

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Neupogen 480 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi filgrastim

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 48 milijonov enot (480 mikrogramov ( $\mu\text{g}$ )) filgrastima v 0,5 ml (0,96 mg/ml).

Filgrastim (rekombinantni humani metionil granulocitne kolonije spodbujajoči faktor) je pridobljen s tehnologijo r-DNA v *E. coli* (K12).

Pomožna snov z znanim učinkom:

En mililiter raztopine vsebuje 0,0015 do 0,0023 mmol ali 0,035 do 0,052 mg natrija in 50 mg sorbitola (E420).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi.

Koncentrat za pripravo raztopine za infundiranje v napolnjeni injekcijski brizgi.

Bistra, brezbarvna raztopina.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Neupogen je indicirano za skrajšanje trajanja nevtropenije in zmanjšanje incidence febrilne nevtropenije pri bolnikih, zdravljenih z vpeljano citotoksično kemoterapijo zaradi malignih bolezni (razen kronične mieloične levkemije in mielodisplastičnih sindromov). Poleg tega je indicirano za skrajšanje trajanja nevtropenije pri bolnikih, zdravljenih z mieloablacijsko terapijo in nato s presaditvijo kostnega mozga, ki jih dolgotrajna huda nevtropenija izrazito ogroža.

Varnost in učinkovitost zdravila Neupogen sta podobni pri odraslih in otrocih, ki dobivajo citotoksično kemoterapijo.

Zdravilo Neupogen je indicirano za izplavljanje matičnih celic v periferno kri.

Pri otrocih in odraslih bolnikih s hudo prirojeno, ciklično ali idiopatično nevtropenijo z absolutnim številom nevtrofilcev  $\leq 0,5 \times 10^9/l$ , in anamnezo hudih ali ponavljajočih se okužb, je indicirana dolgotrajna uporaba zdravila Neupogen za povečanje števila nevtrofilcev in zmanjšanje incidence in trajanja z okužbami povezanih zapletov.

Zdravilo Neupogen je indicirano za zdravljenje trdovratne nevtropenije (absolutno število nevtrofilcev manjše kot ali enako  $1,0 \times 10^9/l$ ) pri bolnikih z napredovalo okužbo s HIV, da bi zmanjšali tveganja za bakterijske okužbe, kadar druge možnosti za obvladovanje nevtropenije niso primerne.

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Neupogen je dovoljeno le v sodelovanju z onkološkim centrom, ki ima izkušnje z uporabo G-CSF in hematologijo ter potrebne diagnostične možnosti. Postopke izplavljanja in afereze je treba izvajati v sodelovanju z onkološko-hematološkim centrom, ki ima ustrezne izkušnje na tem področju in lahko zagotavlja pravilno izvajanje nadzora nad hematopoetskimi matičnimi celicami.

### Vpeljana citotoksična kemoterapija

#### *Odmerjanje*

Priporočeni odmerek zdravila Neupogen je 0,5 milijona enot (5 µg)/kg/dan. Prvi odmerek aplicirajte vsaj 24 ur po citotoksični kemoterapiji. V randomiziranih kliničnih preizkušanjih so uporabljali podkožni odmerek 230 µg/m<sup>2</sup>/dan (4,0 do 8,4 µg/kg/dan).

Vsakodnevna uporaba zdravila Neupogen se mora nadaljevati, dokler ne mine pričakovani minimum števila nevtrofilcev in se število nevtrofilcev normalizira. Po vpeljani kemoterapiji za čvrste tumorje, limfome in limfatične levkemije je mogoče pričakovati, da bo za izpolnitev teh meril potrebno zdravljenje trajalo do 14 dni. Po indukcijskem in konsolidacijskem zdravljenju akutne mieloične levkemije je zdravljenje lahko bistveno daljše (do 38 dni), odvisno od vrste citotoksične kemoterapije, njenega odmerka in časovnega razporeda odmerjanj.

Pri bolnikih, ki dobivajo citotoksično kemoterapijo, se število nevtrofilcev 1 do 2 dni po začetku zdravljenja z zdravilom Neupogen praviloma prehodno poveča. Da bi dosegli trajen terapevtski odziv, pa zdravljenja z zdravilom Neupogen ne smete prekiniti, dokler ne mine pričakovani minimum števila nevtrofilcev in se število nevtrofilcev normalizira. Predčasna prekinitve zdravljenja z zdravilom Neupogen, preden mine pričakovani minimum števila nevtrofilcev, ni priporočljiva.

#### *Način uporabe*

Zdravilo Neupogen lahko uporabite kot vsakodnevno podkožno injekcijo ali kot vsakodnevno 30-minutno intravensko infuzijo, razredčeno v 5 % raztopini glukoze (glejte poglavje 6.6). Večinoma ima prednost podkožna uporaba. Študija uporabe posamičnih odmerkov je prinesla določene dokaze, da lahko intravensko odmerjanje skrajša učinek. Klinični pomen tega za uporabo več odmerkov ni jasn. Izbira poti uporabe je odvisna od individualnih kliničnih okoliščin.

### Bolniki, zdravljeni z mieloablacijsko terapijo, ki ji sledi presaditev kostnega mozga

#### *Odmerjanje*

Priporočeni začetni odmerek zdravila Neupogen je 1,0 milijon enot (10 µg)/kg/dan. Prvi odmerek zdravila Neupogen je treba uporabiti vsaj 24 ur po citotoksični kemoterapiji in vsaj 24 ur po infundiranju kostnega mozga.

Ko minimum števila nevtrofilcev mine, je treba dnevni odmerek zdravila Neupogen prilagoditi glede na odziv nevtrofilcev takole:

| Število nevtrofilcev   | Prilagoditev odmerka zdravila Neupogen                    |
|--|---|
| $> 1,0 \times 10^9/l$ 3 dni zapored  | zmanjšajte na 0,5 milijona enot (5 $\mu\text{g}$ )/kg/dan |
| če AŠN ostane $> 1,0 \times 10^9/l$ naslednje 3 zaporedne dni  | prekinite uporabo zdravila Neupogen                       |
| Če se AŠN med zdravljenjem z zdravilom Neupogen zmanjša na $< 1,0 \times 10^9/l$ , morate odmerek zdravila znova povečati po opisanih korakih. |   |

AŠN = absolutno število nevtrofilcev

#### *Način uporabe*

Zdravilo Neupogen lahko uporabite kot 30-minutno ali 24-urno intravensko infuzijo ali kot stalno 24-urno podkožno infuzijo. Zdravilo Neupogen je treba razredčiti v 20 ml 5 % raztopine glukoze (glejte poglavje 6.6).

Za izplavljanje matičnih celic v periferno kri pri bolnikih, zdravljenih z mielosupresivno ali mieloablacijsko terapijo, ki ji sledi avtologna presaditev matičnih celic iz periferne krvi

#### *Odmerjanje*

Če zdravilo Neupogen uporabljate samo, je priporočeni odmerek za izplavljanje matičnih celic v periferno kri 1,0 milijon enot (10  $\mu\text{g}$ )/kg/dan od 5 do 7 dni zapored. Časovni razpored levkafereze: pogosto zadoščata ena ali dve levkaferezi 5. in 6. dan. V drugih okoliščinah utegnejo biti potrebne dodatne levkafereze. Odmerjanje zdravila Neupogen je treba vzdrževati do zadnje levkafereze.

Priporočeni odmerek zdravila Neupogen za izplavljanje matičnih celic v periferno kri po mielosupresivni kemoterapiji je 0,5 milijona enot (5  $\mu\text{g}$ )/kg/dan. Uporabljati ga je treba od prvega dne po zaključeni kemoterapiji in dokler ne mine pričakovani minimum števila nevtrofilcev ter se njihovo število normalizira. Levkaferezo je treba narediti v obdobju, ko se absolutno število nevtrofilcev dvigne z  $< 0,5 \times 10^9/l$  na  $> 5,0 \times 10^9/l$ . Pri bolnikih, ki niso dobivali obsežne kemoterapije, pogosto zadošča ena levkafereza. V drugih okoliščinah so priporočljive dodatne levkafereze.

#### *Način uporabe*

Če zdravilo Neupogen za izplavljanje matičnih celic v periferno kri uporabljate samo: Zdravilo Neupogen lahko uporabite v 24-urni stalni podkožni infuziji ali v posamični dnevni podkožni injekciji. Za infundiranje je treba zdravilo Neupogen razredčiti v 20 ml 5 % raztopine glukoze (glejte poglavje 6.6).

Za izplavljanje matičnih celic v periferno kri po mielosupresivni kemoterapiji: Zdravilo Neupogen je treba uporabiti kot podkožno injekcijo.

Za izplavljanje matičnih celic v periferno kri pri zdravih dajalcih pred alogensko presaditvijo matičnih celic iz periferne krvi

#### *Odmerjanje*

Za izplavljanje matičnih celic v periferno kri pri zdravih dajalcih je treba zdravilo Neupogen uporabiti v odmerku 1,0 milijon enot (10  $\mu\text{g}$ )/kg/dan 4 do 5 dni zapored. Levkaferezo je treba začeti 5. dan in jo, če je potrebno, nadaljevati do 6. dne, da zberete  $4 \times 10^6$  celic  $\text{CD34}^+$ /kg prejemnikove telesne mase.

### *Način uporabe*

Zdravilo Neupogen je treba uporabiti kot podkožno injekcijo.

### Bolniki s hudo kronično nevtropenijo

#### *Odmerjanje*

Prirojena nevtropenija: Priporočeni začetni odmerek je 1,2 milijona enot (12 µg)/kg/dan, v enkratnem odmerku ali v deljenih odmerkih.

Idiopatična ali ciklična nevtropenija: Priporočeni začetni odmerek je 0,5 milijona enot (5 µg)/kg/dan, v enkratnem odmerku ali v deljenih odmerkih.

Prilagoditev odmerka: Zdravilo Neupogen je treba uporabljati v podkožni injekciji vsak dan, dokler število nevtrofilcev ne preseže  $1,5 \times 10^9/l$  in ga je na tej ravni mogoče vzdrževati. Ko je takšen odziv dosežen, je treba določiti najmanjši učinkoviti odmerek za vzdrževanje te ravni. Za vzdrževanje ustreznega števila nevtrofilcev je potrebna dolgotrajna vsakodnevna uporaba zdravila. Po enem do dveh tednih zdravljenja je mogoče začetni odmerek podvojiti ali prepoloviti glede na bolnikov odziv. Nato je mogoče odmerek individualno prilagajati na 1 do 2 tedna, da se ohrani povprečno število nevtrofilcev med  $1,5 \times 10^9/l$  in  $10 \times 10^9/l$ . Pri bolnikih s hudimi okužbami je treba pretehtati hitrejšo povečevanje odmerka. V kliničnih preizkušanjih so pri 97 % bolnikov, ki so se odzivali, dosegli popoln odziv z odmerki  $\leq 24 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dan}$ . Varnost dolgotrajne uporabe zdravila Neupogen v odmerku več kot  $24 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dan}$  pri bolnikih s hudo kronično nevtropenijo ni ugotovljena.

### *Način uporabe*

Prirojena, idiopatična ali ciklična nevtropenija: Zdravilo Neupogen je treba uporabiti kot podkožno injekcijo.

### Bolniki, okuženi s HIV

#### *Odmerjanje*

Za odpravo nevtropenije:

Priporočeni začetni odmerek zdravila Neupogen je 0,1 milijona enot (1 µg)/kg/dan s titriranjem do največ 0,4 milijona enot (4 µg)/kg/dan, dokler ni doseženo normalno število nevtrofilcev, ki ga je mogoče tudi vzdrževati (absolutno število nevtrofilcev  $> 2,0 \times 10^9/l$ ). V kliničnih študijah se je na te odmerke odzvalo  $> 90 \%$  bolnikov, nevtropenija pa je bila odpravljena po mediano 2 dneh.

Majhno število bolnikov ( $< 10 \%$ ) je za odpravo nevtropenije potrebovalo odmerke do 1,0 milijon enot (10 µg)/kg/dan.

Vzdrževanje normalnega števila nevtrofilcev:

Ko je nevtropenija odpravljena, je treba določiti najmanjši učinkoviti odmerek za vzdrževanje normalnega števila nevtrofilcev. Začetni odmerek je priporočljivo prilagoditi na 30 milijonov enot (300 µg) vsak drugi dan. Za vzdrževanje števila nevtrofilcev  $> 2,0 \times 10^9/l$  so lahko potrebne nadaljnje prilagoditve odmerka, glede na bolnikovo absolutno število nevtrofilcev. V kliničnih študijah so morali za vzdrževanje absolutnega števila nevtrofilcev  $> 2,0 \times 10^9/l$  uporabljati 30 milijonov enot (300 µg)/dan od 1 do 7 dni na teden; mediana pogostnost uporabe je bila 3 dni na teden. Za vzdrževanje absolutnega števila nevtrofilcev  $> 2,0 \times 10^9/l$  se lahko zahteva dolgotrajna uporaba.

## *Način uporabe*

Za odpravo nevtropenije ali za vzdrževanje normalnega števila nevtrofilcev: Zdravilo Neupogen je potrebno uporabiti kot podkožno injekcijo.

### Starejši bolniki

Klinična preizkušanja z zdravilom Neupogen so sicer zajela majhno število starejših bolnikov, a posebnih študij v tej starostni skupini ni bilo, zato ni mogoče dati specifičnih priporočil za odmerjanje.

### Bolniki z okvaro ledvic

Študije z zdravilom Neupogen pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter kažejo, da ima zdravilo pri njih podobne farmakokinetične in farmakodinamične lastnosti kot pri zdravih osebah. Odmerka v teh okoliščinah ni treba prilagajati.

### Pediatrična uporaba pri hudi kronični nevtropeniji in raku

Petinšestdeset odstotkov bolnikov, spremljanih v preizkušanju pri hudi kronični nevtropeniji, je bilo mlajših od 18 let. V tej starostni skupini so bili večinoma bolniki s prirojeno nevtropenijo; učinkovitost zdravljenja je bila pri njih očitna. Varnostne značilnosti zdravila pri pediatričnih bolnikih, zdravljenih zaradi hude kronične nevtropenije, se niso razlikovale.

Podatki kliničnih študij pri pediatričnih bolnikih kažejo, da sta varnost in učinkovitost zdravila Neupogen podobna pri odraslih in otrocih, ki dobivajo citotoksično kemoterapijo.

Priporočila za odmerjanje pri pediatričnih bolnikih so enaka kot pri odraslih, ki dobivajo mielosupresivno citotoksično kemoterapijo.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

### Posebna opozorila in previdnostni ukrepi po indikacijah

#### *Preobčutljivost*

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Neupogen, so poročali o preobčutljivosti, vključno z anafilaktičnimi reakcijami, ki se pojavijo med začetnim ali nadaljnjim zdravljenjem. Pri bolnikih s klinično signifikantno preobčutljivostjo je treba zdravljenje z zdravilom Neupogen dokončno prenehati. Zdravila Neupogen ne uporabljajte pri bolnikih z anamnezo preobčutljivosti na filgrastim ali pegfilgrastim.

#### *Neželeni učinki na pljučih*

Po aplikaciji G-CSF so poročali o neželenih učinkih na pljučih, zlasti o intersticijski pljučni bolezni. Bolniki, ki imajo v novejši anamnezi pljučne infiltrate ali pljučnico, so lahko bolj ogroženi. Pojav pljučnih znakov, npr. kašlja, zvišane telesne temperature in dispneje ob hkratnih radioloških znakih pljučnih infiltratov in slabšanju pljučnega delovanja, lahko pomeni začetek akutnega sindroma dihalne stiske (ARDS – *Acute Respiratory Distress Syndrome*). V takšnem primeru je treba zdravilo Neupogen ukiniti in ukrepati z ustreznim zdravljenjem.

### *Glomerulonefritis*

Pri bolnikih, ki so dobivali filgrastim ali pegfilgrastim, so poročali o glomerulonefritisu. Na splošno so primeri glomerulonefritisa minili po zmanjšanju odmerka ali prenehanju uporabe filgrastima in pegfilgrastima. Priporočljivo je spremljanje laboratorijskih izvidov urina.

### *Sindrom povečane prepustnosti kapilar*

Po uporabi granulocitne kolonije stimulirajočega faktorja so poročali o sindromu povečane prepustnosti kapilar, ki je lahko smrtno nevaren, če se zdravljenje ne začne takoj. Za ta sindrom so značilni hipotenzija, hipoalbuminemija, edemi in hemokonzracija. Bolnike, ki se jim pojavijo simptomi sindroma povečane prepustnosti kapilar, je treba natančno kontrolirati in deležni morajo biti standardnega simptomatskega zdravljenja, ki lahko vključuje potrebo po intenzivni negi (glejte poglavje 4.8).

### *Splenomegalija in ruptura vranice*

Pri bolnikih in zdravih dajalcih so po uporabi zdravila Neupogen poročali o splošno asimptomatskih primerih splenomegalije in primerih ruptur vranice. Nekateri primeri ruptur vranice so bili smrtni. Zato je treba natančno spremljati velikost vranice (npr. s kliničnim pregledom, ultrazvokom). Na diagnozo ruptur vranice je treba pomisliti pri dajalcih in/ali bolnikih, ki navajajo bolečino v levem zgornjem delu trebuha ali na vrhu rame. Zmanjšanje odmerka zdravila Neupogen je pri bolnikih s hudo kronično nevtropenijo upočasnilo ali ustavilo večanje vranice, 3 % bolnikov pa so potrebovali splenektomijo.

### *Rast malignih celic*

Granulocitne kolonije spodbujajoči faktor lahko spodbudi rast mieloidnih celic *in vitro*; podobni učinki bi se lahko pojavili *in vitro* pri nekaterih nemieloidnih celicah.

### *Mielodisplastični sindrom ali kronična mieloidna levkemija*

Varnost in učinkovitost zdravila Neupogen nista ugotovljeni pri bolnikih z mielodisplastičnim sindromom ali kronično mieloidno levkemijo. Uporaba zdravila Neupogen pri teh boleznih ni indicirana. Posebno pozornost je treba nameniti razlikovanju diagnoze blastne transformacije kronične mieloidne levkemije od akutne mieloidne levkemije.

### *Akutna mieloidna levkemija*

Pri bolnikih s sekundarno akutno mieloidno levkemijo je treba zdravilo Neupogen uporabljati previdno, ker so podatki o varnosti in učinkovitosti pri teh bolnikih omejeni. Varnost in učinkovitost zdravila Neupogen pri bolnikih z *de novo* akutno mieloidno levkemijo, mlajših od 55 let, ki imajo dobro citogenetiko (t(8;21), t(15;17) in inv(16)), nista ugotovljeni.

### *Trombocitopenija*

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Neupogen, so poročali o trombocitopeniji. Število trombocitov je treba natančno nadzirati, zlasti v prvih nekaj tednih zdravljenja z zdravilom Neupogen. Pri bolnikih s hudo kronično nevtropenijo, ki se jim pojavi trombocitopenija (število trombocitov < 100 x 10<sup>9</sup>/l), je treba razmisliti o začasnem prenehanju zdravljenja z zdravilom Neupogen ali o zmanjšanju odmerka tega zdravila.

### *Levkocitoza*

Število levkocitov  $100 \times 10^9/l$  ali več so ugotovili pri manj kot 5 % bolnikov z rakom, ki so dobivali zdravilo Neupogen v odmerkih nad 0,3 milijona enot/kg/dan ( $3 \mu\text{g/kg/dan}$ ). Ugotovili niso nobenih neželenih učinkov, ki bi jih bilo mogoče neposredno pripisati tej stopnji levkocitoze, vendar je treba zaradi možnih tveganj, povezanih s hudo levkocitozo, med zdravljenjem z zdravilom Neupogen redno določati število levkocitov. Če število levkocitov po pričakovanem minimumu preseže  $50 \times 10^9/l$ , je treba zdravilo Neupogen nemudoma ukiniti. Če pa ga uporabljate za izplavljanje matičnih celic v periferno kri, morate zdravilo Neupogen ukiniti ali njegov odmerek zmanjšati, če se število levkocitov poveča na  $> 70 \times 10^9/l$ .

### *Imunogenost*

Tako kot pri vseh terapevtskih beljakovinah obstaja možnost imunogenosti. Stopnje nastajanja protiteles proti filgrastimu so na splošno nizke. Vezavna protitelesa se sicer pojavljajo, kot je pričakovano pri vseh bioloških zdravilih, vendar jih doslej niso povezali z nevtralizacijskim delovanjem.

### *Aortitis*

Po dajanju G-CSF zdravim osebam in bolnikom z rakom so poročali o aortitisu. Simptomi, ki so se pojavili, vključujejo povišano telesno temperaturo, bolečine v trebuhu, slabo počutje, bolečine v hrbtu in povišane vrednosti vnetnih označevalcev (npr. C-reaktivnega proteina in števila belih krvnih celic). Aortitis so v večini primerov diagnosticirali s slikanjem s CT, na splošno pa je minil po ukinitvi G-CSF. Glejte tudi poglavje 4.8.

### Posebna opozorila in previdnostni ukrepi, povezani s sočasnimi boleznimi

#### *Posebni previdnostni ukrepi pri srpastocelični dispoziciji in bolezni srpastih celic*

Med uporabo zdravila Neupogen pri bolnikih s srpastocelično dispozicijo ali boleznijo srpastih celic so poročali o srpastoceličnih krizah, ki so bile v nekaterih primerih smrtne. Zdravniki morajo biti previdni pri predpisovanju zdravila Neupogen pri bolnikih s srpastocelično dispozicijo ali boleznijo srpastih celic.

#### *Osteoporoza*

Pri bolnikih z osteoporotičnimi boleznimi kosti, ki več kot 6 mesecev dobivajo stalno terapijo z zdravilom Neupogen, je lahko indicirano nadziranje kostne gostote.

#### Posebni previdnostni ukrepi pri bolnikih z rakom

Zdravila Neupogen ne smete uporabljati za povečevanje odmerka citotoksične kemoterapije prek uveljavljenih shem odmerjanja.

#### *Tveganja, povezana z velikimi odmerki kemoterapije*

Posebna previdnost je potrebna pri zdravljenju bolnikov, ki so izpostavljeni velikim odmerkom kemoterapije. Ni namreč dokazano, da bi se izid zdravljenja tumorja izboljšal, povečevanje odmerka kemoterapevtikov pa lahko poveča toksične učinke, vključno z učinki na srce, pljuča, živčevje in kožo (glejte navodila za predpisovanje specifičnih kemoterapevtikov).



### *Učinek kemoterapije na eritrocite in trombocite*

Zdravljenje z zdravilom Neupogen samim ne prepreči trombocitopenije in anemije, ki se pojavita zaradi mielosupresivne kemoterapije. Zaradi možnosti večjih odmerkov kemoterapije (npr. polnih odmerkov po predpisani shemi) lahko bolnika bolj ogrožata trombocitopenija in anemija. Priporočljivo je redno nadziranje števila trombocitov in hematokrita. Posebna previdnost je potrebna med uporabo posameznih kemoterapevtikov ali njihovih kombinacij, za katere je znano, da povzročajo hudo trombocitopenijo.

Ugotovljeno je, da uporaba matičnih celic, izplavljenih z zdravilom Neupogen, zmanjša izrazitost in trajanje trombocitopenije po mielosupresivni ali mieloablacijski kemoterapiji.

### *Drugi posebni previdnostni ukrepi*

Pri bolnikih z bistveno zmanjšanim številom mieloičnih matičnih celic učinki zdravila Neupogen niso raziskani. Zdravilo Neupogen deluje predvsem na predhodnike nevtrofilcev in tako poveča število nevtrofilcev. Zato je lahko odziv nevtrofilcev manjši pri bolnikih, ki imajo zmanjšano število predhodnikov nevtrofilcev (npr. pri bolnikih, zdravljenih z obširno radioterapijo ali kemoterapijo, in bolnikih s tumorsko infiltracijo kostnega mozga).

Pri bolnikih, ki so prejeli visokoodmerno kemoterapijo, kateri je sledila presaditev, so občasno poročali o žilnih motnjah, vključno z venookluzivno boleznijo in motnjami volumna tekočine.

Opisani so primeri bolezni presadka proti prejemniku (GvHD) in smrti med bolniki, ki so dobivali G-CSF po alogenski presaditvi kostnega mozga (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Večja hematopoetska dejavnost kostnega mozga v odziv na terapijo z rastnim faktorjem je bila povezana s prehodno nenormalnimi izvidi slikanja kosti. To je treba upoštevati pri interpretaciji izvidov slikanj kosti.

### Posebni previdnostni ukrepi pri bolnikih v postopku izplavljanja matičnih celic v periferno kri

#### *Izplavljanje*

Prospektivnih randomiziranih primerjav obeh priporočenih načinov izplavljanja (zdravilo Neupogen samo ali v kombinaciji z mielosupresivno kemoterapijo) v eni populaciji bolnikov ni. Zaradi variabilnosti med individualnimi bolniki in variabilnosti med laboratorijskimi testi za določanje celic CD34<sup>+</sup> je neposredna primerjava različnih študij težavna, zato je težko priporočati najboljši način. Pri izbiri načina izplavljanja je treba upoštevati splošne cilje zdravljenja pri posameznem bolniku.

#### *Predhodna izpostavljenost citotoksičnim zdravilom*

Pri bolnikih, ki so predhodno dobili zelo obsežno mielosupresivno zdravljenje, se lahko zgodi, da izplavljanje matičnih celic v periferno kri ne zadošča za dosego priporočenega najmanjšega donosa celic ( $\geq 2,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> celic/kg) ali pospešitev obnove trombocitov v enaki meri.

Nekatera citotoksična zdravila so posebno toksična za krvotvorne matične celice in lahko neugodno vplivajo na izplavljanje matičnih celic v periferno kri. Dolgotrajnejše zdravljenje z zdravili, kot so melfalan, karmustin (BCNU) in karboplatin, pred poskusom izplavljanja matičnih celic lahko zmanjša pričakovani donos teh celic. Ugotovljeno pa je, da je izplavljanje matičnih celic ob uporabi melfalana, karboplatina ali BCNU sočasno z zdravilom Neupogen učinkovito. Če je predvidena presaditev matičnih celic iz periferne krvi, je postopek izplavljanja matičnih celic priporočljivo načrtovati v zgodnjem obdobju bolnikovega zdravljenja. Posebno pozornost je treba nameniti številu matičnih celic, izplavljenih pri takšnih bolnikih pred zdravljenjem z visokoodmerno kemoterapijo. Če donos

celic po omenjenih merilih ni zadosten, je treba razmisliti o drugih oblikah zdravljenja, ki ne zahtevajo predhodne podpore matičnih celic.

#### *Ocena donosa matičnih celic*

Pri oceni števila matičnih celic, dobljenih pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Neupogen, je treba posebno pozornost nameniti metodi kvantifikacije. Rezultati meritev števila celic CD34<sup>+</sup> s pretočno citometrijo se razlikujejo glede na natančnost uporabljene metodologije. Zato je treba priporočila o številu, ki temeljijo na študijah v drugih laboratorijih, tolmačiti previdno.

Statistična analiza razmerja med številom ponovno infundiranih celic CD34<sup>+</sup> in hitrostjo obnove trombocitov po visokoodmerni kemoterapiji kaže zapleteno, vendar stalno razmerje.

Najmanjši priporočeni donos  $\geq 2,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> celic/kg temelji na objavljenih podatkih, po katerih je to število zadostovalo za hematološko obnovo. Donosi, večji od tega, korelirajo s hitrejšo obnovo, manjši pa s počasnejšo.

#### Posebni previdnostni ukrepi pri zdravih dajalcih v postopku izplavljanja matičnih celic v periferno kri

Izplavljanje matičnih celic v periferno kri zdravim dajalcem ne prinaša neposrednih kliničnih koristi, zato je namenjeno le alogenski presaditvi matičnih celic.

Izplavljanje matičnih celic v periferno kri je primerno le pri dajalcih, ki izpolnjujejo običajna klinična in laboratorijska merila za darovanje matičnih celic. Posebno pozornost je treba nameniti hematološkim vrednostim in infekcijskim boleznim.

Varnost in učinkovitost zdravila Neupogen nista ocenjeni pri zdravih dajalcih, mlajših od 16 ali starejših od 60 let.

Prehodno trombocitopenijo (število trombocitov  $< 100 \times 10^9/l$ ) so po uporabi filgrastima in levkaferezi ugotovili pri 35 % proučevanih oseb. Med njimi so poročali o dveh primerih s številom trombocitov  $< 50 \times 10^9/l$ , kar so pripisovali postopku levkafereze.

Če je potrebna več kot ena levkafereza, je treba posebno pozornost nameniti dajalcem, ki imajo pred levkaferezo  $< 100 \times 10^9/l$  trombocitov. Praviloma afereze ne smete narediti, če je število trombocitov  $< 75 \times 10^9/l$ .

Levkafereze ne smete narediti pri dajalcih, ki se zdravijo z antikoagulantmi ali imajo znane motnje hemostaze.

Dajalce, ki za izplavljanje matičnih celic v periferno kri dobivajo G-CSF, je treba nadzirati, dokler se jim hematološke vrednosti ne normalizirajo.

Po uporabi G-CSF so pri zdravih dajalcih-sorojencih opažali prehodne citogenetske spremembe. Pomen teh sprememb ni znan. Kljub temu ni mogoče izključiti tveganja za spodbuditev malignega mieloičnega klona. Priporočljivo je, da center za aferezo vsaj 10 let sistematično beleži in spremlja dajalce matičnih celic za nadziranje dolgoročne varnosti.

### *Posebni previdnostni ukrepi pri prejemnikih alogenskih matičnih celic iz periferne krvi, izplavljenih z zdravilom Neupogen*

Trenutni podatki kažejo, da so lahko imunološke interakcije med presajenimi alogenskimi matičnimi celicami iz periferne krvi in prejemnikom v primerjavi s presaditvijo kostnega mozga povezane z večjim tveganjem za akutno in kronično reakcijo presadka proti gostitelju (GvHD).

### Posebni previdnostni ukrepi pri bolnikih s hudo kronično nevtropenijo

Zdravila Neupogen ne smete uporabiti pri bolnikih s hudo prirojeno nevtropenijo, ki se jim pojavi levkemija ali obstajajo dokazi o pojavu levkemije.

#### *Število krvnih celic*

Pojavijo se lahko druge spremembe krvnih celic, vključno z anemijo in prehodnim povečanjem števila mieloičnih matičnih celic, zato je treba število celic natančno spremljati.

#### *Preobrazba v levkemijo ali mielodisplastični sindrom*

Posebna pozornost je potrebna pri diagnosticiranju hudih kroničnih nevtropenij, da bi jih razlikovali od drugih bolezni hematopoeze, npr. aplastične anemije, mielodisplazije in mieloične levkemije. Pred zdravljenjem je treba pregledati celotno krvno sliko, vključno z diferencialno krvno sliko in številom trombocitov, ter oceniti morfologijo kostnega mozga in kariotip.

V kliničnem preizkušanju bolnikov s hudo kronično nevtropenijo, ki so dobivali zdravilo Neupogen, so poročali o mielodisplastičnih sindromih (MDS) ali levkemiji, ki pa niso bili pogosti (približno 3 %). Ugotovili so jih samo pri bolnikih s prirojeno nevtropenijo. Mielodisplastični sindromi in levkemije so običajni zapleti te bolezni in njihova povezanost z uporabo zdravila Neupogen je negotova. V podskupini približno 12 % bolnikov, ki so imeli izhodiščno normalen citogenetski izvid, so pozneje med rednimi ponovnimi pregledi ugotovili nepravilnosti, vključno z monosomijo 7. Trenutno ni jasno, ali dolgotrajno zdravljenje bolnikov s hudo kronično nevtropenijo poveča bolnikovo nagnjenost k pojavu citogenetskih nenormalnosti, mielodisplastičnega sindroma ali levkemične preobrazbe. V rednih presledkih (približno na 12 mesecev) so priporočljive morfološke in citogenetske preiskave kostnega mozga.

#### *Drugi posebni previdnostni ukrepi*

Izključiti je treba vzroke prehodne nevtropenije, npr. virusne okužbe.

Pogosta je bila hematurija in pri majhnem številu bolnikov se je pojavila proteinurija. Za nadziranje teh dogodkov je potrebna redna preiskava urina.

Varnost in učinkovitost pri novorojenčkih in bolnikih z avtoimunsko nevtropenijo nista ugotovljeni.

### Posebni previdnostni ukrepi pri bolnikih, okuženih s HIV

#### *Število krvnih celic*

Absolutno število nevtrofilcev je treba natančno nadzirati, zlasti prvih nekaj tednov uporabe zdravila Neupogen. Nekateri bolniki se lahko na začetni odmerek zdravila Neupogen odzovejo zelo hitro in z občutnim povečanjem števila nevtrofilcev. Prva 2 do 3 dni zdravljenja je priporočljivo absolutno število nevtrofilcev določati vsak dan, pozneje pa vsaj dvakrat na teden prva dva tedna in nato enkrat na teden ali enkrat na dva tedna med vzdrževalnim zdravljenjem. Med intermitentnim odmerjanjem zdravila Neupogen v odmerku 30 milijonov enot (300 µg)/dan lahko sčasoma pride do velikih nihanj

absolutnega števila nevtrofilcev. Vzorec krvi za določitev minimuma absolutnega števila nevtrofilcev je priporočljivo vzeti tik pred predvideno aplikacijo zdravila Neupogen.

*Tveganje, povezano z večjimi odmerki mielosupresivnih zdravil*

Zdravljenje z zdravilom Neupogen ne prepreči trombocitopenije in anemije, povzročenih z mielosupresivnimi zdravili. Ker lahko bolnik ob terapiji z zdravilom Neupogen prejme večje odmerke ali večje število takšnih zdravil, ga lahko bolj ogrožata trombocitopenija in anemija. Priporočljivo je redno spremljanje krvne slike (glejte zgoraj).

*Okužbe in malignomi, ki povzročajo mielosupresijo*

Nevtropenija je lahko posledica infiltracije kostnega mozga z oportunističnimi okužbami, npr. kompleksom *Mycobacterium avium* ali malignomi, kot je npr. limfom. Pri bolnikih z znano infiltracijo kostnega mozga z okužbo ali malignomom je treba poleg zdravila Neupogen (za zdravljenje nevtropenije) uporabiti še primerno zdravljenje osnovne bolezni. Učinki zdravila Neupogen na nevtropenijo, ki je posledica infiltracije kostnega mozga z okužbo ali malignomom, niso dobro raziskani.

#### Vsi bolniki

Pokrovček igle na napolnjeni injekcijski brizgi lahko vsebuje suh naravni kavčuk (derivat lateksa), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

Zdravilo Neupogen vsebuje sorbitol (E420). Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo (HFI – *Hereditary Fructose Intolerance*) tega zdravila ne smejo prejeti, razen če je nujno potrebno.

Dojenčki in mlajši otroci (mlajši od 2 let) morda še nimajo diagnosticirane dedne intolerance za fruktozo (HFI). Zdravila (ki vsebujejo sorbitol/fruktozo), ki se dajejo intravensko, so lahko življenjsko ogrožajoča in morajo biti pri tej populaciji kontraindicirana, razen če so klinično nujno potrebna in drugih možnosti ni na voljo.

Preden se to zdravilo daje, je treba za vsakega bolnika pregledati podrobno zgodovino glede simptomov HFI.

Zdravilo Neupogen vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 0,96 mg/ml, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

Za izboljšanje sledljivosti granulocitne kolonije spodbujajočih faktorjev (G-CSF) je treba v bolnikovi dokumentaciji jasno zabeležiti trgovsko ime uporabljenega G-CSF.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Varnost in učinkovitost zdravila Neupogen, uporabljenega na isti dan z mielosupresivno citotoksično kemoterapijo, nista dokončno raziskani. Zaradi občutljivosti hitro delečih se mieloicnih celic na mielosupresivno citotoksično kemoterapijo zdravila Neupogen ni priporočljivo uporabljati v obdobju od 24 ur pred do 24 ur po kemoterapiji. Preliminarni podatki manjšega števila bolnikov, ki so se sočasno zdravili z zdravilom Neupogen in 5-fluorouracilom, kažejo, da se nevtropenija lahko poslabša.

Možnih interakcij z drugimi hematopoetskimi rastnimi faktorji in citokini v kliničnih preizkušanjih niso raziskali.

Litij pospešuje sproščanje nevtrofilcev, zato lahko poveča učinek zdravila Neupogen. Te interakcije sicer niso formalno raziskali, ni pa dokazov o njeni škodljivosti.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Podatkov o uporabi filgrastima pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja. Pri kuncih so ugotovili večjo incidenco izgube zarodkov ob visokih večkratnikih klinične izpostavljenosti in v prisotnosti toksičnosti pri samicah-materah (glejte poglavje 5.3). V literaturi so pri nosečnicah opisani primeri prehajanja filgrastima skozi placento.

Zdravila Neupogen ne uporabljajte pri nosečnicah.

##### Dojenje

Ni znano, ali se filgrastim/presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba ali za prenehanje dojenja ali za prenehanje/prekinitev zdravljenja z zdravilom Neupogen, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

##### Plodnost

Filgrastim ni vplival na sposobnost razmnoževanja ali plodnost pri podganjih samcih ali samicah (glejte poglavje 5.3).

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Zdravilo Neupogen ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Po uporabi zdravila Neupogen se lahko pojavi omotica (glejte poglavje 4.8).

#### **4.8 Neželeni učinki**

##### a. Povzetek varnostnega profila zdravila

Najresnejši neželeni učinki, ki se lahko pojavijo med zdravljenjem z zdravilom Neupogen, vključujejo: anafilaktično reakcijo, resne pljučne neželene učinke (vključno z intersticijsko pljučnico in ARDS), sindrom povečane prepustnosti kapilar, hudo splenomegalijo/rupturo vranice, transformacijo v mielodisplastični sindrom ali levkemijo pri bolnikih s hudo kronično nevtropenijo, bolezen presadka proti gostitelju (GvHD) pri bolnikih po alogenskem prenosu kostnega mozga ali presaditvi matičnih celic periferne krvi in srpastocelično krizo pri bolnikih z boleznijo srpastih celic.

Najpogosteje opisani neželeni učinki so zvišana telesna temperatura, mišično-skeletna bolečina (ki vključuje kostne bolečine, bolečine v hrbtu, artralgijsko, mialgijsko, bolečine v okončini, mišično-skeletne bolečine, mišično-skeletne bolečine v prsnem košu, bolečine v vratu), anemija, bruhanje in navzea. V kliničnih preizkušanjih pri bolnikih z rakom je bila mišično-skeletna bolečina pri 10 % bolnikov blaga ali zmerna in pri 3 % bolnikov huda.

b. Tabelarni povzetek neželenih učinkov

Podatki v spodnjih tabelah opisujejo neželene učinke o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih in tiste iz spontanega poročanja. Znotraj posamezne skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

| Organski sistem po MedDRA                                      | Neželeni učinki   |  |  |  |                         |
|--|---|--|--|--|-------------------------|
|  | Zelo pogosti (≥ 1/10)   | Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)  | Občasni (≥ 1/1000 do < 1/100)  | Redki (≥ 1/10.000 do < 1/1000)   | Zelo redki (< 1/10.000) |
| <b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>                       |   | Sepsa<br>Bronhitis<br>Okužba zgornjih dihal<br>Okužba sečil  |  |  |                         |
| <b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>                    | Trombocitopenija<br>Anemija <sup>e</sup>                                  | Splenomegalija <sup>a</sup><br>Znižanje hemoglobina <sup>e</sup>                                     | Levkocitoza <sup>a</sup>   | Ruptura vranice <sup>a</sup><br>Anemija srpastih celic s krizo   |                         |
| <b>Bolezni imunskega sistema</b>                               |   |  | Preobčutljivost<br>Preobčutljivost na zdravilo <sup>a</sup><br>Bolezen presadka proti prejemniku <sup>b</sup>  | Anafilaktična reakcija   |                         |
| <b>Presnovne in prehranske motnje</b>                          |   | Zmanjšanje apetita <sup>e</sup><br>Zvišanje laktat-dehidrogenaze v krvi                              | Hiperurikemija<br>Zvišanje sečne kisline v krvi  | Znižanje glukoze v krvi<br>Pseudoprotein <sup>a</sup> (pirofosfatna hondrokalciroza)<br>Motnje volumna tekočin |                         |
| <b>Psihiatrične motnje</b>                                     |   | Nespečnost   |  |  |                         |
| <b>Bolezni živčevja</b>  | Glavobol <sup>a</sup>   | Omotica<br>Hipestezijska<br>Parestezije  |  |  |                         |
| <b>Žilne bolezni</b>   |   | Hipertenzija<br>Hipotenzija  | Venookluzivna bolezen <sup>d</sup>   | Sindrom povečane prepustnosti kapilar <sup>a</sup><br>Aortitis   |                         |
| <b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b> |   | Hemoptiza<br>Dispneja<br>Kašelj <sup>a</sup><br>Orofaringealna bolečina <sup>a, e</sup><br>Epistaksa | Akutni sindrom dihalne stiske <sup>a</sup><br>Respiratorna odpoved <sup>a</sup><br>Pljučni edem <sup>a</sup><br>Pljučna krvavitev<br>Intersticijska pljučna bolezen <sup>a</sup><br>Infiltracija pljuč <sup>a</sup><br>Hipoksija |  |                         |
| <b>Bolezni prebavil</b>  | Driska <sup>a, e</sup><br>Bruhanje <sup>a, e</sup><br>Navzea <sup>a</sup> | Bolečine v ustih<br>Zaprta <sup>e</sup>  |  |  |                         |

| Organski sistem po MedDRA                                    | Neželeni učinki  |   |  |  |                            |
|--|--|---|--|--|----------------------------|
|  | Zelo pogosti<br>(≥ 1/10)   | Pogosti<br>(≥ 1/100 do<br>< 1/10)   | Občasni<br>(≥ 1/1000 do<br>< 1/100)                                    | Redki<br>(≥ 1/10.000 do<br>< 1/1000)   | Zelo redki<br>(< 1/10.000) |
| <b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>                 |  | Hepatomegalija<br>Zvišana alkalna fosfataza v krvi  | Zvišana aspartat-aminotransferaza<br>Zvišana gama-glutamilttransferaza |  |                            |
| <b>Bolezni kože in podkožja</b>                              | Alopecija <sup>a</sup>   | Izpuščaj <sup>a</sup><br>Eritem   | Makulo-papulozen izpuščaj  | Kožni vaskulitis <sup>a</sup><br>Sweetov sindrom (akutna febrilna nevtrofilna dermatitoza) |                            |
| <b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b> | Mišično-skeletna bolečina <sup>c</sup>   | Spazmi mišic  | Osteoporoza  | Zmanjšanje kostne gostote<br>Poslabšanje revmatoidnega artritisa                           |                            |
| <b>Bolezni sečil</b>   |  | Dizurija<br>Hematurija  | Proteinurija   | Glomerulonefritis<br>Nenormalnost urina  |                            |
| <b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>       | Utrujenost <sup>a</sup><br>Vnetje sluznice <sup>a</sup><br>Zvišana telesna temperatura | Bolečina v prsih <sup>a</sup><br>Bolečina <sup>a</sup><br>Astenija <sup>a</sup><br>Splošno slabo počutje <sup>c</sup><br>Periferni edemi <sup>e</sup> | Reakcija na mestu injiciranja  |  |                            |
| <b>Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih</b>        |  | Transfuzijska reakcija <sup>e</sup>   |  |  |                            |

<sup>a</sup> Glejte poglavje c (Opis posameznih neželenih učinkov).

<sup>b</sup> Obstajajo poročila o bolezni presadka proti prejemniku (GvHD) in smrti med bolniki po alogenski presaditvi kostnega mozga (glejte poglavje c).

<sup>c</sup> Vključuje bolečino v kosteh, bolečine v hrbtu, artralgiijo, mialgiijo, bolečino v udih, mišično-skeletno bolečino, mišično-skeletno bolečino v prsih, bolečino v vratu.

<sup>d</sup> Primeri so bili zabeleženi v obdobju trženja zdravila pri bolnikih s presaditvijo kostnega mozga ali izplavljanjem matičnih celic v periferno kri.

<sup>e</sup> Neželeni učinki z večjo pojavnostjo med prejemniki zdravila Neupogen kot med prejemniki placeba in povezani s posledicami osnovne maligne bolezni ali citotoksične kemoterapije.

### c. Opis posameznih neželenih učinkov

#### *Preobčutljivost*

V kliničnih študijah in v obdobju po prihodu zdravila na trg so poročali o preobčutljivostnih reakcijah, vključno z anafilaksijo, izpuščajem, urtikarijo, angioedemom, dispnejo in hipotenzijo, ki so se pojavile med uvodnim ali nadaljnjim zdravljenjem. Na splošno so bila ta poročila pogostejša po intravenski uporabi. V nekaterih primerih so se simptomi med ponovno uporabo ponovili, kar nakazuje vzročno povezanost. Pri bolnikih, ki se jim pojavi resna alergijska reakcija, je treba zdravilo Neupogen trajno prekiniti.

### *Pljučni neželeni učinki*

V kliničnih študijah in v obdobju po prihodu zdravila na trg so poročali o pljučnih neželenih učinkih, vključno z intersticijsko pljučno boleznijo, pljučnim edemom in pljučno infiltracijo, v nekaterih primerih z izidom respiratorne odpovedi ali akutnega sindroma dihalne stiske (ARDS), ki sta lahko smrtna (glejte poglavje 4.4).

### *Splenomegalija in ruptura vranice*

Po uporabi filgrastima so poročali o primerih splenomegalije in ruptуре vranice. Nekateri primeri ruptуре vranice so bili smrtni (glejte poglavje 4.4).

### *Sindrom povečane prepustnosti kapilar*

Med uporabo granulocitne kolonije stimulirajočega faktorja so poročali o primerih sindroma povečane prepustnosti kapilar. Ti primeri so se na splošno pojavili pri bolnikih z napreduvalimi malignimi boleznimi, sepso, uporabo več zdravil za kemoterapijo ali zdravljenih z aferezo (glejte poglavje 4.4).

### *Kožni vaskulitis*

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Neupogen, so poročali o kožnem vaskulitisu. Mehanizem vaskulitisa pri bolnikih, ki dobivajo Neupogen, ni znan. Med dolgotrajno uporabo so o kožnem vaskulitisu poročali pri 2% bolnikov s hudo kronično nevtropenijo.

### *Levkocitoza*

Opazili so levkocitozo (število levkocitov  $> 50 \times 10^9/l$ ) pri 41% dajalcev in prehodno trombocitopenijo (število trombocitov  $< 100 \times 10^9/l$ ) po filgrastimu in levkaferezi pri 35% dajalcev (glejte poglavje 4.4).

### *Sweetov sindrom*

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Neupogen, so poročali o primerih Sweetovega sindroma (akutne febrilne nevtrofilne dermatoze).

### *Pseudoprotin (pirofosfatna hondrokalciinoza)*

Pri bolnikih z rakom, zdravljenih z zdravilom Neupogen, so poročali o pseudoprotinu (pirofosfatna hondrokalciinoza).

### *Bolezni presadka proti prejemniku (GvHD)*

Obstajajo poročila o bolezni presadka proti prejemniku (GvHD) in smrti med bolniki, ki so dobivali G-CSF po alogenski presaditvi kostnega mozga (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

### d. Pediatrična populacija

Podatki iz kliničnih študij pri pediatričnih bolnikih kažejo, da sta varnost in učinkovitost zdravila Neupogen podobna pri odraslih in otrocih, ki prejemajo citotoksično kemoterapijo, kar kaže, da v farmakokinetiki filgrastima ni starostno pogojenih razlik. Edini neželen učinek, o katerem so dosledno poročali, je bil mišično-skeletna bolečina, to pa se ne razlikuje od izkušenj pri odrasli populaciji.

Za nadaljnjo oceno uporabe zdravila Neupogen pri pediatričnih preiskovancih ni dovolj podatkov.



#### e. Druge posebne skupine bolnikov

##### *Uporaba pri starejših*

V celoti niso opazili razlik v varnosti ali učinkovitosti med preiskovanci, starejšimi od 65 let, in mlajšimi odraslimi preiskovanci (starimi > 18 let), ki so prejeli citotoksično kemoterapijo, klinične izkušnje pa niso pokazale razlik v odzivih med starejšimi in mlajšimi odraslimi bolniki. Pri starejših preiskovancih ni dovolj podatkov za oceno uporabe zdravila Neupogen pri drugih odobrenih indikacijah zdravila Neupogen.

##### *Pediatrični bolniki s hudo kronično nevtropenijo*

Pri pediatričnih bolnikih s hudo kronično nevtropenijo, ki prejema kronično zdravljenje z zdravilom Neupogen, so poročali o primerih zmanjšane kostne gostote in osteoporoze.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke  
Sektor za farmakovigilanco  
Nacionalni center za farmakovigilanco  
Slovenčeva ulica 22  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 (0)8 2000 500  
Faks: +386 (0)8 2000 510  
e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)  
spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Učinki prevelikega odmerjanja zdravila Neupogen niso ugotovljeni. Prekinitev zdravljenja z zdravilom Neupogen ponavadi v 1 do 2 dneh povzroči 50 % zmanjšanje števila nevtrofilcev v obtoku, njihovo število pa se normalizira v 1 do 7 dneh.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za spodbujanje imunske odzivnosti, kolonije spodbujajoči faktorji. Oznaka ATC: L03AA02

Humani G-CSF je glikoprotein, ki uravnava nastajanje in sproščanje funkcionalnih nevtrofilcev iz kostnega mozga. Zdravilo Neupogen vsebuje r-metHuG-CSF (filgrastim), ki v 24 urah izrazito poveča število nevtrofilcev v periferni krvi; število monocitov se ob tem nekoliko poveča. Pri nekaterih bolnikih s hudo kronično nevtropenijo lahko filgrastim nekoliko poveča tudi število eozinofilcev in bazofilcev v obtoku v primerjavi z izhodiščem; del teh bolnikov ima lahko eozinofilijo ali bazofilijo že pred zdravljenjem. V območju priporočenih odmerkov je povečanje števila nevtrofilcev odvisno od odmerka. Preizkusi kemotaktične in fagocitne funkcije so pokazali, da delujejo nevtrofilci, ki nastanejo v odziv na zdravljenje s filgrastimom, normalno ali močneje. Po koncu zdravljenja s

filgrastimom se število nevtrofilcev v obtoku v 1 do 2 dneh zmanjša za 50 %, v normalno območje pa vrne v 1 do 7 dneh.

Pri bolnikih, ki dobivajo citotoksično kemoterapijo, filgrastim znatno zmanjša incidenco, izrazitost in trajanje nevtropenije in febrilne nevtropenije. Zdravljenje s filgrastimom znatno zmanjša trajanje febrilne nevtropenije, uporabo antibiotikov in hospitalizacijo po indukcijski kemoterapiji akutne mieloične levkemije ali mieloablacijski terapiji, ki ji sledi presaditev kostnega mozga. Incidenca zvišane telesne temperature in dokumentiranih okužb se v nobenem od teh primerov ni zmanjšala. Trajanje zvišane telesne temperature se pri bolnikih, deležnih mieloablacijske terapije in nato presaditve kostnega mozga, ni skrajšalo.

Filgrastim sam ali po kemoterapiji izplavi krvotvorne matične celice v periferno kri. Avtologne matične celice je mogoče odvzeti iz periferne krvi in jih infundirati po visokoodmerni citotoksični terapiji, bodisi namesto presaditve kostnega mozga ali kot dodatek k njej. Infuzija matičnih celic periferne krvi pospeši hematopoetsko obnovo, tako skrajša obdobje tveganja za hemoragične zaplete in zmanjša potrebo po transfuzijah trombocitov.

Prejemniki alogenskih matičnih celic periferne krvi, izplavljenih z uporabo zdravila Neupogen, so doživeli znatno hitrejšo hematološko okrevanje. Tako se je v primerjavi z alogensko presaditvijo kostnega mozga značilno skrajšal tudi čas do nepodprte obnove trombocitov.

Ena retrospektivna evropska študija, v kateri so ocenjevali uporabo G-CSF po alogenski presaditvi kostnega mozga pri bolnikih z akutnimi levkemijami, je nakazala večje tveganje GvHD, z zdravljenjem povezane umrljivosti (ZPU) in umrljivosti ob uporabi G-CSF. Druga, ločena retrospektivna mednarodna študija pri bolnikih z akutno ali kronično mieloično levkemijo ni pokazala vpliva na tveganje GvHD, ZPU ali umrljivosti. Metaanaliza študij alogenskih presaditev, ki je zajela rezultate 9 prospektivnih randomiziranih preskušanj, 8 retrospektivnih študij in 1 študije primerov s kontrolami, ni odkrila vplivov na tveganje akutne GvHD, kronične GvHD ali zgodnje umrljivosti, povezane z zdravljenjem.

**Relativno tveganje (95 % IZ) GvHD in ZPU  
po zdravljenju z G-CSF po presaditvi kostnega mozga**

| Objava                                   | Obdobje študije        | n     | Akutna GvHD II.-IV. stopnje | Kronična GvHD        | ZPU                  |
|--|------------------------|-------|-----------------------------|----------------------|----------------------|
| Metaanaliza (2003)                       | 1986–2001 <sup>a</sup> | 1.198 | 1,08<br>(0,87, 1,33)        | 1,02<br>(0,82, 1,26) | 0,70<br>(0,38, 1,31) |
| Evropska retrospektivna študija (2004)   | 1992–2002 <sup>b</sup> | 1.789 | 1,33<br>(1,08, 1,64)        | 1,29<br>(1,02, 1,61) | 1,73<br>(1,30, 2,32) |
| Mednarodna retrospektivna študija (2006) | 1995–2000 <sup>b</sup> | 2.110 | 1,11<br>(0,86, 1,42)        | 1,10<br>(0,86, 1,39) | 1,26<br>(0,95, 1,67) |

<sup>a</sup>Analiza zajema študije, ki so vključile presaditve kostnega mozga v tem obdobju; v nekaterih študijah so uporabili GM-CSF.

<sup>b</sup>Analiza zajema bolnike, ki so jim v tem obdobju presadili kostni mozeg.

Uporaba filgrastima za izplavljanje matičnih celic v periferno kri pri zdravih dajalcih pred alogensko presaditvijo matičnih celic periferne krvi

Pri večini zdravih dajalcev podkožno uporabljeni odmerek filgrastima 10 µg/kg/dan 4 do 5 dni zapored omogoči pridobitev  $\geq 4 \times 10^6$  celic CD34<sup>+</sup>/kg telesne mase po dveh levkaferezah.

Pri otrocih in odraslih s hudo kronično nevtropenijo (hudo prirojeno, ciklično in idiopatsko nevtropenijo) filgrastim povzroči dolgotrajno povečanje absolutnega števila nevtrofilcev v periferni krvi in zmanjša pogostnost okužb in sorodnih zapletov.

Pri bolnikih, okuženih s HIV, filgrastim vzdržuje normalno število nevtrofilcev, kar omogoča načrtovano odmerjanje protivirusnih in/ali drugih mielosupresivnih zdravil. Ni dokazov, da bi filgrastim povečal replikacijo HIV pri bolnikih, okuženih s HIV.

Tako kot drugi hematopoetski rastni faktorji tudi G-CSF *in vitro* stimulira človeške endotelijske celice.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Očistek filgrastima ima tako po podkožni kot po intravenski uporabi farmakokinetiko prvega reda. Eliminacijski razpolovni čas filgrastima v serumu je približno 3,5 ure, očistek pa približno 0,6 ml/min/kg. Pri bolnikih po avtologni presaditvi kostnega mozga trajno infundiranje zdravila Neupogen v obdobju do 28 dni ni povzročilo kopičenja zdravila, eliminacijski razpolovni čas pa je bil primerljiv. Obstaja pozitivna linearna korelacije med odmerkom filgrastima in njegovo koncentracijo v serumu, ne glede na to, ali je zdravilo uporabljeno intravensko ali podkožno. Po podkožni uporabi priporočenih odmerkov je koncentracija v serumu nad 10 ng/ml ostala od 8 do 16 ur. Volumen distribucije v krvi je približno 150 ml/kg.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Filgrastim so raziskali v študijah toksičnosti ponavljajočih odmerkov, ki so trajale do 1 leto. Te študije so pokazale spremembe, ki jih je mogoče pripisati pričakovanim farmakološkimi delovanjem, vključno z zvišanjem števila levkocitov, mieloidno hiperplazijo kostnega mozga, ekstramedularno granulopoezo in povečanjem vranice. Vse te spremembe so bile povratne po prenehanju zdravljenja.

Vplive filgrastima na prenatalni razvoj so raziskali pri podganah in kuncih. Intravenska (80 µg/kg/dan) uporaba filgrastima pri kuncih med obdobjem organogeneze je bila toksična za samice-matere. Opazili so povečanje spontanih splavov, poimplantacijsko izgubo in zmanjšanje povprečne velikosti živega legla in telesne mase plodov.

Na podlagi podatkov o drugem filgrastimskem zdravilu, podobnemu zdravilu Neupogen, so opazili primerljive izsledke in dodatno še porast malformacij pri plodovih z odmerkom 100 µg/kg/dan; to je za samice-matere toksičen odmerek, ki ustreza sistemski izpostavljenosti približno 50- do 90-krat večji od izpostavljenosti pri bolnikih, zdravljenih s kliničnim odmerkom 5 µg/kg/dan. Raven odmerka brez opaženih neželenih učinkov za embrio-fetalno toksičnost je bila v tej študiji 10 µg/kg/dan; to ustreza sistemski izpostavljenosti, ki je približno 3- do 5-krat večja od izpostavljenosti, doseženi pri bolnikih, zdravljenih s kliničnim odmerkom.

Pri brejih podganah niso opazili toksičnih učinkov na samice matere ali plodove pri odmerkih do 575 µg/kg/dan. Pri potomstvu podgan, ki so prejele filgrastim med perinatalnim obdobjem in obdobjem dojenja, so opazili zapoznelo zunanjo diferenciacijo in upočasnitev rasti ( $\geq 20$  µg/kg/dan) ter malenkost krajšo stopnjo preživetja (100 µg/kg/dan).

Filgrastim ni imel opaznega vpliva na plodnost podganjih samcev ali samic.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

natrijev acetat\*

sorbitol (E420)

polisorbit 80

voda za injekcije

\*Natrijev acetat nastane s titriranjem ledoceta z natrijevim hidroksidom.

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravila Neupogen ne smete redčiti z raztopinami soli.

Razredčeni filgrastim se lahko adsorbira na steklo in plastične materiale.

Zdravila ne smete mešati z drugimi zdravili razen tistih, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### **6.3 Rok uporabnosti**

36 mesecev.

Kemična in fizikalna stabilnost razredčene raztopine za infundiranje med uporabo sta dokazani za 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C. Z mikrobiološkega stališča je zdravilo treba uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C, razen če je razredčenje opravljeno v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi od 2 do 8 °C.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

Naključna izpostavljenost temperaturam v območju zmrzišča nima neugodnega vpliva na stabilnost zdravila Neupogen.

Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

### **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

Pakiranje z eno ali petimi napolnjenimi injekcijskimi brizgami po 0,5 ml raztopine za injiciranje zdravila Neupogen.

Napolnjene injekcijske brizge so izdelane iz stekla tipa I in imajo na konici fiksno nameščeno iglo iz nerjavnega jekla. Pokrovček igle na napolnjeni injekcijski brizgi vsebuje suh naravni kavčuk (derivat lateksa) ali sintetično gumo. Glejte poglavje 4.4.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Če je potrebno, lahko zdravilo Neupogen razredčite v 5 % glukozi.

Raztopine ni nikoli priporočljivo razredčiti na končno koncentracijo, manjšo od 0,2 milijona enot (2 µg) na ml.

Raztopino morate pred uporabo pregledati. Uporabiti smete samo bistro raztopino brez delcev.

Pri bolnikih, ki prejemajo terapijo s filgrastimom, razredčenim na koncentracije pod 1,5 milijona enot (15 µg) na ml, je treba dodati humani serumski albumin (HSA) do končne koncentracije 2 mg/ml.

Primer: Če je končna količina za injiciranje 20 ml, je treba celotne odmerke filgrastima, manjše od 30 milijonov enot (300 µg), dati z dodatkom 0,2 ml 20 % raztopine humanega albumina po Ph. Eur.

Zdravilo Neupogen ne vsebuje konzervansov. Zaradi možnosti kontaminacije z mikroorganizmi so napolnjene injekcijske brizge zdravila Neupogen namenjene le za enkratno uporabo.

Če je zdravilo Neupogen razredčeno s 5 % raztopino glukoze, je kompatibilno s steklom in različnimi plastičnimi materiali, vključno s PVC, poliolefinom (kopolimerom polipropilena in polietilena) in polipropilenom.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/01/01104/003-004

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve pridobitve: 3. 7. 2001  
Datum zadnjega podaljšanja: 27. 8. 2018

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

3. 12. 2020