ostrymi białaczkami sugerowało zwiększenie ryzyka wystąpienia: choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD), śmiertelności związanej z leczeniem oraz śmiertelności po podaniu G-CSF. W innym retrospektywnym, międzynarodowym badaniu u pacjentów z ostrymi i przewlekłymi białaczkami szpikowymi nie zauważono wpływu na ryzyko wystąpienia choroby GvHD, śmiertelności związanej z leczeniem oraz śmiertelności po podaniu G-CSF. Metaanaliza badań dotyczących przeszczepów allogenicznych, w tym wyników z 9 randomizowanych badań prospektywnych, 8 badań retrospektywnych oraz 1 badania kliniczno-kontrolnego, nie wykazała wpływu na ryzyko wystąpienia ostrej choroby GvHD, przewlekłej choroby GvHD lub wczesnej śmiertelności związanej z leczeniem.

Ryzyko względne (95% CI) wystąpienia choroby GvHD i śmiertelności związanej z leczeniem po podaniu G-CSF po przeszczepieniu szpiku kostnego

Publikacja	Okres, w jakim toczyło się badanie	n	Ostra GvHD w stopniu II-IV	Przewlekła GvHD	Śmiertelność związana z leczeniem
Metaanaliza (2003)	1986-2001[a]	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Europejskie badanie retrospektywne (2004)	1992-2002[b]	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Międzynarodowe badanie retrospektywne (2006)	1995-2000[b]	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

[a] Analiza obejmuje badania dotyczące przeszczepu szpiku kostnego w tym okresie; w kilku badaniach podawano czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF, ang. *granulocyte-macrophage-colony stimulating factor*)
[b] Analiza obejmuje pacjentów otrzymujących przeszczep szpiku kostnego w tym okresie

Zastosowanie filgrastymu w mobilizacji PBPC u zdrowych dawców przed allogenicznym przeszczepieniem komórek progenitorowych krwi obwodowej

U zdrowych dawców dawka 10 mikrogramów/kg mc. na dobę podawana podskórnie przez 4 do 5 kolejnych dni pozwala u większości dawców na zebranie w trakcie dwóch zabiegów aferezy $\geq 4 \times 10^6$ komórek $CD34^+$/kg mc. biorcy.

Zastosowanie filgrastymu zarówno u dzieci, jak i u dorosłych z ciężką przewlekłą neutropenią (ciężką wrodzoną, cykliczną i idiopatyczną neutropenią) prowadzi do trwałego wzrostu bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych we krwi obwodowej oraz do zmniejszenia częstości występowania zakażeń i związanych z nimi powikłań.

Dzięki stosowaniu filgrastymu u pacjentów zakażonych HIV utrzymuje się prawidłowa liczba neutrofilów, co umożliwia przeprowadzenie leczenia przeciwwirusowego i (lub) mielosupresyjnego zgodnego ze schematem. Nie ma dowodów na to, że u pacjentów zakażonych HIV, otrzymujących filgrastym, dochodzi do zwiększonej replikacji wirusa.

Tak jak w przypadku innych hematopoetycznych czynników wzrostu, G-CSF wykazuje *in vitro* działanie stymulujące ludzkie komórki endotelialne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Eliminacja filgrastymu przebiega zgodnie z zasadami farmakokinetyki pierwszego rzędu, zarówno po podaniu podskórnym, jak i dożylnym. Okres półtrwania filgrastymu w surowicy krwi wynosi około 3,5 godziny, a klirens około 0,6 ml/min/kg. W następstwie ciągłej infuzji produktu Neupogen przez okres do 28 dni, u pacjentów po autologicznym przeszczepieniu szpiku kostnego nie zaobserwowano objawów kumulacji produktu oraz stwierdzono porównywalne okresy półtrwania. Po dożylnym lub podskórnym podaniu filgrastymu istnieje dodatnia liniowa zależność pomiędzy dawką a stężeniem produktu w surowicy. W następstwie podskórnego podawania produktu w zalecanych dawkach, stężenia w osoczu utrzymywały się powyżej 10 ng/ml przez 8 do 16 godzin. Objętość dystrybucji produktu we krwi wynosi około 150 ml/kg.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności filgrastymu po podaniu wielokrotnym trwające do 1 roku potwierdziły oczekiwane efekty farmakologiczne, w tym zwiększenie liczby krwinek białych, rozrost elementów krwiotwórczych szpiku kostnego, tworzenie się ziarnistości pozaszpikowej oraz powiększenie śledziony. Zmiany te były odwracalne po przerwaniu stosowania.

Wpływ filgrastymu na rozwój przedurodzeniowy był testowany w badaniach ma szczurach i królikach. Podanie dożylne (80 mikrogramów/kg mc. na dobę) filgrastymu królikom w okresie organogenezy miało działanie toksyczne na samicę i zwiększało samoistne poronienia, poronienia po implantacji, a także zmniejszało średnią wielkość miotu i masę płodu.

Na podstawie danych zgłoszonych dla innego leku zawierającego filgrastym, podobnego do produktu Neupogen, obserwowano porównywalne wyniki. Dodatkowo obserwowano wady rozwojowe płodu przy dawkach 100 mikrogramów/kg mc. na dobę, działanie toksyczne na samicę przy dawce, która odpowiadała narażeniu ogólnoustrojowemu będącemu około 50-90 - krotnym narażeniem obserwowanym u pacjentów leczonych dawką kliniczną 5 mikrogramów/kg mc. na dobę. Wartość NOAEL (ang. *no observed adverse effect level*) w odniesieniu do toksyczności dla zarodka i płodu wyniosła w tym badaniu 10 mikrogramów/kg mc. na dobę, co odpowiada narażeniu ogólnoustrojowemu około 3-5 - krotnemu narażeniu obserwowanemu u pacjentów leczonych dawką kliniczną.

U ciężarnych szczurów nie obserwowano działania toksycznego ani na samicę, ani na płód w zakresie dawek do 575 mikrogramów/kg mc. na dobę. U potomstwa szczurów, któremu podawano filgrastym w okresie okołoporodowym i laktacji, obserwowano opóźnienie w różnicowaniu cech zewnętrznych, opóźnienie wzrostu (≥ 20 mikrogramów/kg mc. na dobę) i nieznacznie zmiejszony wskaźnik przeżywalności (100 mikrogramów/kg mc. na dobę).

Nie obserwowano wpływu filgrastymu na płodność samców i samic szczurów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas octowy lodowaty
Sodu wodorotlenek 1 N
Sorbitol (E420)
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie należy rozcieńczać produktu leczniczego Neupogen roztworami chlorku sodu.

Rozcieńczony filgrastym może ulegać adsorpcji na szkle lub materiałach plastikowych.

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

Wykazano, że stabilność chemiczna i fizyczna rozcieńczonego roztworu do podawania w infuzji wynosi 24 godziny w temperaturze 2 do 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt leczniczy należy użyć natychmiast. Jeśli nie zostanie natychmiast użyty, za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik. Prawidłowo czas ten nie może być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2 do 8°C, chyba że wykonanie rozcieńczenia miało miejsce w warunkach kontrolowanej i potwierdzonej jałowości.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

Przypadkowe narażenie na temperaturę zamarzania nie wpływa na stabilność produktu Neupogen.

Przechowywać fiolki w zewnętrznym tekturowym pudełku w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie zawiera 5 fiolek po 1 ml roztworu do wstrzykiwań produktu Neupogen.

Fiolka ze szkła typu I zamknięta gumowym korkiem z aluminiowym uszczelnieniem i z polipropylenową nakładką typu „flip-off", w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Jeśli to konieczne, Neupogen może być rozcieńczony w 5% roztworze glukozy.

W żadnym przypadku nie zaleca się rozcieńczania do stężenia końcowego wynoszącego mniej niż 2 mikrogramy (0,2 mln j.m.)/ml.

Roztwór należy obejrzeć przed użyciem. Tylko przejrzysty roztwór bez cząstek nadaje się do użycia.

Dla pacjentów leczonych filgrastymem rozcieńczonym do stężeń poniżej 15 mikrogramów (1,5 mln j.m.)/ml, należy dodać ludzkiej albuminy do stężenia końcowego wynoszącego 2 mg/ml.

Przykład: w końcowej objętości do wstrzyknięcia wynoszącej 20 ml, całkowita dawka filgrastymu mniejsza niż 300 mikrogramów (30 mln j.m.) powinna zostać podana z 0,2 ml 20% roztworu ludzkiej albuminy dodanej do Farmakopei Europejskiej..

Neupogen nie zawiera środków konserwujących. Wobec możliwego ryzyka skażenia mikrobiologicznego, fiolki z produktem Neupogen przeznaczone są wyłącznie do jednorazowego użytku.

Po rozcieńczeniu 5% roztworem glukozy produkt Neupogen jest kompatybilny ze szkłem oraz z różnymi syntetykami, takimi jak PVC, poliolefina (kopolimer polipropylenu i polietylenu) oraz polipropylen.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 11878

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data pierwszego pozwolenia: 26 października 2005
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 lipca 2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

16 lipca 2026