

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Neupogen 600 µg/ml (30 mln j.m./0,5 ml) roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Filgrastym (*Filgrastimum*)

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułko-strzykawka zawiera 300 µg (30 milionów jednostek) filgrastymu w 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań (0,6 mg/ml).

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każdy ml roztworu zawiera od 0,0015 do 0,0023 mmol lub od 0,035 do 0,052 mg sodu oraz 50 mg sorbitolu (E420).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (600 µg/ml).

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji w ampułko-strzykawce.

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 do krwi obwodowej (PBPC, ang. peripheral blood progenitor cells).

U pacjentów, zarówno dzieci, jak i dorosłych z ciężką wrodzoną, cykliczną lub idiopatyczną neutropenią przebiegającą z bezwzględnie niską 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 ($ANC \leq 1,0 \times 10^9/l$) 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

Chemioterapia cytotoksyczna

Zalecaną dawką produktu Neupogen jest 5 μg (0,5 mln j.m.)/kg mc./dobę. Pierwsza dawka produktu Neupogen nie powinna być podawana przed upływem 24 godzin od zakończenia podawania leków cytotoksycznych. Neupogen może być podawany w postaci codziennych wstrzyknięć podskórnych lub po rozcieńczeniu 5% roztworem glukozy w postaci codziennej infuzji dożylniej, trwającej 30 minut (patrz punkt 6.6). W większości przypadków preferowaną drogą podawania produktu jest podawanie podskórne. Dane z badania dotyczącego podawania pojedynczych dawek sugerują, że podawanie dożylne może skrócić czas działania produktu. Kliniczne znaczenie tej obserwacji podczas podawania wielu dawek nie jest jasne. Wybór drogi podania powinien zależeć od indywidualnej sytuacji klinicznej. W randomizowanych badaniach klinicznych stosowano podskórnie dawkę wynoszącą 230 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ pc./dobę (4,0 do 8,4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./dobę).

Codziennie podawanie produktu Neupogen należy kontynuować aż do przeminienia 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 pomiędzy 1. i 2. dniem 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.

Pacjenci poddawani leczeniu mieloablacyjnemu, a następnie zabiegowi przeszczepienia szpiku kostnego

Zalecana dawka początkowa produktu Neupogen wynosi 10 μg (1,0 mln j.m.)/kg mc./dobę, podawane w infuzji dożylniej, trwającej 30 minut lub 24 godziny lub 10 μg (1,0 mln j.m.)/kg mc./dobę w ciągłej trwającej 24 godziny infuzji podskórnej. Neupogen należy rozcieńczyć w 20 ml 5% roztworu glukozy (patrz punkt 6.6).

Pierwszej dawki produktu Neupogen nie należy podawać przed upływem 24 godzin od zakończenia chemioterapii cytotoksycznej i w ciągu 24 godzin od przeszczepienia 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 x 10 ⁹ /l przez 3 kolejne dni	Zmniejszyć dawkę do 0,5 mln j.m./kg mc./dobę
Następnie, jeżeli ANC > 1,0 x 10 ⁹ /l przez kolejne 3 dni	Odstawić Neupogen
Jeżeli podczas leczenia ANC ulegnie obniżeniu do < 1,0 x 10 ⁹ /l, należy ponownie dostosować dawkę produktu Neupogen zgodnie z powyższym schematem.	

ANC = bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych

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

Zalecana dawka produktu Neupogen stosowanego w monoterapii w celu mobilizacji PBPC wynosi 10 µg (1,0 mln j.m.)/kg mc./dobę, podawane w trwającej 24 godziny infuzji podskórnej lub w pojedynczych wstrzyknięciach podskórnych przez 5 do 7 kolejnych dni. Przed podaniem w postaci infuzji Neupogen należy rozcieńczyć w 20 ml 5% roztworu glukozy (patrz punkt 6.6). Czas przeprowadzenia leukaferez: często wystarczające jest przeprowadzenie jednej lub dwóch leukaferez w 5. i 6. dniu podawania produktu. W poszczególnych przypadkach może być konieczne przeprowadzenie dodatkowych leukaferez. Należy utrzymać podawanie produktu Neupogen aż do czasu ostatniej leukaferazy.

Zalecana dawka produktu Neupogen stosowanego w celu mobilizacji PBPC po chemioterapii mielosupresyjnej wynosi 5 µg (0,5 mln j.m.)/kg mc./dobę, podawane w codziennych wstrzyknięciach podskórnych od pierwszego dnia po zakończeniu chemioterapii do przeminięcia spodziewanego nadiru granulocytów obojętnochłonnych i powrotu ich liczby do wartości prawidłowych. Leukaferazy powinno się przeprowadzać w okresie wzrostu ANC od < 0,5 x 10⁹/l do > 5,0 x 10⁹/l. U pacjentów, którzy nie byli w przeszłości poddani intensywnej chemioterapii, często wystarcza przeprowadzenie jednej leukaferazy. W pozostałych przypadkach zaleca się przeprowadzenie dodatkowych leukaferez.

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

W celu mobilizacji PBPC u zdrowych dawców Neupogen należy podawać w dawce 10 µg/kg mc./dobę podskórnie przez 4 do 5 kolejnych dni. Przeprowadzanie leukaferez należy rozpocząć 5. dnia i kontynuować, jeśli to konieczne, do 6. dnia tak, aby zebrać 4 x 10⁶ komórek CD34⁺/kg mc. biorcy.

Pacjenci z ciężką przewlekłą neutropenią

Neutropenia wrodzona: zalecana dawka początkowa wynosi 12 µg (1,2 mln j.m.)/kg mc./dobę, podawane podskórnie w dawce pojedynczej lub w dawkach podzielonych. Neutropenia idiopatyczna lub cykliczna: zalecana dawka początkowa wynosi 5 µg (0,5 mln j.m.)/kg mc./dobę, podawane podskórnie w dawce pojedynczej lub w dawkach podzielonych.

Modyfikacje dawki: Neupogen należy podawać codziennie w postaci wstrzyknięć podskórnych, aż zwiększy się liczba granulocytów obojętnochłonnych i utrzyma na poziomie wyższym niż 1,5 x 10⁹/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. Po jednym lub dwóch tygodniach leczenia dawkę początkową można podwoić lub zmniejszyć o połowę, w zależności od odpowiedzi u chorego. Następnie dawkę produktu można indywidualnie modyfikować co 1 do 2 tygodni tak, aby utrzymać przeciętną liczbę granulocytów obojętnochłonnych w zakresie od 1,5 x 10⁹/l do 10 x 10⁹/l. Szybsze zwiększenie dawek można rozważać u chorych z objawami ciężkiego zakażenia. W badaniach klinicznych u 97% pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, odpowiedź całkowitą uzyskano stosując dawki ≤ 24 µg/kg mc./dobę. Nie ustalono bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu Neupogen w dawkach wyższych niż 24 µg/kg mc./dobę u chorych z ciężką przewlekłą neutropenią.

Dodatkowe informacje

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 hematologii oraz dysponuje odpowiednim zapleczem diagnostycznym. Procedury mobilizacji i aferez należy przeprowadzać we współpracy z ośrodkiem onkologicznym bądź hematologicznym, mającym odpowiednie doświadczenie w tej dziedzinie oraz możliwość prawidłowego kontrolowania hematopoetycznych komórek progenitorowych.

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.

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

Zastosowanie u dzieci 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 leczonych z powodu ciężkiej przewlekłej neutropenii.

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

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

Pacjenci z zakażeniem HIV

W celu cofnięcia neutropenii

Zalecaną dawką początkową produktu Neupogen jest 1 µg (0,1 mln j.m.)/kg mc./dobę, podawane codziennie podskórnie. Dawka początkowa może być stopniowo zwiększana do wartości maksymalnej 4 µg (0,4 mln j.m.)/kg mc./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 wynoszącym średnio 2 dni (mediana).

U niewielkiego odsetka pacjentów (< 10%) do przywrócenia prawidłowej liczby neutrofilów konieczne było zastosowanie dawki nieprzekraczającej 10 µg (1 mln j.m.)/kg mc./dobę.

W celu utrzymania prawidłowej liczby neutrofilów

Po uzyskaniu prawidłowej liczby neutrofilów należy ustalić minimalną skuteczną dawkę, aby utrzymać efekt leczenia. Zaleca się dostosowanie dawki początkowej produktu Neupogen do 300 µg (30 mln j.m.)/dobę, podawanych we wstrzyknięciach podskórnych 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 $ANC > 2,0 \times 10^9/l$ konieczne było stosowanie dawki 300 µg (30 mln j.m.)/dobę z częstotliwością od 1 do 7 razy w

tygodniu, średnio 3 razy w tygodniu (mediana). Aby utrzymać wartość ANC > 2,0 x 10⁹/l może być konieczne długotrwałe podawanie produktu.

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

Nie należy podawać produktu Neupogen w celu zwiększenia dawek cytostatyków powyżej ustalonego schematu dawkowania.

Nie należy stosować produktu Neupogen u chorych z ciężką wrodzoną neutropenią, u których wystąpiła białaczka lub którzy mają potwierdzony rozwój białaczki.

Wzrost komórek nowotworowych

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

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.

Z powodu ograniczonej liczby danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności u pacjentów z wtórną ostrą białaczką szpikową, Neupogen należy stosować z ostrożnością.

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Neupogen u pacjentów z ostrą białaczką szpikową występującą *de novo* w wieku < 55 lat, z korzystnymi wynikami badań cytogenetycznych [t(8;21), t(15;17) i inv(16)].

Inne specjalne ostrzeżenia

U pacjentów z osteoporozą leczonych produktem Neupogen przez okres dłuższy niż 6 miesięcy może być wskazane kontrolowanie gęstości kości.

Po podawaniu G-CSF notowano występowanie objawów niepożądanych dotyczących układu oddechowego, w szczególności śródmiąższowej choroby płuc. Pacjenci z ostatnio zaobserwowanymi naciekami w płucach lub po przebytych zapaleniu płuc mogą wykazywać większe ryzyko wystąpienia powyższych objawów. Wystąpienie objawów dotyczących 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.

Po podaniu czynnika wzrostu kolonii granulocytów odnotowano występowanie zespołu przesiąkania włośniczek, który charakteryzuje się następującymi objawami: niedociśnienie tętnicze, niedobory albumin we krwi, obrzęki i zagęszczenie krwi. Pacjentów, u których wystąpią objawy zespołu przesiąkania włośniczek należy uważnie obserwować i zapewnić im standardowe leczenie objawowe, które może obejmować intensywną opiekę medyczną (patrz punkt 4.8).

Oslonka na igłę w ampułko-strzykawce zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu), która może powodować reakcje alergiczne.

Specjalne ostrzeżenia dotyczące pacjentów z chorobą nowotworową

Leukocytoza

U mniej niż 5% pacjentów otrzymujących Neupogen w dawkach większych niż 3 μg (0,3 mln j.m.)/kg mc./dobę obserwowano liczbę białych krwinek wynoszącą $100 \times 10^9/\text{l}$ lub wyższą. 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 $50 \times 10^9/\text{l}$, należy natychmiast przerwać podawanie produktu Neupogen. W przypadku stosowania produktu Neupogen w celu mobilizacji PBPC podawanie produktu należy przerwać lub zmniejszyć jego dawkę wówczas, gdy liczba leukocytów wzrośnie do $> 70 \times 10^9/\text{l}$.

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).

Stosowanie samego produktu Neupogen nie zapobiega wystąpieniu małopłytkowości i niedokrwistości związanych z leczeniem mielosupresyjnym. Umożliwienie 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.

Inne specjalne ostrzeżenia

Nie badano skutków stosowania produktu Neupogen u pacjentów ze znacznie zmniejszoną liczbą szpikowych komórek progenitorowych. Neupogen działa głównie na prekursorów 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 raporty dotyczące choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD, ang. graft versus host disease), w tym przypadki zakończone zgonem (patrz punkt 4.8 i 5.1).

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

Specjalne ostrzeżenia u chorych poddanych mobilizacji PBPC

Mobilizacja

Nie ma 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 ekspozycja na leki cytotoksyczne

Pacjenci poddani uprzednio bardzo intensywnemu leczeniu mielosupresyjnemu mogą nie wykazywać dostatecznej mobilizacji PBPC w celu uzyskania 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 szczególny profil toksyczności skierowany 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⁺ i 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 rekonstrukcji 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 allogenicznego 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 leukaferyz obserwowano przemijającą trombocytopenię (płytki < $100 \times 10^9/l$). Spośród nich w dwóch przypadkach liczba płytek krwi wynosiła < $50 \times 10^9/l$, co związane było z procedurą leukaferyz.

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

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

Należy zaprzestać podawania produktu Neupogen lub zmniejszyć jego dawkę, jeśli liczba leukocytów wzrośnie do > $70 \times 10^9/l$.

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

U zdrowych dawców po podaniu G-CSF obserwowano przemijające zaburzenia cytogenetyczne. Znaczenie tych zmian nie jest znane. Niemniej jednak nie można wykluczyć ryzyka promocji złośliwego klonu szpikowego. Zaleca się, aby ośrodek, w którym przeprowadzono aferezy, prowadził systematyczne obserwacje dawców komórek pnia przynajmniej przez 10 lat, w celu zapewnienia monitorowania długoterminowego bezpieczeństwa.

U zdrowych dawców (i u pacjentów), u których zastosowano czynnik wzrostu granulocytów (G-CSF) odnotowano częste, ale zwykle bezobjawowe przypadki powiększenia śledziony oraz niezbyt częste przypadki pęknięcia śledziony. Niektóre przypadki pęknięcia śledziony zakończyły się zgonem. W związku z tym należy uważnie kontrolować wielkość śledziony (np. ocena kliniczna, ultrasonografia). U dawców i (lub) u pacjentów zgłaszających ból w lewym nadbrzuszu lub na szczycie barku należy rozważyć rozpoznanie pęknięcia śledziony.

U zdrowych dawców duszność była zgłaszana często, a inne działania niepożądane dotyczące układu oddechowego (krwioplucie, krwotok płucny, nacieki zapalne w płucach, oraz niedotlenienie) były zgłaszane niezbyt często. W przypadku podejrzenia lub potwierdzenia zdarzeń niepożądanych dotyczących układu oddechowego należy rozważyć przerwanie stosowania produktu Neupogen i rozpoczęcie odpowiedniego leczenia.

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

Liczba krwinek

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, u których wystąpi trombocytopenia, tj. liczba płytek stale utrzymuje się < $100\ 000/mm^3$.

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.

Rzadko (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.

Bezpośrednim następstwem stosowania produktu Neupogen jest powiększenie śledziona. U 31% badanych pacjentów stwierdzono splenomegalię badaniem palpacyjnym. Powiększenie objętości śledziona, potwierdzone radiograficznie, występowało we wczesnym etapie leczenia produktem Neupogen, a następnie osiągało plateau. Zmniejszenie dawki powodowało spowolnienie lub zahamowanie powiększania wielkości śledziona, natomiast u 3% pacjentów konieczne było wykonanie splenektomii. Należy regularnie kontrolować wielkość śledziona. Badanie palpacyjne brzucha jest na ogół wystarczające do wykrycia nieprawidłowego zwiększenia się objętości śledziona.

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 chorych na neutropenię 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, 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 µg (30 mln j.m.)/kg mc./dobę przez kilka dni w tygodniu, mogą wystąpić znaczne wahania 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 (jak wyżej).

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 w neutropenii spowodowanej naciekaniem szpiku kostnego w wyniku zakażenia lub zmian nowotworowych nie został jeszcze dobrze ustalony.

Specjalne ostrzeżenia w niedokrwistości sierpowatokrwinkowej

U stosujących Neupogen pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową zgłaszano przypadki przełomu choroby, niekiedy zakończone zgonem. Lekarze powinni zachować ostrożność rozważając zastosowanie produktu Neupogen u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową i podjąć decyzję o zastosowaniu tylko po rozważeniu potencjalnego ryzyka i korzyści.

Wszystkie grupy pacjentów

Neupogen zawiera sorbitol (E 420). Produktu nie stosować u pacjentów z rzadko występującą, dziedziczną nietolerancją fruktozy.

Neupogen zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na 0,6 mg/ml, tzn., że 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.

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 przeprowadzono specjalnych badań dotyczących tej interakcji, brak jest dowodów, że taka interakcja jest szkodliwa.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania produktu Neupogen u kobiet w ciąży. Dostępne są w literaturze doniesienia, w których wykazano przenikanie filgrastymu przez łożysko u kobiet ciężarnych. Badania przeprowadzone na szczurach i na królikach nie dostarczyły dowodów teratogennego działania produktu Neupogen. Zaobserwowano niewielki wzrost częstości poronień u królików, przy czym nie obserwowano zniekształceń płodu. U kobiet w ciąży należy rozważyć możliwe zagrożenie dla płodu i spodziewane korzyści terapeutyczne z zastosowania produktu Neupogen.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy Neupogen jest wydzielany do mleka ludzkiego. Nie zaleca się stosowania produktu u kobiet karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono żadnych badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z chorobą nowotworową najczęstszym działaniem niepożądanym były bóle mięśniowo-szkieletowe, o łagodnym i umiarkowanym nasileniu u 10% i o ciężkim nasileniu u 3% pacjentów.

Raportowano również przypadki wystąpienia choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD) (patrz punkt c poniżej).

U zdrowych dawców poddawanych mobilizacji PBPC najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym były bóle mięśniowo-szkieletowe. U dawców po zastosowaniu filgrastymu i wykonaniu leukaferezy obserwowano również leukocytozę i trombocytopenię. Zgłaszano także przypadki powiększenia śledziona i pęknięcia śledziona. Niektóre przypadki pęknięcia śledziona były śmiertelne.

U pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu Neupogen były bóle kości, uogólnione bóle mięśniowo-szkieletowe i powiększenie śledziona. Zespoły mielodysplastyczne lub białaczka wystąpiły u pacjentów z wrodzoną neutropenią, u których stosowano Neupogen (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z chorobą nowotworową poddawanych chemioterapii i u zdrowych dawców poddawanych mobilizacji PBPC, po podaniu czynnika wzrostu kolonii granulocytów odnotowano niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) występowanie zespołu przesiąkania włósniczek, który może zagrażać życiu w przypadku opóźnienia leczenia, patrz punkt 4.4 i podpunkt C w punkcie 4.8.

W badaniach klinicznych u pacjentów z zakażeniem HIV jedynymi działaniami niepożądanymi stale związanymi ze stosowaniem produktu Neupogen były bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle kości i bóle mięśni.

b. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Dane przedstawione w tabelach poniżej odnoszą się do działań niepożądanych zgłaszanych w trakcie badań klinicznych oraz pochodzących ze zgłoszeń po wprowadzeniu produktu do obrotu. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane wymienione są zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Dane są prezentowane oddzielnie dla pacjentów z chorobą nowotworową, zdrowych dawców poddawanych mobilizacji PBPC, pacjentów z ciężką przewlekłą

neutropenią i dla pacjentów z zakażeniem HIV oraz odzwierciedlają różny profil bezpieczeństwa w tych populacjach pacjentów.

Pacjenci z chorobą nowotworową

Klasyfikacja narządów i układów MedDRA	Działania niepożądane				
	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000)	Bardzo rzadko (< 1/10 000)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Niedokrwistość sierpowato-krwinkowa – przełom choroby ^a		
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość na lek ^a	Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi ^b		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi Zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi Zmniejszony apetyt ^a		Rzekoma dna moczanowa ^a		
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy ^a				
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie	Choroba zatorowa naczyń ^d Zaburzenia objętości płynów Zespół przesiąkania włóścików ^a		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Ból gardła i krtani ^a Kaszel ^a Duszność	Krwioplucie ^e	Zespół ostrej niewydolności oddechowej ^a Niewydolność oddechowa ^a Obrzęk płuc ^a Śródmiąższowa choroba płuc ^a Nacieki w płucach ^a Krwotok płucny		
Zaburzenia żołądka jelit	Biegunka ^a Wymioty ^a Zaparcia ^a Nudności ^a				

Klasyfikacja narządów i układów MedDRA	Działania niepożądane				
	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000)	Bardzo rzadko (< 1/10 000)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej we krwi				
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka ^a Łysienie ^a		Zespół Sweeta Zapalenie naczyń skóry ^a		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśniowo-szkieletowe		Zaostrzenie reumatoidalnego zapalenia stawów		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Trudności w oddawaniu moczu	Nieprawidłowe wyniki badania moczu		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia ^a Uczucie zmęczenia ^a Zapalenie błon śluzowych ^a	Ból w klatce piersiowej ^a	Ból ^a		

^a Patrz punkt c

^b Zgłaszane były przypadki GvHD i przypadki śmiertelne u pacjentów po przeszczepieniu allogenicznego szpiku kostnego (patrz punkt c)

^c W tym ból kości, ból pleców, bóle stawów, ból kończyn, bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle mięśniowo-szkieletowe klatki piersiowej, ból szyi

^d Przypadki obserwowane po dopuszczeniu produktu do obrotu u pacjentów po przeszczepieniu szpiku kostnego lub mobilizacji PBPC

^e Przypadki obserwowane w badaniach klinicznych

Mobilizacja PBPC u zdrowych dawców

Klasyfikacja narządów i układów MedDRA	Działania niepożądane				
	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000)	Bardzo rzadko (< 1/10 000)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość Leukocytoza	Powiększenie śledziony	Pęknięcie śledziony		
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcja anafilaktyczna		

Klasyfikacja narządów i układów MedDRA	Działania niepożądane				
	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000)	Bardzo rzadko (< 1/10 000)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi	Zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi		
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy				
Zaburzenia naczyniowe			Zespół przesiąkania włośniczek ^a		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność	Krwotok płucny Krwioplucie Nacieki w płucach Niedotlenienie		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej we krwi	Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśniowo-szkieletowe*		Zaostrzenie reumatoidalnego zapalenia stawów		

^a Patrz punkt c

*W tym ból kości, ból pleców, bóle stawów, bóle mięśniowe, ból kończyn, bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle mięśniowo-szkieletowe klatki piersiowej, ból szyi

U pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią

Klasyfikacja narządów i układów MedDRA	Działania niepożądane				
	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000)	Bardzo rzadko (< 1/10 000)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Powiększenie śledziony Niedokrwistość	Małopłytkowość	Pęknięcie śledziony		

Klasyfikacja narządów i układów MedDRA	Działania niepożądane				
	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000)	Bardzo rzadko (< 1/10 000)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi Zmniejszone stężenie glukozy we krwi Zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi				
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy				
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienie z nosa				
Zaburzenia żołądka jelit	Biegunka				
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Powiększenie wątroby Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej we krwi				
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Zapalenie naczyń skóry Łysienie			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśniowo-szkieletowe* Bóle stawów	Osteoporoza			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Krwiomocz	Białkomocz		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Odczyn w miejscu wstrzyknięcia			

*W tym ból kości, ból pleców, bóle stawów, bóle mięśniowe, ból kończyn, bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle mięśniowo-szkieletowe klatki piersiowej, ból szyi

Klasyfikacja narządów i układów MedDRA	Działania niepożądane				
	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000)	Bardzo rzadko (< 1/10 000)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Powiększenie śledziony			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśniowo-szkieletowe*				

*W tym ból kości, ból pleców, bóle stawów, bóle mięśniowe, ból kończyn, bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle mięśniowo-szkieletowe klatki piersiowej, ból szyi

c. Opis wybranych działań niepożądanych

U pacjentów otrzymujących G-CSF po przeszczepieniu allogenicznego szpiku kostnego zgłaszano raporty dotyczące choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD), w tym przypadki zakończone zgonem (patrz punkt 4.4. i 5.1).

Przypadki występowania zespołu przesiąkania włósniczek w związku ze stosowaniem czynnika wzrostu kolonii granulocytów zgłaszano po wprowadzeniu produktu do obrotu. Na ogół dotyczyło to pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową, posocznicą, przyjmujących wielokrotnie chemioterapię lub pacjentów, u których jest wykonywana afereza (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z chorobą nowotworową

W randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych Neupogen nie powodował zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych związanych z chemioterapią cytotoksyczną. W tych badaniach klinicznych działania niepożądane, takie jak nudności i wymioty, łysienie, biegunka, uczucie zmęczenia, jadłowstręt (zmniejszony apetyt), zapalenie błon śluzowych, ból głowy, kaszel, wysypka, ból w klatce piersiowej, osłabienie, ból gardła i krtani (ból gardła), zaparcia oraz ból, zgłaszane były równie często u chorych otrzymujących Neupogen i chemioterapię, jak i placebo i chemioterapię.

Po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów stosujących produkt Neupogen zgłaszano występowanie zapalenia naczyń skóry. Mechanizm powstawania zapalenia naczyń skórnych u pacjentów przyjmujących Neupogen jest nieznany. Na podstawie danych z badań klinicznych częstość występowania zapalenia naczyń skóry została określona jako niezbyt częsta.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki występowania zespołu Sweeta (ostra gorączkowa dermataza). Na podstawie danych z badań klinicznych częstość występowania tego działania niepożądanego została określona jako niezbyt częsta.

W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie działań niepożądanych dotyczących układu oddechowego, w tym: śródmiąższowa choroba płuc, obrzęk płuc i nacieki w płucach, powodujące w niektórych przypadkach niewydolność oddechową lub zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS), które mogą prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie reakcji typu nadwrażliwości, w tym anafilaksję, wysypkę, pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, duszność i obniżenie ciśnienia tętniczego, występujące po pierwszym lub kolejnym podaniu produktu. Ogólnie działania te zgłaszano częściej po dożylnym podaniu produktu. W niektórych przypadkach objawy

pojawiły się po ponownej ekspozycji na produkt, wskazując na związek przyczynowo-skutkowy. Neupogen należy całkowicie odstawić u pacjentów, u których wystąpiła ciężka reakcja alergiczna.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową zgłaszano pojedyncze przypadki przełomu choroby (patrz punkt 4.4). Na podstawie danych z badań klinicznych częstość występowania tego działania niepożądanego została określona jako niezbyt częsta.

U pacjentów z chorobą nowotworową leczonych produktem Neupogen zgłaszano przypadki rzekomej dny moczanowej. Na podstawie danych z badań klinicznych częstość występowania tego działania niepożądanego została określona jako niezbyt częsta.

Mobilizacja PBPC u zdrowych dawców

U zdrowych dawców i u pacjentów, u których zastosowano czynnik wzrostu granulocytów (G-CSF) odnotowano częste, ale zwykle bezobjawowe przypadki powiększenia śledziony oraz niezbyt częste przypadki pęknięcia śledziony (patrz punkt 4.4).

Zgłaszano występowanie działań niepożądanych dotyczących układu oddechowego (krwiopłucie, krwotok płucny, nacieki w płucach, duszność i niedotlenienie) (patrz punkt 4.4).

Niezbyt często obserwowano zaostrzenie reumatoidalnego zapalenia stawów.

U 41% dawców obserwowano leukocytozę ($WBC > 50 \times 10^9/l$), a u 35% dawców po zastosowaniu filgrastymu i wykonaniu leukaferezy obserwowano przemijającą trombocytopenię (płytki krwi $< 100 \times 10^9/l$).

U pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią

Do obserwowanych działań niepożądanych należy powiększenie śledziony, które w niektórych przypadkach może narastać oraz trombocytopenia.

Działania niepożądane prawdopodobnie związane ze stosowaniem produktu Neupogen, obserwowane u mniej niż 2% pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią, obejmowały reakcję w miejscu wstrzyknięcia, ból głowy, powiększenie wątroby, bóle stawów, łysienie, osteoporozę i wysypkę.

Podczas długotrwałego stosowania produktu Neupogen u 2% pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią obserwowano zapalenie naczyń krwionośnych skóry.

U pacjentów z zakażeniem HIV

Powiększenie śledziony w związku ze stosowaniem produktu Neupogen zgłaszano u $< 3\%$ pacjentów. We wszystkich przypadkach powiększenie śledziony miało przebieg łagodny lub umiarkowany; u żadnego z pacjentów nie rozpoznano hipersplenizmu, nie wykonano także splenektomii. Ponieważ powiększenie śledziony często występuje u pacjentów zakażonych HIV, a także w różnym stopniu u większości chorych na AIDS, jego związek z leczeniem produktem Neupogen nie jest pewny.

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 były bóle mięśniowo-szkieletowe. Nie różni się ono od doświadczeń u dorosłych pacjentów.

Dostępne dane są niewystarczające 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 i u młodszych dorosłych pacjentów (> 18 lat) otrzymujących chemioterapię cytotoksyczną. 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. Na podstawie danych z badań klinicznych częstość występowania została określona jako „częsta”.

4.9 Przedawkowanie

Nie ustalono skutków przedawkowania produktu Neupogen. Przerwanie leczenia produktem 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 indukują 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 dziewięciu randomizowanych badań prospektywnych, 8 badań retrospektywnych oraz badania kliniczno-kontrolnego przypadku, nie wykazała wpływu na ryzyko wystąpienia ostrej choroby GvHD, przewlekłej choroby GvHD lub śmiertelności związanej z wczesnym 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	Stopień ciężkości II-IV ostrej choroby GvHD	Przewlekła choroba 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)

^aAnaliza 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)

^bAnaliza obejmuje pacjentów otrzymujących przeszczep szpiku kostnego w tym okresie

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

U zdrowych dawców dawka 10 µg (1 mln j.m.)/kg mc./dobę podawana podskórnie przez 4 do 5 kolejnych dni pozwala u większości dawców na zebranie w trakcie dwóch aferez $\geq 4 \times 10^6$ komórek CD34⁺/kg mc. biorcy.

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

Brak jest danych z badań przedklinicznych, istotnych dla stosujących produkt lekarzy, ponad te, które zostały już zawarte w innych punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie należy rozcieńczać produktu Neupogen roztworami soli.

Rozcieńczony filgrastym może ulegać adsorpcji na szkło lub materiałach plastikowych.

Produktu nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi poza wymienionymi 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 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 2°C-8°C.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.
Przypadkowe narażenie na temperaturę zamrażania nie wpływa na stabilność produktu Neupogen.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułko-strzykawka ze szkła typu I, z zamocowaną igłą, w tekturowym pudełku.
Tekturowe pudełko zawiera 1 ampułko-strzykawkę lub 5 ampułko-strzykawek po 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań produktu Neupogen.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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 µg (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 µg (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 µg (30 mln j.m.) powinna zostać podana z 0,2 ml 20% roztworu ludzkiej albuminy.

Neupogen nie zawiera środków konserwujących. Wobec możliwego ryzyka skażenia mikrobiologicznego, ampułko-strzykawki 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(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 11877

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

Data pierwszego pozwolenia: 26 października 2005

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 sierpnia 2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

25 lipca 2013