

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба №	11528/05.10.05г.
бр. №11/31.08.2004	СММЕТ-В

Кратка характеристика на продукта

NEUPOGEN® Неупоген
Filgrastim

30 MU / 1ml- флакон и 30 MU / 0.5 ml Предварително напълнени
спринцовки

1. Търговско наименование на лекарствения продукт

Neupogen флакон 30 MU/1ml, спринцовка 30 MU / 0.5 ml (0.6 mg / ml)

2. Качествен и количествен състав

Neupogen съдържа filgrastim, [INN: рекомбинантен човешки метионил-гранулоцитен колонии стимулиращ фактор, r-methHuG-CSF, от *E. coli* K 12]

Всеки флакон съдържа 300 µg (30 милиона единици) filgrastim.

Всяка предварително напълнена спринцовка от 0.5 ml за еднократна употреба съдържа 300 µg (30 милиона единици) filgrastim.

Един милион единици filgrastim съдържат 10 µg протеин.

3. Лекарствена форма

Инжекционен разтвор във флакон или в предварително напълнена спринцовка.

4. Клинични данни

4.1.Терапевтични показания

Neupogen е показан за скъсяване продължителността на неутропенията и честотата на фебрилната неутропения у пациенти, третирани със стандартна цитотоксична химиотерапия на злокачествени заболявания (с изключение на хроничната миелоидна левкемия и миелодиспластични синдроми) и за скъсяване продължителността на неутропенията при пациенти, подложени на миелоаблативна терапия, последвана от костно-мозъчна трансплантация с повишен риск за продължителна тежка неутропения.

Безопасността и ефективността на Neupogen са подобни при възрастни и при деца, получаващи цитотоксична химиотерапия.

Neupogen е показан за мобилизиране на периферните кръвни прогениторни клетки (PBPC).



При възрастни и деца, с тежка вродена, циклична или идиопатична неутропения с абсолютен брой на неутрофилите (ANC) под $0.5 \times 10^9/L$ и предистория с тежки или рецидивиращи инфекции, продължителното прилагане на Neupogen е показано, че повишава на броя на неутрофилите и намалява на честотата и продължителността на симптомите, свързани с инфекцията.

Neupogen е показан за лечение на персистираща неутропения (при абсолютен брой на неутрофилите по-малък и или равен на $1.0 \times 10^9/L$) при пациенти с напреднала HIV-инфекция, с цел да се намали риска за бактериални инфекции, когато другите възможности за лечение на неутропенията са неприложими.

4.2. Дозировка и начин на приложение

4.2.1. Стандартна цитотоксична химиотерапия

Препоръчаната доза на Neupogen е $0.5 \text{ MU (} 5\mu\text{g)}/\text{kg}/\text{ден}$. Първата доза Neupogen трябва да се приложи не по-рано от 24 часа след цитотоксичната химиотерапия. Neupogen може да се прилага като ежедневно подкожно инжектиране или като ежедневна интравенозна инфузия, разреден с 5% глюкоза, в продължение на 30 минути (виж по-долу раздел 6.6. за указания за разреждането). В повечето случаи се предпочита подкожния път. Има данни от изследване на еднократно приложена доза, според което интравенозното въвеждане може да скъси продължителността на действие. Клиничното значение на този резултат за многократно приложение не е изяснено. Изборът на път на въвеждане зависи от индивидуалните клинични условия. При рандомизирани клинични изпитвания е използвана доза от $230 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ден}$ (4.0 до $8.4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{ден}$) подкожно.

Ежедневното дозиране на Neupogen трябва да продължава, докато се премине очаквания най-малък брой на неутрофилите и техният брой се възстанови до нормалните граници. След стандартна химиотерапия на солидни тумори, лимфоми и лимфоидна левкемия, се очаква, че продължителността на лечението, за да се изпълнят тези критерии, е до 14 дни. След индукционно или консолидиращо лечение на остра миелоидна левкемия продължителността на третиране трябва 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 типично преходно увеличение на броя на неутрофилите, един-два дни след започване на лечението с Neupogen. За да се получи траен терапевтичен отговор, обаче, лечението с Neupogen не трябва да се прекъсва преди да премине очакваният надир и се възстанови броят на неутрофилите до нормалните граници. Преждевременното прекъсване на лечението с Neupogen, преди времето на очаквания надир на неутрофилите, не се препоръчва.

4.2.2. При пациенти с миелоаблативна терапия, последвана от костно-мозъчна трансплантация

Препоръчаната начална доза на Neupogen е $1.0 \text{ MU (} 10 \mu\text{g)}/\text{kg}/\text{на ден}$, приложена чрез 30-минутна или 24-часова интравенозна инфузия или $1.0 \text{ MU (} 10 \mu\text{g)}/\text{kg}/\text{ден}$ чрез продължителна 24-часова подкожна инфузия. Neupogen



трябва да се разрежда в 20 ml 5% разтвор на глюкоза (виж раздел 6.6 за указания за разреждане).

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

След като се премине надира на неутрофилите, трябва да се титрира дневната доза на Neupogen според броя на неутрофилите, както следва:

Брой на неутрофилите	Адаптиране на дозата на Neupogen
$> 1.0 \times 10^9/L$ през три последователни дни	Намаляване до 0.5 MU/ kg/ден
След това, ако абсолютният брой на неутрофилите $> 1.0 \times 10^9/L$ през три последователни дни	Спира се Neupogen

Ако абсолютният брой на неутрофилите намалее до $< 1.0 \times 10^9/L$ по време на лечението, дозата на Neupogen трябва да се повиши отново съгласно горната схема

Абсолютен брой на неутрофилите (ANC).

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

Препоръчаната доза Neupogen при мобилизиране на периферните кръвни прогениторни клетки при монотерапия е 1.0 MU (10 µg)/kg/ден чрез 24-часова продължителна подкожна инфузия или като еднократна подкожна инжекция, за 5 до 7 последователни дни. За инфузиите Neupogen трябва да се разрежда в 20 ml 5%- ов разтвор на глюкоза (виж раздел 6.6. за указанията за разреждания). Определянето на времето на левкоферезата : една или две левкоферези на петия и на шестия ден обикновено са достатъчни. При други обстоятелства може да са необходими допълнителни левкоферези. Дозата на Neupogen трябва да се поддържа до последната левкофереза.

Препоръчаната доза на Neupogen за мобилизиране на периферните кръвни прогениторни клетки след миелосупресивна химиотерапия е 0.5 MU (5 µg) /kg/ на ден, приложена чрез еднократно дневно подкожно инжектиране от първия ден след завършване на химиотерапията до преминаване на очаквания надир на неутрофилите и се възстановяване на броят на неутрофилите до нормалните граници. Левкоферезата трябва да се извършва през периода, когато абсолютният брой на неутрофилите се увеличи от $< 0.5 \times 10^9/L$ до $> 5.0 \times 10^9/L$. При пациенти, които не са подложени на интензивна химиотерапия, една



левкофереза често е достатъчна. При други обстоятелства се препоръчват допълнителни левкоферези.

4.2.4. За мобилизиране на периферните кръвни прогениторни клетки (PBPCs) при нормални донори преди алогенна трансплантация на периферни кръвни прогениторни клетки

За мобилизиране на периферните кръвни прогениторни клетки при нормални донори Neupogen трябва да се прилага по 1,0 MU- 10 µg / kg / ден подкожно, за 4 до 5 последователни дни. Левкоферезата трябва да започне на петия ден и да продължава до шестия ден, ако трябва да се съберат около 4×10^6 CD34⁺ клетки / kg тегло на реципиента.

Безопасността и ефективността на Neupogen не е установена при нормални донори под 16 или над 60 години.

4.2.5. Тежка хронична неутропения

Вродена неутропения: препоръчаната начална доза е 1.2 MU (12 µg) / kg / на ден, подкожно като еднократна доза или разделени дози. Идиопатична или циклична неутропения: препоръчаната начална доза е 0.5 MU/kg/ ден като еднократна доза или разделени дози.

Адаптиране на дозата: Neupogen трябва да се прилага ежедневно чрез подкожно инжектиране, докато броят на неутрофилите достигне и може да се поддържа над 1.5×10^9 / L. Когато се постигне този отговор, трябва да се определи минималната ефективна доза за поддържане на това равнище. Продължително ежедневно прилагане е необходимо, за да се поддържа адекватен брой на неутрофилите. След една до две седмици лечение, началната доза може да се удвои или да се намали наполовина, в зависимост от отговора на пациента. След това дозата може да се адаптира индивидуално на всеки 1 до 2 седмици, за да се поддържа среден брой на неутрофилите между 1.5×10^9 / L и 10×10^9 / L. При пациенти с тежки инфекции може да се обсъди по-бърза схема за повишаване на дозата. При клинични изпитвания 97% от пациентите, които са отговорили на лечението, са показали пълен отговор при дози < 24 µg / kg / ден. Безопасността на Neupogen, приложен продължително време в дози над 24 µg / kg / на ден при пациенти с тежка хронична неутропения, не е установена.

4.2.6. Други данни

Терапията с Neupogen трябва да се прилага съвместно с онкологичен център, с опит в лечението с гранулоцитен колонистимулиращ фактор и хематология, и притежава необходимото оборудване. Процедурите на мобилизация и афереза трябва да се извършват в сътрудничество с Център по онко-хематология с достатъчен опит в тази област и където може да се прави правилно мониториране на периферните кръвни прогениторни клетки.

Клиничните изпитвания с Neupogen са включвали малък брой хора в напреднала възраст, а специални проучвания при тази група не са извършвани и поради това не може да се направят специфични препоръки за дозиране.



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

65% от пациентите с тежка хронична неутропения в клиничното изпитване били под 18-годишна възраст. Ефективността на лечението при тази възрастова група е била известна и тя включвала повечето пациенти с вродена неутропения. Няма разлика в профилите на безопасност при деца, лекувани за тежка хронична неутропения.

Данните от клиничните изпитвания в педиатрията показват, че безопасността и ефективността на Neupogen са сходни при възрастни и при деца, подложени на цитотоксична химиотерапия.

Препоръките за дозировката в педиатрията са същите, както при възрастни, подложени на миелосупресивна цитотоксична химиотерапия.

4.2.7. При пациенти с HIV инфекция

Преодоляване на неутропенията

Препоръчаната начална доза на Neupogen е 0.1 MU (1 µg) / kg / на ден, прилагана като ежедневна подкожна инжекция, с постепенно покачване на дозата до максимум от 0.4 MU (4 µg) /kg/ на ден, докато се постигне нормален брой на неутрофилите (абсолютен брой на неутрофилите $> 2.0 \times 10^9 / L$). При клиничните изпитвания над 90% от пациентите са отговорили на тези дози, постигайки преодоляване на неутропенията средно за два дни.

При малък брой пациенти ($< 10\%$) са необходими дози до 1.0 MU (10µg)/kg/ на ден, за да се постигне преодоляване на неутропенията.

Поддържане нормален брой неутрофили

След като е постигнато преодоляване на неутропенията, трябва да се определи минималната ефективна доза за поддържане нормалния брой на неутрофилите. Препоръчва се адаптиране на началната доза до дневна доза от 30 MU (300 µg) /kg на ден, инжектирана подкожно. Въз основа на определяне на абсолютния брой на неутрофили при пациента е възможно да се окаже, че е необходимо и по-нататъшно адаптиране на дозата за поддържане брой на неутрофилите над $2.0 \times 10^9 / L$. При клинични изпитвания е било необходимо дозиране от 30 MU (300 µg) / kg ден от първия до седмия ден на седмицата, за да се поддържа абсолютен брой на неутрофилите над $2.0 \times 10^9 / L$, със средна честота на дозиране от три дни седмично. За поддържане на абсолютен брой на неутрофилите над $2.0 \times 10^9 / L$ е възможно да се наложи продължително прилагане.

4.3. Противопоказания

Neupogen не трябва да се прилага при пациенти с известна свръхчувствителност към filgrastim или към някои от помощните съставки. Neupogen не трябва да се



използва за повишаване на дозата на цитотоксичната химиотерапия над стандартните режими за дозиране.

Neupogen не трябва да се прилага при пациенти с тежка вродена неутропения (синдром на Kostman) с цитогенетична патология (виж също “Предпазни мерки” Раздел 4.4).

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Злокачествен растеж на клетките

Гранулоцитният колонистимулиращ фактор може да усилва растежа на миелоидни клетки *in vitro* и подобни ефекти може да се наблюдават и при някои немиелоидни клетки *in vitro*.

Безопасността и ефективността на Neupogen, приложен при пациенти с миелодиспластичен синдром или хронична миелогенна левкемия не са изследвани. Neupogen не е показан за прилагане при тези заболявания. Специално внимание трябва да се отдели за отдиференциране на бластна трансформация при хронична миелогенна левкемия от острата миелоидна левкемия.

С оглед на данните за ограничена безопасност и ефективност при пациенти с вторична остра миелоидна левкемия, Neupogen трябва да се прилага с повишено внимание.

Безопасността и ефективността на Neupogen при новооткрити пациенти с остра миелоидна левкемия под 55-годишна възраст с благоприятна цитогенетика – t(8;21), t(15;17) и inv(16), не са установени.

Други специални предпазни мерки

При пациенти с предхождащи остеопоротични костни заболявания, при които се прилага продължително лечение с Neupogen – над 6 месеца, може да е показано мониториране на костната плътност.

Изследванията на Neupogen при пациенти с тежко увреждане на бъбречната или чернодробна функция са показали, че фармакокинетичния и фармакодинамичния профили са подобни на тези при здрави хора. В такива случаи не се налага адаптиране на дозата.

Появата на белодробни симптоми като кашлица, повишена температура и задух, в съчетание с радиологични белези за белодробни инфилтрати и влошаване на белодробната функция, могат да бъдат предварителни признаци на синдрома на белодробен дистрес у възрастни (ARDS). Neupogen трябва да се спре и да се приложи подходящо лечение.

4.4.1. Специални предупреждения при онкологично болни



Левкоцитоза

Брой на левкоцитите от $100 \times 10^9 / L$ или по-големи, са наблюдавани при по-малко от 5% от пациентите, получавали Neurogen в дози над $0.3 \text{ MU} / \text{kg} / \text{ден}$ ($3 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{ден}$). Не са описани **нежелани реакции**, пряко свързани с тази степен на левкоцитоза. Въпреки това поради потенциалния риск, свързан с тежка левкоцитоза, трябва да се прави редовно броене на левкоцитите по време на лечение с Neurogen. Ако броят на левкоцитите надвиши $50 \times 10^9 / L$ след очаквания надир, веднага трябва да се спре Neurogen. Обаче, при прилагане на Neurogen за мобилизиране на периферните кръвни прогениторни клетки, Neurogen трябва да се спре или дозата да се намали, ако броят на левкоцитите надхвърли $70 \times 10^9 / L$.

Рискове, свързани с повишени дози на химиотерапия

Специална предпазливост е необходима при лечение на пациенти с високи дози химиотерапия, защото подобряването на крайния противотуморен ефект не е доказано, а интензифицираните дози на химиотерапевтичните лекарства може да доведат до засилване на токсичността, включително и на сърдечните, белодробните, неврологичните и дерматологичните реакции (моля, вижте информацията за предписване на използваните специфични химиотерапевтични лекарства).

Лечението само с Neurogen не повлиява тромбоцитопенията и анемията, причинени от миелосупресивна химиотерапия. Поради възможността за получаване на химиотерапия в по-високи дози (напр. целите дози по предписаната схема), при пациентът може да повиши риска от тромбоцитопения и анемия. Препоръчва се редовно проследяване на броя на тромбоцитите и на хематокрита. Специално внимание трябва да се обръща при самостоятелно или в комбинирано лечение с химиотерапевтични препарати, за които е известно, че причиняват тежка тромбоцитопения.

Употребата на Neurogen за мобилизиране на периферните кръвни прогениторни клетки показва понижаване на смъртността и продължителността вследствие на миелосупресивна и миелоаблативна химиотерапия.

Други специални предупреждения

Ефектите на Neurogen при пациенти със съществено намалени миелоидни прогениторни клетки не са изследвани. За да прояви своя увеличаващ броя на неутрофилите ефект, първоначално Neurogen действа върху предшествениците на неутрофилите. Поради това при пациенти с понижен брой на предшественици на неутрофилите, отговорът може да е отслабен (както и при пациенти, третирани с интензивна радиотерапия или химиотерапия или такива, при които туморът е инфилтрирал костния мозък).

Ефектът на Neurogen върху реакцията на трансплантанта срещу реципиента не е установена.



Известни случаи с наследствена непоносимост към фруктоза. Neupogen съдържа като помощна съставка сорбитол в концентрация 50 mg/ml. Малко вероятно е вследствие лечение само с Neupogen да се влее достатъчно сорбитол, за предизвикване на клинично значима токсичност у засегнатите индивиди. Въпреки това се препоръчва предпазливост при случаи с наследствена непоносимост към фруктоза.

4. 4. 2. Специални предупреждения при пациенти, подложени на мобилизиране на периферните кръвни прогениторни клетки

Мобилизиране

Няма проспективни рандомизирани сравнения на двата препоръчани метода за мобилизиране (само с Neupogen или в комбинация с миелосупресивна химиотерапия), при една и съща популация от пациенти. Степента на вариации между индивидуалните пациенти и между лабораторните методи за определяне на CD34⁺, показва че директното сравнение между различни клинични изпитвания е трудно. Поради това е трудно да се препоръча оптимален метод. Изборът на метод за мобилизиране трябва да се разглежда във връзка с общите цели на лечението при всеки индивидуален пациент.

Предварително третиране с цитотоксични лекарства

Пациенти, които са били подложени предварително на много интензивна миелосупресивна терапия, може да не покажат достатъчно мобилизиране на периферните кръвни прогениторни клетки, за да се получи препоръчания минимален добив ($> 2.0 \times 10^6$ CD34⁺ клетки/kg) или ускоряване на възстановяването на тромбоцитите в същата степен. Някои цитотоксични лекарства проявяват токсичност върху хемопоетичните прогениторни клетки и могат да повлияят неблагоприятно мобилизирането на прогениторни клетки. Лекарства като melphalan, carmustine (BCNU) и carboplatin, заедно с Neupogen, когато се прилагат за продължителни периоди преди опитите за мобилизиране на прогениторните клетки, може да намалят добива от прогениторни клетки. Прилагането на melphalan, carboplatin или BCNU, заедно с Neupogen, обаче, е показало ефективност за мобилизиране на прогениторните клетки. Препоръчва се процедурата за мобилизиране на стволовите клетки да се планира рано в курса на лечение на пациента, когато се предвижда трансплантация на периферни кръвни прогениторни клетки. Особено внимание изисква броят на мобилизираните прогениторни клетки при такива пациенти, преди прилагането на химиотерапия във високи дози. Ако добивът е неадекватен при определянето му чрез посочените критерии, трябва да се обсъждат алтернативни форми за лечение, които не изискват подкрепа с прогениторни клетки.

Оценка на добива на прогениторни клетки

При оценката на броя на прогениторните клетки, събрани при пациенти лекувани с Neupogen, особено внимание трябва да се отдели на метода за количественото им определяне. Резултатите от анализа на броя на клетките



CD34⁺ с помощта на поточна цитометрия, варира в зависимост от точността на използваната методика и препоръките, основаващи се на изследвания в други лаборатории трябва да се интерпретират предпазливо.

Статистическият анализ на зависимостта между броя на реинфузираните клетки CD34⁺ и скоростта на възстановяване на тромбоцитите след високодозова химиотерапия показва сложна, но постоянна зависимост.

Препоръката за минимален добив от повече от 2.0×10^6 клетки CD34⁺ / kg се основава на публикуван опит, който е дал резултат с адекватно хематологично възстановяване. Добивите над посочения по всяка вероятност корелират с по-бързо възстановяване, а по-малките добиви – с по-бавно възстановяване.

4.4.3. Специални предупреждения при здрави донори, подложени на мобилизиране на периферните кръвни прогениторни клетки

Мобилизирането на периферните кръвни прогениторни клетки не дава пряка клинична полза за здравите донори и заслужава да се разглежда само за целите на алогенната трансплантация на стволови клетки.

Мобилизиране на периферните кръвни прогениторни клетки трябва да се обсъжда само при донори, които отговарят на нормалните приемливи клинични и лабораторни критерии за даряване на стволови клетки, с отделяне на специално внимание на хематологичните стойности и инфекциозно заболяване. Безопасността и ефективността на Neupogen не е изследвана при здрави донори под 16 години и над 60 години.

Neupogen не се препоръчва за прилагане при бременни и кърмещи жени.

Преходна тромбоцитопения (тромбоцити под $100 \times 10^9/L$) след прилагане на filgrastim и левкофереза, се наблюдават при 35% от изследваните индивиди. Между тях има две съобщения за брой тромбоцити под $50 \times 10^9/L$, свързан с левкоферезата.

Ако са необходими повече от една левкоферези, трябва да се обърне особено внимание на донорите с тромбоцити над $100 \times 10^9/L$ преди левкоферезата. Общо взето, афереза не трябва да се прави, ако тромбоцитите са под $75 \times 10^9/L$.

Левкофереза не трябва да се прави на донори, които са на антикоагуланти или имат известни нарушения в хемостазата.

Neupogen трябва да се спре или дозата му да се намали, ако броят на левкоцитите нарасне над $70 \times 10^9/L$.

Донори, които получават G-CSF за мобилизиране на периферните кръвни прогениторни клетки, трябва да се наблюдават, докато хематологичните показатели се върнат в нормата.



Дългосрочното проследяване за безопасност на донорите продължава до момента. Няма описани данни за патологична хемопоеза у здрави донори за период до 4 години. Въпреки това, рискът за стимулиране на злокачествен миелоиден клон не може да се изключи. Препоръчва се центърът по афереза да извършва системно картотекиране и проследяване на донорите на стволови клетки, за да се осигури проследяване на тяхната дългосрочна безопасност.

Има изолирани случаи на разкъсване на слезката у здрави донори след прилагане на гранулоцитни колонии стимулиращи фактори (G-CSF). Поради това трябва да се проследява внимателно размера на слезката (чрез клинично изследване, ултразвук). Трябва да се мисли за диагноза руптура на слезката при донори, описващи болка в лявата горна част на корема или в рамото.

Специални предупреждения за реципиенти на алогенни периферни кръвни прогениторни клетки, мобилизирани с Neupogen

Съвременните резултати показват, че имунологичните взаимодействия между алогенния трансплантат на периферни кръвни прогениторни клетки и реципиента може да бъде свързан с повишен риск за остро или хронично заболяване "трансплантат срещу реципиент" (GvHD), с сравнение с костно-мозъчната трансплантация.

4.4.4. Специални предупреждения при пациенти с тежка хронична неутропения (SCN)

Брой на кръвните клетки

Броят на тромбоцитите трябва да се наблюдава редовно, особено през първите няколко седмици на лечението с Neupogen. Необходимо е да се обсъди интермитентно прекъсване или намаляване на дозата на Neupogen при пациенти, при които се развие тромбоцитопения, т.е. тромбоцитите са трайно под $100,000/\text{mm}^3$.

Също се наблюдават и други промени в кръвните клетки, включващи анемия и преходно повишение на миелоидните прогенитори, което изисква внимателно мониториране на броя на клетките.

Трансформация в левкемия или миелодиспластичен синдром

Специално внимание изисква диагнозата при тежки хронични неутропении, за да се диференцират от други хематологични заболявания, като апластична анемия, миелодисплазия и миелоидна левкемия. Пълно броене на кръвните клетки, включващо и тромбоцитите, както и диференциална кръвна картина, оценка на морфологията на костния мозък и на кариотипа трябва да се направят преди лечението.

При клиничните изпитвания на Neupogen при пациенти с тежка хронична неутропения е установена ниска честота (приблизително 3%) на миелодиспластични синдроми (MDS) или левкемия. Това наблюдение е било направено само при болни с вродена неутропения. Миелодиспластичният



синдром и левкемиите са естествени усложнения на заболяването и връзката им с лечението с Neupogen е несигурна. Една част от около 12% от пациентите, които са имали нормални цитогенетични характеристики в началото, след това се е оказало, че имат патологични отклонения, включващи монозомия 7, при повторното рутинно изследване. Ако пациентите с тежка хронична неутропения развият патологични цитогенетични характеристики, трябва много внимателно да се обсъдят рисковете и ползите от продължаващо лечение с Neupogen. Neupogen трябва да се спре, ако се прояви миелодиспластичен синдром или левкемия. Засега не е изяснено дали продължителното третиране на пациентите с тежка хронична неутропения може да доведе пациентите до предразположение към патологични цитогенетични характеристики, миелодиспластичен синдром или трансформация в левкемия. Препоръчва се да се правят морфологични и цитогенетични изследвания на костния мозък на пациентите през равни интервали от време (всеки 12 месеца).

Други специални предупреждения

Трябва да се изключват случаите с преходна неутропения, като тези при вирусни инфекции.

Увеличението на слезката е директен ефект от лечението с Neupogen. При 31% от пациентите в клиничните изпитвания е документирана палпираща се спленомегалия. Увеличението на обема, измерен радиографично, се наблюдава рано през време на лечението с Neupogen и има тенденция към плато. Намаленията на дозите забавят или спират прогресията на спленомегалията, но при 3% от пациентите се е наложило да се направи спленектомия. Размерите на слезката трябва да се определят редовно. Палпацията на корема обикновено е достатъчна за да се открие патологично увеличение на обема на слезката.

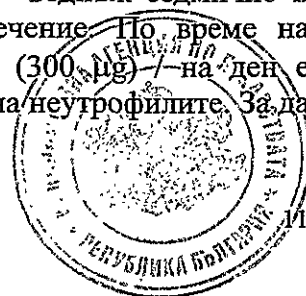
При малък брой от пациентите се появява хематурия и протеинурия. За да се наблюдава това явление трябва да се изследва редовно урината.

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

4.4.5. Специални предупреждения при пациенти с HIV инфекция

Брое на кръвните клетки

Абсолютният брой на неутрофилите (ANC) трябва да се проследява внимателно, особено през първите няколко седмици от лечението с Neupogen. Някои пациенти може да отговорят на началната доза Neupogen с много бързо и значително увеличение на броя на неутрофилите. Препоръчва се да се определя абсолютният брой на неутрофилите всеки ден през първите 2-3 дни от прилагането на Neupogen. След това този брой трябва да се определя най-малко два пъти седмично през първите две седмици, а после – веднъж седмично и веднъж през седмица през време на поддържащото лечение. По време на интермитентното третиране с Neupogen в доза 30 MU (300 µg) /на ден е възможно да има големи флуктуации в абсолютния брой на неутрофилите. За да



се определи абсолютния брой на неутрофилите по време на лечението или техният надир у пациентите, се препоръчва да се вземат кръвни проби за определяне на абсолютния брой на неутрофилите непосредствено преди всяка промяна в дозирането на Neupogen.

Риск, свързан с повишени дози на миелосупресивните лекарства

Лечението само с Neupogen не премахва тромбоцитопенията и анемията, предизвикани от миелосупресивни лекарства. Поради възможността да получи по-високи дози или по-голям брой от тези лекарства при терапията с Neupogen, пациентът може да бъде изложен на по-висок риск за развитие на тромбоцитопения и анемия. Препоръчва се редовно проследяване на бройките на кръвните клетки (виж по-горе).

Инфекции и онкозаболявания, причиняващи миелосупресия

Неутропенията може да се дължи на опортюнистични инфекции като комплекса на *Mycobacterium avium* или онкозаболявания като лимфом, които инфилтрират костния мозък. При пациенти с известни инфекции или онкозаболявания, които инфилтрират костния мозък, се обсъжда подходяща терапия за основното заболяване, към прилагането на Neupogen за лечение на неутропенията. Ефектите на Neupogen върху неутропенията, причинена от инфекция или онкозаболяване, инфилтриращи костния мозък, не са проучвани.

4.4.6. Специални предупреждения при сърповидноклетъчно заболяване

Публикациите в литературата съобщават, че високите бройки на левкоцитите са неблагоприятни прогностични фактори при пациенти със сърповидноклетъчно заболяване. Поради това клиницистите трябва да бъдат с повишено внимание, когато прилагат Neupogen на пациенти със сърповидноклетъчно заболяване, да установят грижливо проследяване на необходимите клинични параметри и на лабораторния статус и да внимават за възможна асоциация на Neupogen със спленомегалия и вазооклузивна криза.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Безопасността и ефективността на Neupogen, въведен на същия ден, както и миелосупресивната цитотоксична химиотерапия, не са окончателно установени. Поради чувствителността на бързо делящите се миелоидни клетки към миелосупресивната цитотоксична химиотерапия, не се препоръчва прилагане на Neupogen в периода от 24 часа преди и 24 часа след химиотерапията. Предварителни данни от малък брой пациенти, третирани едновременно с Neupogen и 5-Fluorouracil показват, че може да се усили степента на неутропения.



Възможните взаимодействия с други хемопоеитични растежни фактори и цитокини не са изследвани в клинични изпитвания.

Тъй като литият стимулира освобождаването на неутрофилите, има вероятност литият да потенцира ефекта на Neupogen. Такова взаимодействие официално не е изследвано и няма доказателства, че то може да бъде вредно.

4.6. Бременност и лактация

Безвредността на Neupogen не е изследвана при бременни жени. Има съобщения в литературата, че е демонстрирано преминаване на filgrastim през плацентата на бременни жени. При изследвания върху плъхове и зайци не са получени данни за тератогенност. Наблюдавана е повишена честота на загуба на плода у зайци, без малформации. При бременност трябва да се прецени добре възможния риск за плода от употребата на Neupogen срещу очаквания терапевтичен ефект.

Не е известно дали Neupogen се екскретира с човешкото мляко. Neupogen не се препоръчва за употреба при кърмещи жени.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и употреба на машини

Не са наблюдавани ефекти върху способността за шофиране и употреба на машини.

4.8. Нежелани реакции

4.8.1 При онкоболни

При клиничните изпитвания най-честите нежелани реакции, свързани с Neupogen в препоръчаната доза, са лека или умерена скелетно-мускулна болка, която се явява при 10% и тежка скелетно-мускулна болка - при 3% от пациентите. Скелетно-мускулната болка обикновено се контролира със стандартните аналгетици. По-редките нежелани реакции включват нарушения в уринирането, предимно лека или умерена дизурия.

При рандомизирани, контролирани с плацебо клинични изпитвания Neupogen не повишава честотата на нежеланите ефекти, свързани с цитотоксична химиотерапия. Нежелани реакции, описани с еднаква честота при пациенти, третирани с Neupogen/химиотерапия и с плацебо/химиотерапия, включват гадене и повръщане, алопеция, диария, умора, анорексия, мукозит, главоболие, кашлица, кожен обрив, болка в гърдния кош, обща слабост, сухота в гърлото, констипация и неуточнена болка.

Явява се обратимо, дозозависимо и обикновено леко или умерено повишение на лактат дехидрогеназата, алкалната фосфатаза, серумната пикочна киселина и гама-глутамил трансептидазата, при третиране с препоръчаната доза Neupogen, при съответно около 50%, 35%, 25% и 10% от пациентите.



Преходно понижаване на кръвното налягане, което не изисква клинично лечение, се описва понякога.

Описани са съдови нарушения, включващи вено-оклузивно заболяване и нарушения в обема на течността, при отделни пациенти, подложени на високодозова химиотерапия, последвана от автоложна трансплантация на костен мозък. Не е установена причина връзка с Neupogen.

При пациенти, третирани с Neupogen, са описани много редки явления на кожен васкулит. Механизмът на васкулита у пациенти, приемащи Neupogen, е неизвестен.

Рядко е описвана проява на синдрома на Sweet (остра фебрилна дерматоза). Тъй като значителен процент от тези пациенти страдат от левкемия, която е известно, че може да е свързана със синдром на Sweet, не е установена причинна връзка с Neupogen.

При индивидуални случаи е наблюдавано изостряне на ревматоиден артрит.

Белодробни инфилтрати с резултат дихателна недостатъчност или дихателен дистрес синдром (ARDS), които може да бъдат фатални, са описани в отделни случаи.

В редки случаи са докладвани симптоми, подсказващи реакции от алергичен тип, като приблизително половината от тях са свързани с началната доза. Почести са докладите след интравенозно въвеждане. При някои случаи повторното въвеждане има за резултат нова поява на симптомите.

4.8.2. При мобилизиране на периферни кръвни прогениторни клетки у нормални донори

Най-често описваният нежелан ефект е леката до умерена, преходна скелетно-мускулна болка. Левкоцитоза (брой на левкоцитите $> 50 \times 10^9/L$) е наблюдавана при 41% от донорите, а преходна тромбоцитопения (тромбоцити $< 100 \times 10^9 / L$) след filgrastim и левкофереза – при 35% от донорите.

Преходни незначителни повишения на алкалната фосфатаза, лактат дехидрогеназата, SGOT и пикочната киселина, са описани при нормални донори, получаващи filgrastim. Те са без клинични последствия.

Много рядко е наблюдавано изостряне на артритни симптоми.

Симптоми, подсказващи тежки алергични реакции, са описвани много рядко.

Докладвани са главоболия, за които се предполага, че са свързани с filgrastim.

Има изолирани случаи на разкъсване на слезката при нормални донори, получаващи G-CSF (виж Раздел 4.4).



4.8.3. При пациенти с тежка хронична неутропения (SCN)

Описани са нежелани реакции, свързани с терапия с Neupogen, при пациенти с тежка хронична неутропения, честотата на някои от които има тенденция да намалява с времето.

Най-честите нежелани реакции, свързани с Neupogen, са костната болка и общата скелетно-мускулна болка.

Други наблюдавани нежелани реакции включват спленомегалията, която може да бъде прогресираща при малък брой случаи и тромбоцитопенията. Главоболие и диария са докладвани скоро след започване на терапията с Neupogen, типични при по-малко от 10% от пациентите. Анемия и епистаксис са описани с подобна честота, но само след продължително въвеждане.

Преходни повишения без клинични симптоми са наблюдавани в серумната пикочна киселина, лактат дехидрогенадата и алкалната фосфатаза. Наблюдавани са също преходни умерени понижения на кръвната захар не на гладно.

Нежелани реакции които е възможно да са свързани с терапията с Neupogen, явяващи се типично при по-малко от 2% от пациентите с тежка хронична неутропения, са реакцията на мястото на инжектиране, главоболието, хепатомегалията, артралгията, алоpeciaта, остеопорозата и обрива. По време на продължително прилагане е описан кожен васкулит при 2% от пациентите с тежка хронична неутропения. Много редки са случаите с протеинурия/хематурия.

4.8.4. При пациенти с HIV

При клинични изпитвания единствените нежелани реакции, за които се счита, че са сигурно свързани с прилагане на Neupogen, са скелетно-мускулната болка, предимно лека до умерена костна болка и миалгия. Честотата на тези явления е подобна на тази при онкоболни.

Спленомегалия е описана като свързана с терапия с Neupogen при по-малко от 3% от пациентите. При всички случаи тя е лека до умерена при физикално изследване, а клиничното ѝ протичане е доброкачествено. Няма пациенти с диагноза хиперспленизъм, нито пациенти, подложени на спленектомия. Тъй като увеличението на слезката е типична находка при пациенти с HIV инфекция, връзката с Neupogen не е изяснена.

4.9. Предозиране

Не са изследвани ефектите на предозиране на Neupogen. Спирането на терапията с Neupogen обикновено води до намаление с 50% на циркулиращите неутрофили в следващите 1 – 2 дни, с връщане към нормалните равнища за 1 до 7 дни.

5. Фармакологични данни



5.1. Фармакодинамични свойства

Човешкият G-CSF представлява гликопептид, който регулира продукцията и освобождаването на функционални неутрофили от костния мозък. Neupogen, съдържащ r-MetHuG-CSF (filgrastim), предизвиква подчертано увеличение на броя на неутрофилите в периферната кръв за 24 часа, с незначително увеличение на моноцитите. При някои пациенти с тежка хронична неутропения filgrastim може също да предизвика незначително увеличение на броя на циркулиращите еозинофили и базофили в сравнение с изходното ниво. Някои от тези пациенти може да са имали еозинофилия и базофилия още преди лечението. Увеличенията на броя на неутрофилите са дозозависими в препоръчаните дози. Неутрофилите, които са произведени в отговор на filgrastim, показват нормална или усилена функция, което се доказва чрез тестовете за хемотаксис и фагоцитна функция. След завършване на терапията с filgrastim броят на циркулиращите неутрофили намалява с 50% в продължение на 1 – 2 дни и достига нормалните равнища в продължение на 1 – 7 дни.

Прилагането на filgrastim при пациенти, подложени на цитотоксична химиотерапия, води до значително понижение на честотата, тежестта и продължителността на неутропенията и на фебрилната неутропения. Лечението с filgrastim значително скъсява продължителността на фебрилната неутропения, на употребата на антибиотици и хоспитализацията след индукционна химиотерапия на остра миелогенна левкемия или миелоаблативна терапия, последвана от трансплантация на костен мозък. Честотата на фебрилитета и на документираните инфекции не се намалява и при двете състояния. Продължителността на фебрилитета не се намалява при пациенти, подложени на миелоаблативна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация.

Прилагането на filgrastim, самостоятелно или след химиотерапия, мобилизира хемопоезичните прогениторни клетки в периферната кръв. Тези автоложни периферни кръвни прогениторни клетки (РВРС) може да се съберат и да се инфузират след високодозова цитотоксична терапия или на мястото, от което са взети или като допълнение към костномозъчната трансплантация. Инфузията на периферни кръвни прогениторни клетки ускорява възстановяването на хемопоезата, чрез намаляване на продължителността на риска за хеморагични усложнения и на необходимостта от трансфузии на тромбоцити.

Реципиентите на алогенни периферни кръвни прогениторни клетки, мобилизирани с Neupogen, значително по-бързо постигат хематологично възстановяване, което води до значително скъсяване на времето до самостоятелното възстановяване на тромбоцитите, в сравнение с алогенната костномозъчна трансплантация.

Приложение на filgrastim за мобилизиране на периферните кръвни прогениторни клетки у нормални донори преди алогенна трансплантация на периферни кръвни прогениторни клетки



При нормални донори дозата от 10µg /kg/ на ден, приложена подкожно през 4 до 5 последователни дни, позволява да се съберат повече от 4×10^6 CD34⁺ клетки / kg телесно тегло на реципиента, при повечето донори след две левкофери.

Приложението на filgrastim при пациенти, деца или възрастни, с тежка хронична неутропения (тежка вродена, циклична или идиопатична неутропения), предизвиква значително увеличение на абсолютния брой на неутрофилите в периферната кръв и намаляване на инфекциите и свързаните с тях реакции.

Приложението на **filgrastim** при пациенти с HIV инфекция поддържа нормалния брой на неутрофилите, което позволява дозирането по схемата на антивирусното и/или миелосупресивно лекарство. Няма данни, че при пациентите с HIV инфекция, третирани с filgrastim, настъпва усилена репликация на HIV.

Така, както и другите хемопоеични растежни фактори, G-CSF е показал *in vitro* стимулиращ ефект върху човешки ендотелни клетки.

5.2. Фармакокинетични свойства

Установено е, че клирънсът на filgrastim след подкожно или след интравенозно въвеждане, следва фармакокинетика от първи ред. Времето на серумното полу-елиминиране на filgrastim е около 3.5 часа, със скорост на клирънса приблизително 0.6 ml/min/kg. Продължителната инфузия на Neupogen за период до 28 дни, при пациенти, които се възстановяват от автоложна костномозъчна трансплантация, не води до кумулиране на лекарството и показва сравнимо време на полу-елиминиране. Между дозата и серумната концентрация на filgrastim има положителна линейна зависимост, независимо дали приложението е подкожно или интравенозно. След подкожно приложение на препоръчаните дози серумните концентрации се поддържат над 10 ng/ml за 8 до 16 часа. Обемът на разпределение в тялото е приблизително 150 ml/ kg.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Няма други предклинични данни за безопасност, които са от значение за предписващия лекар, освен вече включените в другите раздели на кратката на характеристика на продукта.

6. Фармацевтични данни

6.3.Списък на помощните съставки

Sodium acetate, sorbitol, polysorbate 80, water for injection

Sodium acetate се получава чрез титриране на ледена оцетна киселина с натриев хидроксид.

6.4.Несъвместимости

Neupogen не трябва да се разрежда с разтвори на соли.



6.5.Срок на годност

Срок на годност на лекарствения продукт: 2 години.

Химическата и физическа стабилност при употреба на разредения разтвор за инфузия е установена на 24 часа при 2⁰ до 8⁰ С. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето на съхранение и условията преди използването, които обикновено са не повече от 24 часа при 2 до 8⁰ С, са отговорност на потребителя, освен ако разреждането се прави в контролирани и валидирани асептични условия.

6.4. Специални предупреждения за съхранение

Да се съхранява при 2⁰ до 8⁰ С.

Разреденият разтвор на Neupogen трябва да се съхранява при 2 до 8⁰С.

Случайно излагане на замразяващи температури не повлиява неблагоприятно стабилността на Neupogen.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Neupogen® (0.600 mg/ml) се доставя в тип I стъклени предварително напълнени спринцовки и във флакони

Големина на опаковките

Neupogen® 30 MU (0.60 mg/ml): 1 x 0.5 ml и 5 x 0.5 ml и 5x 1 ml.

6.6. Указания за употреба, манипулиране и унищожаване

Ако е необходимо, Neupogen може да се разрежда с 5% глюкоза.

Разреденият filgrastim може да се абсорбира от стъкло или пластмаси. Разреждане до крайна концентрация по-малка от 0.2 MU (2 µg) / ml не се препоръчва.

За пациенти, лекувани с filgrastim, разреден до концентрации по-ниски от 1.5 MU (15µg)/ml, трябва да се добави човешки серумен албумин до крайна концентрация 2 mg/ml.

Пример: В краен обем за инжектиране от 20 ml, общите дози filgrastim под 30 MU (300µg) трябва да се въвеждат с добавени 0.2 ml от 20% разтвор на човешки албумин Ph.Eur.

Neupogen не съдържа консерванти. Поради възможния риск за микробна контаминтация, флаконите и спринцовките с Neupogen са само за еднократна употреба. Останалия разтвор трябва да се изхвърля след изтегляне на дозата.



Когато се разрежда с 5% разтвор на глюкоза Neurogen е съвместим със стъкло и различни пластмаси, включително PVC, полиолефин (кополимер на полипропилен с полиетилен) и с полипропилен.

7. Притежател на разрешението за употреба

Рош България ЕООД, ул. "Бяло поле" 16, 1618 София, България

**8. Номер в общественния регистър на лекарствените продукти-
20011239**

**9. Дата на първото разрешение за употреба / подновяване на
разрешението**

19.12.2001

10. Дата на ревизия на текста

Май 2005 г.

