

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NEUPOGEN® 48 MU (0,96 mg/ml)

НЕУПОГЕН 48MU (0,96 mg/ml)

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕ:

Приложение към
разрешение за употреба № 11-14589/20.10.06.

№ 11-14589/20.10.06
СЛОМЕВАЛ-В



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 48 милиона единици (480 micrograms (µg)) filgrastim в 0,5 ml (0,96 mg/ml).

Filgrastim (рекомбинантен човешки метионил-гранулоцит колонии стимулиращ фактор) е произведен чрез рекомбинантна ДНК технология от *E.coli* (K12).

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

Концентрат за инфузионен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

Бистър, безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

NEUPOGEN е показан за намаляване продължителността на неутропенията и честотата на фебрилната неутропения при пациенти третирани със стандартна цитотоксична химиотерапия на злокачествени заболявания (с изключение на хронична миелоидна левкемия и миелодиспластичен синдром) и за намаляване продължителността на неутропенията при подложени на миелоаблативна терапия пациенти, последвана от костно-мозъчна трансплантация с повишен риск от продължителна тежка неутропения.

Безопасността и ефикасността на NEUPOGEN са подобни при възрастни и деца, получаващи цитотоксична химиотерапия.

NEUPOGEN е показан за мобилизиране на периферните кръвни прогениторни клетки.

При пациенти, деца и възрастни, с тежка конгенитална циклична или идиопатична неутропения с абсолютен брой на неутрофилите (ANC) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ и анамнеза за тежки или рецидивирани инфекции, продължителното прилагане на NEUPOGEN е показано за увеличаване броя на неутрофилите и намаляване честотата и продължителността на симптомите, свързани с инфекцията.

NEUPOGEN е показан за лечение на персистираща неутропения (абсолютен брой на неутрофилите-(ANC) по-малък или равен на $1,0 \times 10^9/l$) при пациенти с напреднала HIV инфекция, с цел да се намали риска от бактериални инфекции, когато други възможности за лечение на неутропенията са неподходящи.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Стандартна цитотоксична химиотерапия



Препоръчаната доза на NEUPOGEN е 0,5 MU (5 µg)/kg дневно. Първата доза на NEUPOGEN трябва да бъде приложена не по-рано от 24 часа след цитотоксичната химиотерапия. NEUPOGEN може да се прилага като дневна субкутанна инжекция или като дневна интравенозна инфузия, разреден с 5% разтвор на глюкоза за период от 30 минути (виж по-долу, раздел 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа). Субкутаният път се предпочита в повечето случаи. Има данни от изследване с еднократно приложение, че интравенозното приложение може да съкрати продължителността на ефекта. Клиничната значимост на тези резултати при многократно приложение е неясна. Изборът на път на приложение зависи от индивидуалните клинични особености. В хода на клинични изпитвания е използвана субкутанна доза от 230 µg/m²/дневно (4,0 до 8,4 µg/kg/дневно).

Ежедневното приложение на NEUPOGEN трябва да продължи докато се премине най-ниското очаквано ниво на неутрофилите и техният брой се възстанови до нормални граници. Следвайки утвърдената химиотерапия при солидни тумори, лимфоми и лимфоидна левкемия, очакваната продължителност на терапията за изпълняване на посочените критерии е 14 дни. След индукционно или консолидиращо лечение на остра миелоидна левкемия продължителността на лечението може да бъде значително по-дълга (до 38 дни) в зависимост от типа, дозата и схемата на използваната цитотоксичната химиотерапия.

При пациенти подложени на цитотоксична химиотерапия се наблюдава преходно повишаване на броя на неутрофилите, с типична изява 1 до 2 дни след началото на терапията с NEUPOGEN. За да се получи траен терапевтичен отговор, лечението с NEUPOGEN не трябва да се прекъсва преди да бъде преминало най-малкото очаквано ниво на броя на неутрофилите и техният брой бъде възстановен до нормалните граници. Преждевременно прекъсване на терапията с NEUPOGEN преди времето на очакваното най-ниско ниво на броя на неутрофилите не се препоръчва.

При пациенти лекувани с миелоаблативна терапия, последвана от костно мозъчна трансплантация

Препоръчаната начална доза на NEUPOGEN е 1,0 MU (10 µg)/kg/дневно приложена като 30 минутна или 24 часова интравенозна инфузия или 1,0 MU (10 µg)/kg дневно, приложена като продължителна 24 часова субкутанна инфузия. NEUPOGEN трябва да бъде разреден в 20 ml 5% глюкоза (виж по-долу, раздел 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа).

Първата доза на NEUPOGEN не трябва да се прилага по-рано от 24 часа след цитотоксичната химиотерапия и през първите 24 часа от костно-мозъчната инфузия.

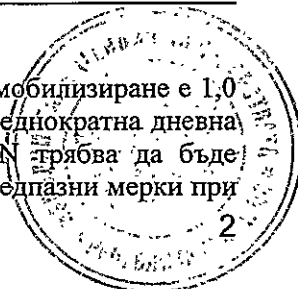
След като бъде преминало най-малкото очаквано ниво на броя на неутрофилите, дневната доза NEUPOGEN трябва да бъде титрирана спрямо броя на неутрофилите както следва:

брой неутрофили	адаптиране дозата на NEUPOGEN
> 1,0 x 10 ⁹ /l за три последователни дни	намаляване до 0,5 MU/kg дневно
след това, ако ANC остава > 1,0 x 10 ⁹ /l за повече от три последователни дни	спиране на NEUPOGEN
ако ANC намалее < 1,0 x 10 ⁹ /l през лечебния период дозата трябва да се увеличи съгласно посочените стъпки	

ANC=абсолютният брой неутрофили

За мобилизиране на периферни кръвни прогениторни клетки (PBPC) при пациенти подложени на миелосупресивна и миелоаблативна терапия, последвана от автоложна трансплантация на периферни кръвни прогениторни клетки.

Когато се прилага самостоятелно препоръчаната доза на NEUPOGEN за PBPC мобилизиране е 1,0 MU (10 µg)/kg/дневно като 24 часова субкутанна продължителна инфузия или еднократна дневна субкутанна инжекция за 5-7 последователни дни. За инфузиите NEUPOGEN трябва да бъде разреден в 20 ml 5% разтвор на глюкоза (виж по-долу, раздел 6.6 Специални предпазни мерки при



изхвърляне и работа). Време за левкофереза: най-често са достатъчни една или две левкоферези на 5 и 6 ден. При други условия могат да бъдат необходими допълнителни левкоферези. Дозата на NEUPOGEN трябва да се поддържа до последната левкофереза.

Препоръчаната доза на NEUPOGEN за РВРС мобилизиране след миелосупресивна химиотерапия е 0,5 MU (5 µg)/kg/дневно приложена като субкутанна инжекция продължаваща от първия ден след приключване на химиотерапията докато бъде преминало най-малкото очаквано ниво на броят на неутрофилите и нормалният брой на неутрофилите бъде възстановен в нормални граници. Левкоферезата трябва да се проведе през периода когато ANC нарастват от $< 0,5 \times 10^9/l$ до $> 0,5 \times 10^9/l$.

За пациенти, които не са имали екстензивна химиотерапия обикновено една левкофереза е достатъчна. При други обстоятелства се препоръчва допълнителна левкофереза.

Преди мобилизацията на периферни кръвни прогениторни клетки (РВРС) при здрави донори преди аlogenната трансплантация на кръвни прогениторни клетки

За мобилизация на РВРС при здрави донори NEUPOGEN трябва да се прилага субкутанно в доза 10 µg/kg/дневно за 4 до 5 последователни дни. Левкоферезата трябва да започне на ден 5 и да продължи до ден 6, ако е необходимо за да се събере $4 \times 10^6 CD34^+$ клетки/kg тегло на реципиента.

При пациенти с тежка хронична неутропения

Конгенитална неутропения: препоръчаната начална субкутанна доза е 1,2 MU (12µg)/kg/дневно, приложена еднократно или разделно. Идиопатична или циклична неутропения: препоръчаната начална субкутанна доза е 0,5 MU (5µg)/kg/дневно, приложена еднократно или разделно.

Адаптиране на дозата: NEUPOGEN трябва да се прилага ежедневно като субкутанна инжекция докато броят на неутрофилите достигне и се запази над $1,5 \times 10^9/l$. При получаване на отговор трябва да бъде намерена минималната ефективна доза за поддържане на тези нива. За поддържане на адекватен брой неутрофили е необходимо продължително ежедневно прилагане. Една седмица след лечението, началната доза може да бъде удвоена или намалена наполовина в зависимост от отговора на пациента. Допълнително дозата може да се адаптира индивидуално всеки 1 до 2 седмици, за да се поддържа среден брой на неутрофилите между $1,5 \times 10^9/l$ и $10 \times 10^9/l$. При пациенти с тежка инфекция може да бъде обмислена схема за по-бързо увеличаване на дозата. При клинични изпитвания, 97% от пациентите с отговор на лечението показват пълен отговор при доза $\leq 24 \mu g/kg/дневно$. Безопасността на NEUPOGEN при пациенти с тежка хронична неутропения в хода на продължително прилагане на доза над $24 \mu g/kg/дневно$ не е установена.

Други особености

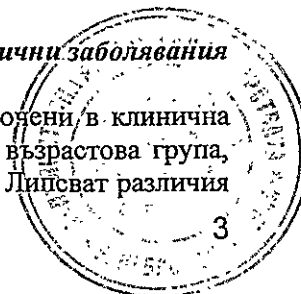
Терапията с NEUPOGEN трябва да бъде провеждана съвместно с онкологичен център, който има опит с лечението на гранулоцитен колонистимулиращ фактор и в хематологията и има необходимото диагностично оборудване. Процедурите на мобилизация и афереза трябва да се извършват в колаборация с онкохематологичен център с достатъчно опит в тази област, където може да се направи правилно мониториране на хематологичните прогениторни клетки.

В клинични изпитвания с NEUPOGEN са били включени малък брой пациенти в напреднала възраст, но специални изпитвания при тази група не са провеждани, поради което препоръки относно дозата не могат да бъдат направени.

Изпитвания с NEUPOGEN при пациенти с тежко нарушение на бъбречната и чернодробна функция показват, че той има подобен фармакокинетичен и фармакодинамичен профил на този у индивиди с нормални функции. Не се налага адаптиране на дозата при тези условия.

Употреба в педиатрията при тежка хронична неутропения (SCN) и онкологични заболявания

Шестдесет и пет процента от пациентите с тежка хронична неутропения, включени в клинична програма са били под 18 годишна възраст. Ефикасността от лечението в тази възрастова група, включваща най-много пациенти с конгенитална неутропения е било несъмнено. Липсват различия



по отношение профилите на безопасност при педиатрични пациенти, лекувани по повод тежка хронична неутропения.

Данните от клинични изпитвания при педиатрични пациенти показват, че безопасността и ефикасността на NEUPOGEN са подобни при възрастни и деца, подложени на цитотоксична химиотерапия.

Препоръките относно дозировката при педиатрични пациенти са същите както при възрастни подложени на миелосупресивна цитотоксична химиотерапия.

При пациенти с HIV инфекция

За преодоляване на неутропенията

Препоръчаната начална доза на NEUPOGEN е 0,1 MU (1 µg)/kg/дневно прилагана ежедневно чрез субкутанна инжекция с титриране до максимум от 0,4 MU (4 µg)/kg/дневно до достигане и поддържане на нормален брой неутрофили (ANC > 2,0 x 10⁹/l). В клинични изпитвания, > 90% от пациентите имат отговор при тези дози, постигайки обратимост на неутропенията средно за два дни.

При малък брой пациенти (< 10%) е била необходима доза до 1,0 MU (10 µg)/kg/дневно, за да се постигне обратимост на неутропенията.

За поддържане на нормален неутрофилен брой

Когато се постигне преодоляване на неутропенията е необходимо да бъдат намерени минимални ефективни дози за поддържане на нормален брой неутрофили. Препоръчва се начално алтерниращо адаптиране на доза с 30 MU (300 µg)/kg/дневно под формата на субкутанна инжекция. За поддържане на неутрофилен брой > 2,0 x 10⁹/l може да се наложи допълнително адаптиране на дозата, зависимо от ANC на пациента.

При клинични изпитвания за поддържане на ANC > 2,0 x 10⁹/l е била необходима дозировка от 30 MU (300 µg)/kg/дневно за 1 ден до 7 дни седмично, средната честота на дозиране е 3 дни седмично. Може да се наложи продължителна употреба за поддържане на ANC > 2,0 x 10⁹/l.

4.3 Противопоказания

NEUPOGEN не трябва да се прилага при пациенти с известна свръхчувствителност към filgrastim или към някои от помощните вещества. NEUPOGEN не трябва да се използва за повишаване дозата на цитотоксичната химиотерапия над стандартния дозов режим.

NEUPOGEN не трябва да се прилага при пациенти с тежка конгенитална неутропения (Kostam? syndrome) с цитогенетична патология. (виж точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Злокачествен растеж на клетките

Гранулоцитният колонистимулиращ фактор може да засили растежа на миелоидни клетки *in vitro* като подобни ефекти могат да бъдат наблюдавани и при някои немелоидни клетки *in vitro*.

Безопасността и ефикасността на прилагането на NEUPOGEN при пациенти с миелодиспластичен синдром и хронична миелогенна левкемия не са установени.

Употребата на NEUPOGEN в тези случаи не е показана. Особено внимание трябва да се отдели за диференциалната диагноза на бластната трансформация на хроничната миелоидна левкемия от миелоидна левкемия.



Във връзка с ограничените данни относно безопасност и ефикасност при пациенти с вторична AML (остра миелоидна левкемия), NEUPOGEN трябва да се прилага с внимание.

Безопасността и ефикасността на NEUPOGEN при новооткрити AML пациенти < 55 годишна възраст с добра цитогенетика (t(8;21), t(15;17), и inv(16)) не са установени.

Други специални предпазни мерки

Възможно е да се наложи мониториране на костната плътност при пациенти с налична остеопороза, които са подложени на продължителна терапия с NEUPOGEN за повече от 6 месеца.

Рядко (> 0,01% и < 0,1%) се наблюдават нежелани лекарствени реакции, засягащи белия дроб, по-специално след прилагане на гранулоцит колонистимулиращ фактор е съобщено за интерстициална пневмония. Пациенти с анамнеза за белодробни инфилтрати или пневмония са по-рискова група. Появата на белодробни симптоми, като кашлица, фебрилитет и диспнея, свързани с рентгенологични данни за белодробни инфилтрати и нарушение на белодробните функции могат да бъдат първите симптоми на ARDS-синдром на респираторен дистрес при възрастни. Прилагането на NEUPOGEN трябва да бъде преустановено и трябва да бъде предприето подходящо лечение.

Капачката на иглата на предварително напълнената спринцовка съдържа суха естествена гума (производна на латекс), която може да причини алергични реакции.

Специални предпазни мерки при пациенти с онкологични заболявания

Левкоцитоза

При по-малко от 5% от пациентите, получаващи NEUPOGEN в доза над 0,3 MU/kg/дневно (3µg/kg/дневно) е установен левкоцитен брой равен или надвишаващ $100 \times 10^9/l$. Не са съобщавани нежелани лекарствени реакции, които могат да бъдат обяснени пряко със степента на леукоцитозата. Въпреки това, поради потенциалния риск, свързан с тежка леукоцитоза по време на лечение с NEUPOGEN е необходимо регулярно да се проследява броя на белите кръвни клетки. Ако броят на левкоцитите надвишава $50 \times 10^9/l$ след най-ниския очакван брой, прилагането на NEUPOGEN трябва да се прекрати незабавно. Обаче, през периода на прилагане на NEUPOGEN за мобилизиране на PBPC, ако броят на левкоцитите нарасне над $70 \times 10^9/l$, NEUPOGEN трябва да бъде спряно или дозата да бъде намалена.

Рискове, свързани с повишена доза на химиотерапия

Необходимо е специално внимание при лечение на пациенти с висока доза химиотерапия, тъй като подобряване на крайния противотуморен ефект не е установен, а увеличаване дозата на химиотерапията може да доведе до засилване на токсичността, включително сърдечни, белодробни, неврологични и кожни реакции (моля, направете справка с информацията за прилаганата химиотерапия).

Самостоятелното лечение с NEUPOGEN не повлиява тромбоцитопенията и анемията, причинени от миелосупресивна терапия. Рискът от тромбоцитопения и анемия може да бъде по-висок, поради възможността за прилагане на по-високи дози химиотерапия (например най-високата доза по предписваните схеми). Препоръчва се мониториране на тромбоцитния брой и хематокрита. Специално внимание се изисква при прилагането на един химиотерапевтик или комбинация от химиотерапевтици, за които е известно, че причиняват тежка тромбоцитопения.

Употребата на NEUPOGEN за мобилизиране на PBPC показва намаляване на тежестта и продължителността на тромбоцитопенията след миелосупресивна или миелоаблативна химиотерапия.

Други предпазни мерки

Ефектът на NEUPOGEN при пациенти със значително намалени миелоидни прогениторни клетки не е изследван. NEUPOGEN влияе основно на неутрофилните прекурсори, упражнявайки своя



ефект чрез увеличаване броя на неутрофилите. Поради това, при пациенти с намален брой прекурсори, неутрофилният отговор може да бъде намален. (както и при тези лекувани с интензивна радиотерапия или химиотерапия, или тези с костно мозъчна туморна инфилтрация).

Ефектът на NEUPOGEN върху реакцията на отхвърляне на трансплантата от реципиента не е установен (graft versus host disease).

Известни са случаи на вродена непоносимост към фруктоза. NEUPOGEN съдържа сорбитол като помощно вещество в концентрации 50 mg/ml. Малко вероятно е вследствие само на лечение с NEUPOGEN да се влее достатъчно количество сорбитол, което да причини клинично значима токсичност при засегнатите индивиди. Въпреки това предпазливостта е препоръчителна в случай на вродена непоносимост към фруктоза.

Специални предпазни мерки при пациенти подложени на мобилизация на периферни кръвни прогениторни клетки

Мобилизация

Липсват рандомизирани проспективни сравнения при една и съща популация от пациенти на двата метода, препоръчани за мобилизация (самостоятелно NEUPOGEN или в комбинация с миелосупресивна терапия). Степента на вариация между отделните пациенти и между лабораторните анализи на клетките CD34⁺ показва, че е трудно директно сравнение между различни изпитвания. Трудно е да се препоръча оптимален метод. Изборът на метод за мобилизация трябва да се съобрази с общите цели на лечение за всеки пациент.

Предварително прилагане на цитотоксични агенти

Пациенти, които са били подложени на значителна интензивна предшестваща миелосупресивна терапия, може да не покажат достатъчно мобилизиране на РВРС, за да се получи препоръчаното минимално количество ($\geq 2,0 \times 10^6/CD34^+$ клетки /килограм) или ускоряване възстановяването на тромбоцитите в същата степен.

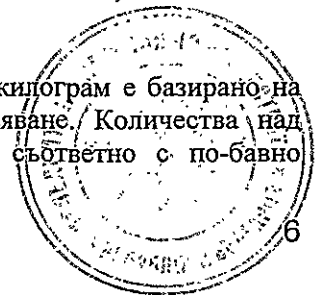
Някои цитотоксични агенти проявяват специфична токсичност към хемопоеичните прогениторни клетки и могат неблагоприятно да повлияят прогениторната мобилизация. Вещества като melphalan, carmustin (BCNU) и carboplatin, когато са приложени за дълъг период преди започването на прогениторната мобилизация могат да намалят прогениторното количество. Все пак прилагането на melphalan, carboplatin или BCNU заедно с NEUPOGEN е било ефективно при прогениторна мобилизация. Когато се очаква трансплантация на периферни кръвни прогениторни клетки е препоръчително в хода на лечение на пациента да се планира още в началото мобилизация на стволови клетки. Особено внимание изисква броят на мобилизираните прогениторни клетки при тези пациенти преди прилагането на високи дози химиотерапия. Ако количеството е недостатъчно, измерено по посочените критерии, е необходимо да се обсъди алтернативна форма на лечение, не изискващо подкрепа чрез прогениторни клетки.

Оценка на количеството прогениторни клетки

При оценка на броя на прогениторните клетки, придобити от пациенти, лекувани с NEUPOGEN е необходимо да се отдели особено внимание на количественото определяне. Резултатите от броя на CD34⁺, определен чрез поточна цитометрия варира в зависимост от точността на използваната методика и препоръките основаващи се на изследвания в други лаборатории, трябва да бъдат внимателно интерпретирани.

Статистическият анализ на връзката между броя на реинфузираните CD34⁺ и степента на възстановяване на тромбоцитите след химиотерапия с високи дози показва сложна, но постоянна връзка.

Препоръките за минимално количество CD34⁺ $\geq 2,0 \times 10^6/CD34^+$ клетки/килограм е базирано на публикуван опит, при който има адекватно хематологично възстановяване. Количества над посочените се свързват с по-бързо възстановяване, тези с по-ниско съответно с по-бавно възстановяване.



Специални предпазни мерки при здрави донори, подложени на мобилизация на периферни прогениторни клетки

Мобилизацията на РВРС няма директна клинична полза за здрави доброволци и следва да се обсъжда само за целите на алогенната трансплантация на стволови клетки.

Мобилизация на РВРС трябва да се обсъжда само при донори, които отговарят на нормалните клинични и лабораторни критерии за донорство на стволови клетки, като специално внимание се отдели на хематологичните показатели и инфекциозните заболявания.

Безопасността и ефикасността на NEUPOGEN не е оценявана при здрави донори < 16 години или > 60 години.

При 35% от изследваните индивиди се наблюдава транзиторна тромбоцитопения (тромбоцити < $100 \times 10^9/l$ след прилагане на filgrastim и левкофереза. Между тях е съобщено за два случая на брой тромбоцити < $50 \times 10^9/l$, свързан с левкоферезата.

Ако се налага повече от една левкофереза е необходимо да се отдели специално внимание на донорите с тромбоцитен брой < $100 \times 10^9/l$ преди левкоферезата; водещо е, че афереза не трябва да се предприема при тромбоцитен брой < $75 \times 10^9/l$.

Левкофереза не трябва да се провежда при донори, които приемат антикоагуланти или такива, които имат нарушение в хемостазата.

Прилагането на NEUPOGEN трябва да бъде прекъснато или дозата намалена, ако броят на левкоцитите нарасне > $70 \times 10^9/l$.

Донори, които получават G-CSF (гранулоцитен колонистимулиращ фактор) за мобилизация на РВРС трябва да бъдат наблюдавани докато хематологичните показатели се възстановят до нормата.

Дългосрочното наблюдение на безопасността за донорите продължава. За период от 4 години не са съобщавани данни за абнормална хемопоеза при здрави донори. Въпреки това, рискът от стимулиране на злокачествен миелоиден клон не може да бъде изключен. Препоръчва се центровете за афереза да извършват системно регистриране и проследяване на донорите на стволови клетки, за да се осигури дълготрайно мониториране на безопасността.

След прилагане на G-CSF при здравите доброволци (или пациенти) обикновено се съобщава за асимптоматична спленомегалия и много рядко за руптура на слезката. Някой от случаите на руптура на слезката са фатални. Поради това е необходимо мониториране на размера на слезката (клинично изследване, ултразвук). Диагноза руптура на слезката трябва да се обсъжда при донори и/или пациенти, които имат болка в лявата горна част на корема или болка в рамото върхово.

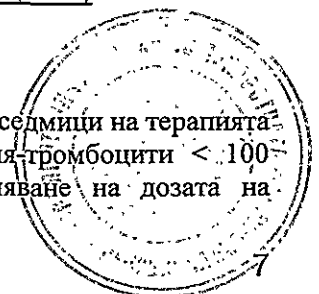
Специални предпазни мерки при реципиенти на алогенни периферни кръвни прогениторни клетки, мобилизирани с NEUPOGEN

Съвременните данни показват, че имунологичните реакции между алогенния трансплантат от РВРС и реципиента могат да повишат риска от остро или хронично отхвърляне на трансплантата от реципиента (Graft versus Host Disease- GvHD), сравнено с костномозъчна трансплантация.

Специални предупреждения при пациенти с тежка хронична неутронения (SCN)

Брой на кръвните клетки

Броят на тромбоцитите трябва да се мониторира често, особено през първите седмици на терапията с NEUPOGEN. При пациенти, при които се наблюдава тромбоцитопения (тромбоцити < $100 \cdot 1000/mm^3$) е необходимо да се обсъди временно прекъсване или намаляване на дозата на NEUPOGEN.



Други промени в кръвните клетки, включват анемия, транзиторно повишаване на миелоидните прогениторни клетки, изискващи строго наблюдение на клетъчния брой.

Трансформация в левкемия или миелодиспластичен синдром

Специално внимание е необходимо да се отдели при диагностициране на тежка хронична неутропения, за да се разграничи от други хематологични заболявания като апластична анемия, миелодисплазия и миелоидна левкемия. Преди започване на лечение е необходимо да се изследва броя на кръвните клетки, диференциално броене, тромбоцитен брой, изследване на костномозъчна морфология и кариотипизиране.

В хода на клинични изпитвания е установена ниска честота (приблизително 3%) на миелодиспластичен синдром (MDS) или левкемия при пациенти с тежка хронична неутропения, лекувани с NEUPOGEN. Тези наблюдения са били установени само при пациенти с конгенитална неутропения. Миелодиспластичният синдром и левкемиите са усложнения на заболяването и връзката им с лечението с NEUPOGEN е несигурна. При част от пациентите, приблизително 12%, които в началото са имали нормално цитогенетично изследване, по късно при рутинни повторни изследвания са установени аномалии, включително монозомия на хромозома 7. Ако при пациенти с тежка хронична неутропения се установи абнормална цитогенетика, рискът и ползата от продължаващо лечение с NEUPOGEN трябва внимателно да бъде оценен; NEUPOGEN трябва да бъде спряно, ако се установи миелодиспластичен синдром и левкемия. До момента не е установено, дали продължителното лечение на пациентите с тежка хронична неутропения води до предразположение към цитогенетични аномалии, миелодиспластичен синдром или левкемоидна трансформация. Препоръчва се да се провежда регулярно (приблизително всеки 12 месеца) морфологично и цитогенетично изследване на костния мозък.

Други специални предупреждения

Трябва да бъдат изключени други причини за транзиторна неутропения, като вирусни инфекции.

Увеличението на слезката е директен резултат от лечението с NEUPOGEN. При 31% от пациентите палпаторно е установена спленомегалия. Увеличаване на обема, измерен радиографски се появява рано по време на терапията с NEUPOGEN и има тенденция към плато. Установено е, че намаляване на дозата забавя или спира прогресията на увеличаване на слезката, при 3% от пациентите се налага спленектомия. Размерът на слезката трябва да се изследва регулярно. Чрез абнормалната находка при палпация може да се установи увеличение на размера на слезката.

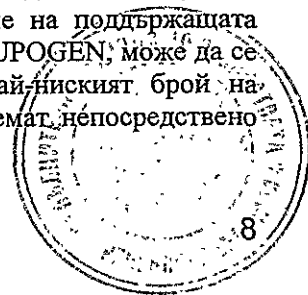
При малък брой пациенти е установена хематурия / протеинурия. Необходимо е регулярно да се прави анализ на урината за да се мониторира тези събития.

Безопасността и ефикасността при новородени и при пациенти с автоимунна неутропения не са изследвани.

Специални предупреждения при пациенти с HIV инфекция

Брой на кръвните клетки

Абсолютният брой на неутрофилите (ANC) трябва да се мониторира строго, особено през първите няколко седмици от лечението с NEUPOGEN. Някои пациенти могат да отговорят много бързо и със значително увеличаване броя на неутрофилите на началната доза на NEUPOGEN. Препоръчва се ежедневно измерване на ANC през първите 2 до 3 дни от прилагането на NEUPOGEN. След това се препоръчва измерване на ANC най-малко два пъти седмично през първите две седмици, след което един път седмично или еднократно на всеки две седмици по време на поддържащата терапия. По време на интермитентното дозиране с 30 MU (300 µg) дневно NEUPOGEN, може да се наблюдават значителни вариации в броя на ANC. За да се определи най-ниският брой на неутрофили, се препоръчва кръвните проби за измерване на ANC да се вземат непосредствено преди всяка промяна на схемата за лечение с NEUPOGEN.



Риск свързан с повишените дози на миелосупресивни медикаменти

Лечение само с NEUPOGEN не изключва тромбоцитопенията и анемията като резултат от миелосупресивна терапия. Поради възможността да получава по-високи дози или по-голям брой от тези медикаменти, пациентът е изложен на по-висок риск от развитие на тромбоцитопения и анемия. Препоръчва се регулярно мониториране на броя на кръвните клетки (виж по-горе).

Инфекции и онкологични заболявания, причиняващи миелосупресия

Неутропенията може да бъде резултат от инфилтрация на костния мозък, причинена от опортюнистични инфекции като *Mycobacterium avium* комплекс или злокачествени заболявания като лимфом. При пациенти с известна костномозъчна инфилтрация, причинена от инфекции или неопластични заболявания се обсъжда адекватна терапия на основното заболяване и допълнително за лечение на неутропенията се прилага NEUPOGEN. Ефектът на NEUPOGEN върху неутропенията, причинена от костномозъчна инфилтрация като резултат на инфекции или малигнени заболявания не е проучван добре.

Специални предупреждения при сърповидно клетъчна анемия

Съобщава се за кризи при пациенти, със сърповидно клетъчна анемия, някои от които фатални, когато е бил употребяван NEUPOGEN. Необходимо е внимание от страна на лекарите, когато се обсъжда приложението на NEUPOGEN при пациенти със сърповидно клетъчна анемия, и то само след внимателна оценка на потенциалните рискове и ползи.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Безопасността и ефикасността на NEUPOGEN приложен в деня на миелосупресивната цитотоксична химиотерапия не са окончателно установени. Поради чувствителността на бързо делящите се миелоидни клетки към миелосупресивната цитотоксична химиотерапия, употребата на NEUPOGEN не се препоръчва 24 часа преди и през първите 24 часа след химиотерапията. Предварителните данни от малък брой пациенти лекувани едновременно с NEUPOGEN и 5-Fluorouracil показват, че тежестта на неутропенията може да се усили.

Възможни взаимодействия с други хемопоеични растежни фактори и цитокини не са проучвани в клинични изпитвания.

Литият стимулира освобождаването на неутрофили, поради това е възможно литият да потенцира ефекта на NEUPOGEN. Въпреки, че това взаимодействие не е било изследвано по съответния начин, няма данни, че то е вредно.

Усилена хемопоеична активност на костния мозък, наблюдавана в отговор на терапия с растежен фактор се асоциира с позитивна находка при образно изследване. Това трябва да се отчита при интерпретацията на резултатите от образното изследване.

4.6 Бременност и кърмене

Безопасността на NEUPOGEN не е установена при бременни жени. Има литературни съобщения за трансплацентарно преминаване на filgrastim при бременни жени. От изпитванията с NEUPOGEN при плъхове и зайци не се установяват данни за тератогенност.

Установена е повишена честота на загуба на ембриони при зайци, но малформации не са наблюдавани. При бременност потенциалният риск на NEUPOGEN по отношение на фетуса, трябва да бъде оценен спрямо очакваната полза.

Не е известно дали NEUPOGEN се екскретира с човешкото мляко. Употребата на NEUPOGEN не се препоръчва при кърмещи жени.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини



Не са наблюдавани ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При пациенти с малигнени заболявания

В хода на клинични изпитвания най-честите нежелани лекарствени реакции, свързани с NEUPOGEN в препоръчаната доза са лека до умерена мускулно-скелетна болка, появяваща се в 10% и тежка мускулно-скелетна болка в 3% от пациентите. Мускулно-скелетна болка обикновено се повлиява от стандартната аналгезия. По-рядка нежелана лекарствена реакция е нарушение в уринирането предимно лека до умерена дизурия.

В рандомизирани-плацебо контролирани клинични изпитвания, NEUPOGEN не повишава честотата на нежеланите лекарствени реакции, свързани с цитотоксична химиотерапия. Нежеланите лекарствени реакции докладвани с еднаква честота при пациенти лекувани с NEUPOGEN/химиотерапия и плацебо/химиотерапия включват гадене, повръщане, алоpecia, диария, умора, анорексия, мукозит, главоболие, кашлица, кожен обрив, болка в гръдния кош, генерализирана слабост, болки в гърлото, констипация, неспецифична болка.

При прилагане на NEUPOGEN в препоръчаните дози се наблюдава обратимо, доза-зависимо, обикновено леко или умерено увеличаване на лактатдеhidрогеназата, алкалната фосфатаза, пикочната киселина и гама глутамил-транспептидазата, съответно в 50%, 35%, 25% и 10% от пациентите.

Има единични съобщения за транзиторно понижаване на артериалното налягане, не налагащо лечение.

Васкуларни нарушения, включително вено-оклузивно заболяване и нарушение в обема на телесните течности са съобщавани спорадично при пациенти подложени на високи дози химиотерапия, последвана от автоложна костномозъчна трансплантация. Причинно-следствена връзка с NEUPOGEN не е установена.

В много редки случаи се съобщава за кожен васкулит при пациенти лекувани с NEUPOGEN. Механизмът на васкулита при пациенти третирани с NEUPOGEN не е известен.

Единични съобщения има за изявата на Sweet's syndrome (остра фебрилна дерматоза). Причинно следствена връзка с NEUPOGEN обаче не е установена, понеже при голям процент от пациентите страдащи от левкемия, състоянието се асоцира със Sweet's syndrome.

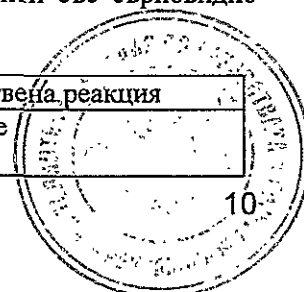
Установени са единични случаи на екзацербация на ревматоиден артрит.

Рядко са съобщавани случаи на нежелани лекарствени реакции от страна на белия дроб, включително интерстициална пневмония, белодробен оток, белодробни инфилтрат, в отделни случаи водещи до белодробна недостатъчност и респираторен дистрес у възрастни (ARDS), който може да бъде фатален. (виж точка 4.4)

Алергични реакции: Алергичен тип реакции, включително анафилаксия, кожен обрив, уртикария, ангиоедем, диспнея, или хипотензия, появяващи се в началното или последващо лечение са съобщавани при пациенти лекувани с filgrastim. Съобщенията са много по-често след интравенозна употреба. В някои случаи симптомите се появяват след повторно прилагане, което доказва причинно-следствена връзка. Употребата на NEUPOGEN трябва да бъде преустановена при пациенти със сериозни алергични реакции.

Изолирани случаи на сърповидноклетъчни кризи са съобщавани при пациенти със сърповидно клетъчна анемия (виж точка 4.4)

Честота	Органи/системи	Нежелана лекарствена реакция
Много чести (>10%)	Гастроинтестинална Черен дроб	Гадене/повръщане Повишен GGT



	Метаболитизъм/хранене	Повишена алкална фосфатаза Повишен LDH Повишена пикочна киселина
Чести (1-10%)	Тялото като цяло ЦНС/ПНС гастроинтестинална мускуло-скелетна респираторна кожа	Уморяемост Генерализирана слабост Главоболие Констипация Анорексия Диария Мукозит Гръдна болка Мускуло-скелетна болка Кашлица Болезнено гърло Алопеция Кожен обрив
Нечести (< 1%)	Като цяло	Неспецифична болка
Редки (<0,1%)	Съдова система	Васкуларни нарушения
Много редки (<0,01%)	Като цяло	Алергични реакции
	Мускуло-скелетна Респираторна система Отделителна система	Ревматоиден артрит Екзацербации Белодробни инфилтрати Sweet's syndrome Кожен васкулит Аномалии в урината

При мобилизация на периферни кръвни прогениторни клетки у здрави донори

Най-често съобщаваната нежелана лекарствена реакция е лека до умерена транзиторна мускуло-скелетна болка. Левкоцитоза ($WBC > 50 \times 10^9/l$) се наблюдава при 41% от донорите и транзиторна тромбоцитопения (тромбоцити $< 100 \times 10^9/l$) се наблюдава при 35% от донорите след filgrastim и левкофереза.

Транзиторно след прилагане на filgrastim при здрави донори се наблюдава леко увеличаване на алкалната фосфатаза, LDH, SGOT и пикочната киселина; без клинично значение.

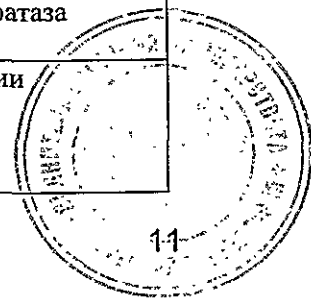
Екзацербация на артритен синдром се наблюдава много рядко.

Симптоми на тежки алергични реакции са съобщавани много рядко.

По време на клинични изпитвания върху здрави донори на РВРС се съобщава за главоболие, счита се, че се причинява от filgrastim.

При здрави донори и при пациенти след прилагани гранулоцито-колониестимулиращ фактор (G-CSFs) често се съобщава за безсимптомни случаи на спленомегалия и много рядко за руптура на слезката. (виж точка 4.4).

Честота	Органи/системи	Нежелана лекарствена реакция
Много чести (>10%)	ЦНС/ПНС Хематологична Мускуло-скелетна	Главоболие Левкоцитоза Тромбоцитопения Мускуло-скелетна болка
Чести (1-10%)	Метаболитизъм/хранене	Повишена алкална фосфатаза Повишен LDH
Нечести (< 1%)	Като цяло Хематологична Метаболитизъм/хранене	Тежки алергични реакции Засягане на слезката Увеличен SGOT Хиперурикемия



	Мускулоскелетна	Ревматоиден артрит Екзацербация
--	-----------------	------------------------------------

Пациенти с тежка хронична неутропения(SCN)

Докладвани са нежелани лекарствени реакции свързани с NEUPOGEN при SCN пациенти, като за някои честотата намалява с времето.

Най-честата нежелана лекарствена реакция, свързана с NEUPOGEN са болки в костите и генерализирана мускулно-скелетна болка.

Други нежелани лекарствени реакции включват увеличаване на слезка, което в редки случаи може да прогресира и тромбоцитопения. Главоболие и диария са съобщавани скоро след прилагането на NEUPOGEN, най-често в 10% от случаите. Има съобщения за анемия и епистаксис.

Наблюдавано е транзиторно повишаване на пикочната киселина в серума, лактатдехидрогеназата и алкалната фосфатаза, без клинично значение. Наблюдавано е транзиторно, умерено намаляване на кръвната глюкоза след нахранване.

Нежелани лекарствени реакции, възможно свързани с лечението с NEUPOGEN и типично проявяващи се в 2% от SCN пациентите са реакции на мястото на инжектиране, главоболие, хепатомегалия, артралгия, алопеция, остеопороза и обрив.

При дълготрайна употреба в 2% от случаите се наблюдава кожен васкулит. Има редки случаи на протеинурия/хематурия.

Честота	Органи/системи	Нежелана лекарствена реакция
Много чести(>10%)	Хематологична Метаболизъм/хранене Мускулоскелетна Респираторна	Анемия Спленомегалия Намалена глюкоза Увеличена алкална фосфатаза Увеличен LDH Хиперурикемия Мускулна болка Епистаксис
Чести (1-10%)	ЦНС/ПНС Гастроинтестинална Хематология Черен дроб Мускулоскелетна Кожна	Главоболие Диария Тромбоцитопения Хепатомегалия Остеопороза Алопеция Кожен васкулит Болка на мястото на инжекцията Обрив
Нечести (< 1%)	Хематологична Отделителна	Засягане на слезката Хематурия Протеинурия

При пациенти с HIV

В хода на клинични изпитвания, единствената нежелана лекарствена реакция, за която се счита че е свързана с употребата на NEUPOGEN е мускулно-скелетна болка, лека до умерена костна болка и миалгия. Честотата на тези събития е сходна с тази при онкологичните пациенти.

Увеличение на слезката е съобщавано при 3% от пациентите, получаващи NEUPOGEN. При всички случаи физикалната находка е лека до умерена и с благоприятен клиничен ход; няма пациенти с хиперспленизъм, при които не е предприета спленектомия. Тъй като увеличението на слезката е честа находка при пациенти с HIV инфекция, и в различна степен при пациенти със СПИН, връзката с NEUPOGEN е неясна.



Честота	Органи/системи	Нежелана лекарствена реакция
Много чести (>10%)	Мускулно-скелетна	Мускулно-скелетна болка
Чести (1-10%)	Хематологични	Засягане на слезката

4.9 Предозиране

Не е установен ефекта на NEUPOGEN при предозиране. Прекъсване на терапията с NEUPOGEN води до намаляване с 50% на циркулиращите неутрофили за период от 1-2 дни, с достигане на нормални нива за 1 до 7 дни.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Цитокини, АТС код L03AA02

Човешкият G-CSF е гликопротеин, който регулира продукцията и отделянето на функционални неутрофили от костния мозък. NEUPOGEN съдържа r-metHu G-CSF (filgrastim), който води до значително повишаване на броя на периферните кръвни неутрофили за 24 часа, с незначително увеличаване на моноцитите. При някои пациенти с тежка хронична неутропения filgrastim стимулира повишаването на циркулиращите еозинофили и базофили, сравнени с техните изходни нива; при някои от пациентите може да има еозинофилия и базофилия още преди лечението. Повишаване на броя на неутрофилите е дозо-зависимо при препоръчаните дози. Неутрофилите произведени в отговор на filgrastim показват нормална или засилена функция, което е установено при тестове за хемотоксична и фагоцитна функция. След преустановяване на терапията с filgrastim, броят на циркулиращите неутрофили намалява с 50% за период от 1-2 дни, достига нормални стойности за 1 до 7 дни.

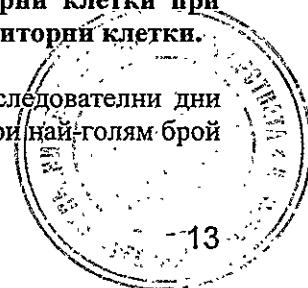
Употребата на filgrastim при пациенти, подложени на цитотоксична химиотерапия води до сигнификантно намаляване на честотата, тежестта и продължителността на неутропенията и фебрилната неутропения. Лечението с filgrastim сигнификантно намалява продължителността на фебрилната неутропения, употребата на антибиотици и хоспитализацията след индукционна терапия за остра миелогенна левкемия или миелоаблативна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация. Честотата на фебрилитета и документираните инфекции не са намалени при каквито и да е условия. Продължителността на фебрилитета не е намалена при пациенти подложени на миелоаблативна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация.

Употребата на filgrastim, самостоятелно или след химиотерапия мобилизира хемопоетичните прогениторни клетки в периферната кръв. Тези автоложни периферни кръвни клетки (РВРС) могат да бъдат събрани и инфузирани след високодозова химиотерапия, или на мястото или като допълнение на костномозъчната трансплантация. Инфузията на РВРС ускорява хематологичното възстановяване, намалявайки продължителността на риска от хеморагични усложнения и необходимостта от трансфузия на тромбоцити.

Реципиентите на алогенни периферни кръвни прогениторни клетки мобилизирани чрез NEUPOGEN имат много по-бързо хематологично възстановяване, водещо до сигнификантно намаляване на времето за възстановяване, без тромбоцитно вливане, когато се сравнява с алогенната костно мозъчна трансплантация.

Употреба на filgrastim за мобилизиране на периферни кръвни прогениторни клетки при здрави донори преди алогенна трансплантация на периферни кръвни прогениторни клетки.

При здрави донори, прилагането на 10µg/kg дневно субкутанно за 4 до 5 последователни дни позволява събирането на $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ клетки/kg реципиентно телесно тегло, при най-голям брой от донорите след две левкофези.



Употребата на filgrastim при пациенти, деца или възрастни, със сериозна хронична неутропения (тежка конгенитална, циклична идиопатична неутропения) води до значително увеличение на абсолютния неутрофилен брой в периферната кръв и намаляване на инфекциите и свързаните събития.

Употребата на filgrastim при пациенти с HIV инфекция поддържа нормален брой неутрофили и позволява схематично дозиране на антивирусната и/или друга миелосупресивна терапия. Липсват доказателства, че пациенти с HIV инфекция, лекувани с filgrastim имат повишена HIV репликация.

Както и другите хематологични растежни фактори, G-CSF показва *in vitro* стимулиране върху човешки ендотелни клетки.

5.2 Фармакокинетични свойства

Установено е, че клирънсът на filgrastim след субкутанно или интравенозно приложение показва фармакокинетика от първи ред. Времето на полуелиминиране е около 3,5 часа, със скорост на клирънса 0,6ml/min/kg. Продължителната инфузия на NEUPOGEN за период от 28 дни, при пациенти след автоложна костно-мозъчна трансплантация, не води до лекарствена акумулация и показва сравнимо време на полуелиминиране. Между дозата и серумните концентрации на filgrastim, независимо дали е приложен интравенозно или субкутанно, има позитивна линейна корелация. След субкутанното приложение на препоръчаните дози, серумните концентрации са над 10 ng/ml за 8-16 часа. Обемът на разпределение в кръвта е 150ml/kg.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Липсват други предклинични данни, освен тези включени в отделните раздели на кратката характеристика на продукта, които са с релевантно значение за лекуващия лекар.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Sodium acetate (Натриев ацетат)*

Sorbitol (Сорбитол)

Polysorbate 80 (Полисорбат 80)

Water for injection (Вода за инжекции)

* Натриев ацетат се образува от титриране на ледена оцетна киселина с натриев хидроксид

6.2 Несъвместимости

NEUPOGEN не трябва да се разрежда с разтвори, съдържащи соли

Разреденият filgrastim може да се адсорбира върху стъклени и пластмасови материали.

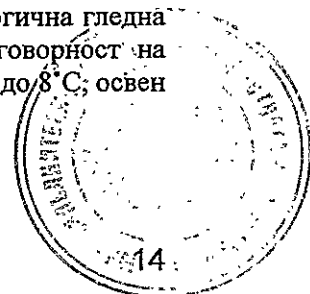
Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други продукти, освен тези упоменати в точка 6.6 (Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа)

6.3 Срок на годност

2 години.

Химичната и физична стабилност на приготвения разтвор е демонстрирана за 24 часа при температура 2 до 8° C. Продуктът трябва да се употребява незабавно от микробиологична гледна точка. Ако не се използва веднага, периодът и условията на съхранение са отговорност на прилагачите разтвора, които обикновено са не по-дълго от 24 часа при температура 2 до 8° C; освен ако разреждането се прави в контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение



Да се съхранява при температура от 2° до 8°C

Разреденият разтвор на NEUPOGEN трябва да съхранява при температура от 2° до 8°C

Случайното излагане на температури на замръзване не повлиява неблагоприятно стабилността на NEUPOGEN.

6.5 Данни за опаковката

Една опаковка съдържа една или пет предварително напълнени спринцовки с 0,5 ml NEUPOGEN инжекционен разтвор.

Предварително напълнените спринцовки са направени от стъкло тип I и имат отделна игла на върха от неръждаема стоманена. Капачката на иглата на предварително напълнената спринцовка съдържа суха естествена гума (производна на латекс). Виж точка 4.4.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Ако е необходимо NEUPOGEN се разрежда с 5% глюкоза.

Разреждане до крайна концентрация под 0,2 MU (2µg) за ml не се препоръчва.

Разтворът трябва внимателно да се огледа преди употреба. Да се използват само бистри разтвори, без видими частици.

При пациенти, лекувани с разреден filgrastim с концентрации под 1,5 MU (15 µg) за ml, е необходимо добавяне на човешки серумен албумин за достигане на крайна концентрация от 2 mg/ml.

Пример: В крайния обем за инжектиране от 20 ml, при обща доза filgrastim под 30 MU (300 µg) трябва да се въведе 0,2 ml от 20% разтвор на човешки албумин Ph Eur.

NEUPOGEN не съдържа консерванти. Поради възможния риск от микробна контаминация, спринцовките с NEUPOGEN са за еднократна употреба. Неизползваният продукт или отпадъчните материали трябва да се унищожават съгласно местните изисквания.

Когато е разреден с 5% глюкозен разтвор, NEUPOGEN е съвместим със стъкло и пластмаси, включително ПВХ (поливинилхлорид), полиолефин (кополимер на полипропилен с полиетилен) и с полипропилен.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рош България ЕООД, ул. "Бяло поле" №16, София 1618, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

П-4554/19.12.2001 г.

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

Юли 2006 г.

