

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ОЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20011240
Разрешение №	9509 / 29.04.2010
Доброшение №	3 / 21.07.2010

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Неупоген Сингълджект 48MU (0,96 mg/ml) инжекционен разтвор
Neupogen Singleject 48 MU (0.96 mg/ml) solution for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

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

За пълния списък на помощните вещества, вижте 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

Неупоген 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 Неупоген са подобни при възрастни и деца, получаващи цитотоксична химиотерапия.

Неупоген е показан за мобилизиране на периферните кръвни прогениторни клетки (РВРС). При пациенти, деца или 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 рецидивиращи инфекции, продължителното прилагане на Неупоген е показано за увеличаване броя на неутрофилите и намаляване честотата и продължителността на симптомите, свързани с инфекцията.

Неупоген 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 Неупоген е 0,5 MU (5 μg)/kg/дневно. Първата доза на Неупоген трябва да бъде приложена не по-рано от 24 часа след цитотоксичната химиотерапия. Неупоген може да се прилага...



като дневна субкутанна инжекция или като дневна интравенозна инфузия, разреден с 5% разтвор на глюкоза за период от 30 минути (вж. по-долу, точка 6.6 за инструкциите за разреждане). Субкутанният 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 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{дневно}$ (4,0 до 8,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{дневно}$).

Ежедневното приложение на Неупоген 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 цитотоксична 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 Неупоген. За да се получи траен терапевтичен отговор, лечението с Неупоген не трябва да се прекъсва преди да бъде преминато най-малкото очаквано ниво на броя на неутрофилите и техният брой бъде възстановен до нормалните граници. Преждевременно прекъсване на терапията с Неупоген 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 Неупоген 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. Неупоген трябва да бъде разреден в 20 ml 5% глюкоза (вж. по-долу, точка 6.6 за инструкциите за разреждане).

Първата доза на Неупоген 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 преминато най-малкото очаквано ниво на броя на неутрофилите, дневната доза Неупоген трябва да бъде титрирана спрямо броя на неутрофилите както следва:

брой неутрофили	адаптиране дозата на Неупоген
$> 1,0 \times 10^9/\text{л}$ за три последователни дни	намаляване до 0,5 MU/kg/дневно
след това, ако ANC остава $> 1,0 \times 10^9/\text{л}$ за повече от три последователни дни	спиране на Неупоген
ако ANC намалее $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ през лечебния период дозата трябва да се увеличи съгласно посочените стъпки	

ANC=абсолютният брой неутрофили

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

Когато се прилага самостоятелно препоръчаната доза на Неупоген 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 Неупоген трябва да бъде разреден в 20 ml 5% разтвор на глюкоза (вж. по-долу, точка 6.6 за инструкциите за разреждане). 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 Неупоген трябва да се поддържа до последната левкофереза.

Препоръчаната доза на Неупоген за PBPC 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 преминато най-малкото очаквано ниво на броя 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 $> 5,0 \times 10^9/l$. За пациенти, които не са имали екстензивна химиотерапия обикновено една левкофереза е достатъчна. При други обстоятелства се препоръчва допълнителна левкофереза.

За мобилизация на периферни кръвни прогениторни клетки ((PBPCs) при здрави донори преди аlogenната трансплантация на кръвни прогениторни клетки

За мобилизация на PBPC при здрави донори Неупоген трябва да се прилага субкутанно в доза $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{дневно}$ 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 $4 \times 10^6 \text{CD}34^+$ клетки/kg тегло на реципиента.

При пациенти с тежка хронична неутропения

Конгенитална неутропения: препоръчаната начална субкутанна доза е $1,2 \text{MU}$ ($12\mu\text{g}$)/kg/дневно, приложена еднократно или разделно. Идиопатична или циклична неутропения: препоръчаната начална субкутанна доза е $0,5 \text{MU}$ ($5\mu\text{g}$)/kg/дневно, приложена еднократно или разделно.

Адаптиране на дозата: Неупоген 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 до две седмици 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 $\leq 24 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{дневно}$. Безопасността на Неупоген при пациенти с тежка хронична неутропения в хода на продължително прилагане на доза над $24 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{дневно}$ не е установена.

Други особености

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

Изпитвания с Неупоген при пациенти с тежко нарушение на бъбречната или 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 Неупоген 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 Неупоген 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/л). 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/л може да се наложи допълнително адаптиране на дозата, зависимо от ANC на пациента.

При клинични изпитвания за поддържане на ANC > 2,0 x 10⁹/л 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/л.

4.3 Противопоказания

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

Неупоген не трябва да се прилага при пациенти с тежка конгенитална неутропения (Kostman's syndrome) с цитогенетична патология (вж. също точка 4.4).

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 немиелоидни клетки *in vitro*.

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

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

Във връзка с ограничените данни относно безопасност и ефикасност при пациенти с вторична AML (остра миелоидна левкемия), Неупоген трябва да се прилага с внимание. Безопасността и ефикасността на Неупоген 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 остеоопороса, които са подложени на продължителна терапия с Неупоген 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 респираторен дистрес синдром при възрастни (ARDS). Прилагането на Неупоген трябва да бъде преустановено и трябва да бъде предприето подходящо лечение.

Капачката на иглата на предварително напълнената спринцовка съдържа изсушена природна 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 Неупоген в доза над 0,3 MU/kg/дневно ($3\mu\text{g/kg/дневно}$) е установен левкоцитен брой равен или надвишаващ $100 \times 10^9/\text{l}$. Не са съобщавани нежелани лекарствени реакции, които могат да бъдат обяснени пряко със степента на левкоцитозата. Въпреки това, поради потенциалния риск, свързан с тежка левкоцитоза по време на лечение с Неупоген е необходимо регулярно да се проследява броя на белите кръвни клетки. Ако броят на левкоцитите надвишава $50 \times 10^9/\text{l}$ след най-ниския очакван брой, прилагането на Неупоген трябва да се прекрати незабавно. Обаче, през периода на прилагане на Неупоген за мобилизиране на РВРС, ако броят на левкоцитите нарасне над $> 70 \times 10^9/\text{l}$, Неупоген трябва да бъде спрян 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 прилаганите специфични химиотерапевтични средства).

Самостоятелното лечение с Неупоген не предотвратява 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 Неупоген за мобилизиране на РВРС показва намаляване на тежестта и продължителността на тромбоцитопенията след миелосупресивна или миелоаблативна химиотерапия.

Други предпазни мерки

Ефектът на Неупоген при пациенти със значително намалени миелоидни прогениторни клетки не е изследван. Неупоген 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. (като при тези, лекувани с интензивна радиотерапия или химиотерапия, или тези с костно мозъчна туморна инфилтрация).

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



Усилена хемопоетична 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.

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 Неупоген 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 средства

Пациенти, които са били подложени на значителна интензивна предшестваша миелосупресивна терапия, може да не покажат достатъчно мобилизиране на РВРС, за да се получи препоръчаното минимално количество ($\geq 2,0 \times 10^6/\text{CD}34^+$ клетки /килограм) или ускоряване възстановяването на тромбоцитите в същата степен.

Някои цитотоксични средства проявяват специфична токсичност към хемопоетичните прогениторни клетки и могат неблагоприятно да повлияят прогениторната мобилизация. Вещества като мелфалан, кармустин (BCNU) и карбоплатина, когато са приложени за дълъг период преди започването на прогениторната мобилизация могат да намалят прогениторното количество. Все пак прилагането на мелфалан, карбоплатина или BCNU заедно с Неупоген 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 Неупоген 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⁺ $\geq 2,0 \times 10^6/\text{CD}34^+$ 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 основа 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 Неупоген 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 филграстим 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 Неупоген 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.

Транзиторни цитогенетични изменения са били наблюдавани при здрави донори, включени в изследвания (N=54). Значимостта на тези промени не е известна.

Дългосрочното наблюдение на безопасността за донорите продължава. 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 най-малко 10 години, 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. Някои 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.

При здрави донори, случаи на нежелани лекарствени реакции от страна на белия дроб (хемоптиза, белодробни инфилтрати) са съобщавани много рядко.

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

Съвременните данни показват, че имунологичните реакции между алогенния трансплантат от РВРС и реципиента могат да повишат риска от остра или хронична реакция на присадката срещу реципиента (Graft versus Host Disease- GvHD), сравнено с костномозъчна трансплантация.

Специални предупреждения при пациенти с тежка хронична неутропения (SCN)

Брой на кръвните клетки

Броят на тромбоцитите трябва да се мониторира често, особено през първите седмици на терапията с Неупоген. При пациенти, при които се наблюдава тромбоцитопения, т.е. тромбоцити < $100\ 000/mm^3$ е необходимо да се обсъди временно прекъсване или намаляване на дозата на Неупоген.

Появяват се други промени в кръвните клетки, включващи анемия, транзиторно повишаване на миелоидните прогениторни клетки, които изискват 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 Неупоген. 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 Неупоген 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 Неупоген трябва внимателно да бъде оценен; Неупоген трябва да бъде спряно, ако се установи миелодиспластичен синдром или 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 Неупоген. При тридесет и един процента (31%) от пациентите палпаторно е установена спленомегалия. Увеличаване на обема, измерен радиографски се появява рано по време на терапията с Неупоген 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 Неупоген. Някои пациенти могат да отговорят много бързо и със значително увеличаване броя на неутрофилите на началната доза на Неупоген. Препоръчва се ежедневно измерване на ANC през първите 2 до 3 дни от прилагането на Неупоген. 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 Неупоген, 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 Неупоген.

Риск свързан с повишените дози на миелосупресивни медикаменти

Лечение само с Неупоген 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 (вж. 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 Неупоген. Ефектът на Неупоген 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 Неупоген. Лекарите трябва да проявяват внимание, когато обмислят приложение на Неупоген при пациенти със сърповидно-клетъчна анемия и приложението да става само след внимателна оценка на потенциалните ползи и риск.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Безопасността и ефикасността на Неупоген 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 НЕУПОГЕН не се препоръчва 24 часа преди и през първите 24 часа след химиотерапията. Предварителните данни от малък брой пациенти лекувани едновременно с Неупоген и 5-флуорурацил 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 Неупоген. Въпреки, че това взаимодействие не е било изследвано по съответния начин, няма данни, че то е вредно.

4.6 Бременност и кърмене

Безопасността на Неупоген не е установена при бременни жени. Има литературни съобщения за трансплацентарно преминаване на филграстим при бременни жени. От изпитванията с Неупоген 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 Неупоген по отношение на фетуса, трябва да бъде оценен спрямо очакваната полза.

Не е известно дали Неупоген се екскретира с човешкото мляко. Употребата на Неупоген 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 Неупоген, в препоръчаната доза са лека до умерена мускулно-скелетна болка, появяваща се в 10% и дъжка 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, Неупоген не повишава честотата на нежеланите лекарствени реакции, свързани с цитотоксична химиотерапия. Нежеланите лекарствени реакции докладвани с еднаква честота при пациенти лекувани с Неупоген/химиотерапия и плацебо/химиотерапия включват гадене и 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 Неупоген в препоръчаните дози се наблюдава обратимо, доза-зависимо увеличаване на лактатдехидрогеназата, 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 заболявания, включително вено-оклузивни заболявания 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 Неупоген не е установена.

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

Съобщавани са редки случаи на Sweet's syndrome (остра фебрилна дерматоза).

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 инфилтрати, в отделни случаи водещи до белодробна недостатъчност и респираторен дистрес синдром при възрастни (ARDS), който може да бъде фатален. (вж. точка 4.4)

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

Изолирани случаи на сърповидно-клетъчни кризи са съобщавани при пациенти със сърповидно клетъчна анемия (вж. точка 4.4).

В много редки случаи се съобщава за псевдоподагра при пациенти с малигнени заболявания, лекувани с филграстим.

Честота	Системо-органи класове по MedRA	Нежелана лекарствена реакция
Много чести (>10%)	Стомашно-чревни нарушения Хепато-билиарни нарушения Нарушения на метаболизма и храненето	Гадене/повръщане Повишен GGT Повишена алкална фосфатаза Повишен LDH Повишена пикочна киселина
Чести (1-10%)	Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение Нарушения на нервната система Стомашно-чревни нарушения	Уморяемост Генерализирана слабост Главоболие Констипация Анорексия Диария



	Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Мукозит Гръдна болка Мускулно-скелетна болка Кашлица Болезнено гърло Алопеция Кожен обрив
Нечести (< 1%)	Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Неспецифична болка
Редки (< 0,1%)	Съдови нарушения Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Съдови нарушения Sweet's syndrome
Много редки (<0,01%)	Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Алергични реакции
	Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения Нарушения на кожата и подкожната тъкан Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Ревматоиден артрит Екзацербации Псевдоподагра Белодробни инфилтрати 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 мускулно-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 филграстим и левкофереза.

Транзиторно след прилагане на филграстим 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 PBPC се съобщава за главоболие, счита се, че се причинява от филграстим.

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

При здрави донори, случаи на нежелани лекарствени реакции от страна на белия дроб (хемоптиза, белодробни инфилтрати) са съобщавани много рядко.

Честота	Системо-органи класове по MedRA	Нежелана лекарствена реакция
Много чести (>10%)	Нарушения на нервната система Нарушения на кръвта и лимфната система Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Главоболие Левкоцитоза Тромбоцитопения Мускулно-скелетна болка
Чести (1-10%)	Нарушения на метаболизма и храненето	Повишена алкална фосфатаза Повишена LDH
Нечести (< 1%)	Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Тежки алергични реакции



	Нарушения на кръвта и лимфната система Нарушения на метаболизма и храненето Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Засягане на слезката Увеличен SGOT Хиперурикемия Ревматоиден артрит Екзацербация
--	---	--

Пациенти с тежка хронична неутропения (SCN)

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

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

Други нежелани лекарствени реакции включват увеличаване на слезката, което в редки случаи може да прогресира и тромбоцитопения. Главоболие и диария са съобщавани скоро след прилагането на Неупоген, 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 увеличаване на кръвната глюкоза след нахранване.

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

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

Честота	Системо-органи класове по MedRA	Нежелана лекарствена реакция
Много често (>10%)	Нарушения на кръвта и лимфната система Нарушения на метаболизма и храненето Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Анемия Спленомегалия Намалена глюкоза Увеличена алкална фосфатаза Увеличен LDH Хиперурикемия Мускулна болка Епистаксис
Често (1-10%)	Нарушения на нервната система Стомашно-чревни нарушения Нарушения на кръвта и лимфната система Хепато-билиарни нарушения Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Главоболие Диария Тромбоцитопения Хепатомегалия Остеопороза Алоpecia Кожен васкулит Болка на мястото на инжекцията Обрив
Нечесто (< 1%)	Нарушения на кръвта и лимфната система Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	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 Неупоген 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 Неупоген. При всички случаи физикалната находка е лека до умерена и с благоприятен клиничен ход; няма пациенти с хиперспленизъм, при никой не е предприета спленектомия. Тъй като увеличението на слезката е честа находка при пациенти с HIV инфекция, и в различна степен при пациенти със AIDS, връзката с Неупоген е неясна.

Честота	Системо-органи класове по MedRA	Нежелана лекарствена реакция
Много чести (>10%)	Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулно-скелетна болка
Чести (1-10%)	Нарушения на кръвта и лимфната система	Засягане на слезката

4.9 Предозиране

Не е установен ефекта на Неупоген при предозиране. Прекъсване на терапията с Неупоген 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. Неупоген съдържа r-metHu G-CSF (филграстим), 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 филграстим стимулира повишаването на циркулиращите еозинофили и базофили, сравнени с техните изходни нива; при някои от пациентите може да има еозинофилия или базофилия още преди лечението. Повишаване на броя на неутрофилите е дозо-зависимо при препоръчаните дози. Неутрофилите произведени в отговор на филграстим показват нормална или засилена функция, което е установено при тестове за хемотоксична и фагоцитна функция. След преустановяване на терапията с филграстим, броят на циркулиращите неутрофили намалява с 50% за период от 1-2 дни, достига нормални стойности за 1 до 7 дни.

Употребата на филграстим при пациенти, подложени на цитотоксична химиотерапия води до сигнификантно намаляване на честотата, тежестта и продължителността на неутропенията и фебрилната неутропения. Лечението с филграстим 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 документиранияте 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.

Въпреки съобщенията за реакция на присадката срещу реципиента (Graft versus host disease) и смъртни случаи при пациенти, приемащи гранулоцит колонистимулиращ фактор (G-CSF) след алогенна костномозъчна трансплантация, настоящото ниво на доказателствата показва, че употребата на G-CSF след алогенна костно мозъчна трансплантация или трансплантация на периферни кръвни стволови клетки не увеличава риска от нежелан изход от остра или хронична реакция на присадката срещу реципиента или свързаната с ранно лечение смъртност.

Употребата на филграстим, самостоятелно или след химиотерапия мобилизира хемопоезишните прогениторни клетки в периферната кръв. Тези автоложни периферни кръвни клетки могат бъдат събрани и инфузирани след високодозова химиотерапия, или на мястото или като допълнение

