

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Neulasta 6 mg roztwór do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampulko-strzykawka zawiera 6 mg pegfilgrastymu* w 0,6 ml roztworu do wstrzykiwań. Uwzględniając jedynie zawartość białka stężenie wynosi 10 mg/ml**.

*Wytwarzany w komórkach *Escherichia coli* za pomocą techniki rekombinacji DNA, a następnie łączony z glikolem polietylenowym (PEG).

**Po uwzględnieniu cząsteczek glikolu polietylenowego stężenie wynosi 20 mg/ml.

Mocy produktu Neulasta nie należy porównywać z innymi pegylowanymi lub niepegylowanymi białkami z tej samej grupy terapeutycznej. Więcej informacji, patrz punkt 5.1.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda ampulostrzykawka zawiera 30 mg sorbitolu (E420) (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie).

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) z osobistym aplikatorem (ONPRO).

Przezroczysty, bezbarwny roztwór do wstrzykiwań.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania gorączki neutropenicznej u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Neulasta powinno być wdrożone i nadzorowane przez lekarzy z doświadczeniem w dziedzinie onkologii i (lub) hematologii.

Dawkowanie

Zaleca się stosowanie jednej dawki zawierającej 6 mg produktu Neulasta (jedna ampulko-strzykawka) w każdym cyklu chemioterapii, podawanej co najmniej 24 godziny po zakończeniu chemioterapii cytotoksycznej.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Neulasta u dzieci. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale nie można sformułować zaleceń dotyczących dawkowania.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie zaleca się zmiany dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w tym w schyłkowym stadium niewydolności.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Neulasta należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym za pomocą:

- ampułko-strzykawki do podawania ręcznego lub
- ampułko-strzykawki z osobistym aplikatorem do podawania automatycznego.

Neulasta 6 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Ręcznie wykonywane wstrzyknięcia powinny być podawane w udo, brzuch lub ramię.

Neulasta 6 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce z osobistym aplikatorem

Osobisty aplikator należy napełnić przy użyciu pakowanej łącznie z nim ampułko-strzykawki. Osobisty aplikator należy umieścić na nieuszkodzonej, niepodrażnionej skórze na tylnej części ramienia lub na brzuchu. Tylną część ramienia można wykorzystać jedynie w sytuacji, gdy pacjent posiada opiekuna, który może monitorować stan osobistego aplikatora. Po około 27 godzinach od umieszczenia osobistego aplikatora na skórze pacjenta produkt Neulasta będzie podawany przez około 45 minut. Po napełnieniu osobistego aplikatora należy go natychmiast umieścić na skórze pacjenta i można to zrobić w tym samym dniu, w którym podano chemioterapię cytotoksyczną, o ile czas założenia osobistego aplikatora jest odpowiednio zsynchronizowany, aby zagwarantować podanie produktu Neulasta co najmniej po 24 godzinach od otrzymania chemioterapii cytotoksycznej.

Osobisty aplikator należy stosować jedynie w połączeniu z zapakowaną razem z nim ampułko-strzykawką. Zapakowana ampułko-strzykawka zawiera nadmiar roztworu, aby zrównoważyć ilość płynu, jaka pozostaje w osobistym aplikatorze po podaniu. Jeżeli ampułko-strzykawka zapakowana razem z osobistym aplikatorem zostanie użyta do ręcznego wykonania wstrzyknięcia podskórnego, pacjent otrzyma większą niż zalecana dawkę leku. Jeżeli ampułko-strzykawka przeznaczona do ręcznego wykonania wstrzyknięcia podskórnego zostanie użyta z osobistym aplikatorem, pacjent otrzyma mniejszą niż zalecana dawkę leku.

Instrukcje dotyczące przygotowania leku do stosowania przedstawiono w sekcji 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikacja

W celu poprawienia identyfikacji przepisywanych pacjentom czynników wzrostu kolonii granulocytów (ang. granulocyte-colony stimulating factors, G-CSFs), należy w dokumentacji pacjenta wyraźnie zanotować nazwę handlową podawanego produktu.

Ograniczone dane kliniczne sugerują porównywalny czas do uzyskania poprawy w przebiegu ciężkiej neutropenii dla pegfilgrastymu i filgrastymu u pacjentów z ostrą białaczką szpikową (ang. acute myeloid leukaemia, AML) występującą *de novo* (patrz punkt 5.1). Nie określono jednak długotrwałych skutków działania pegfilgrastymu w ostrej białaczce szpikowej, tak więc w tej grupie pacjentów należy stosować go ostrożnie.

Czynnik wzrostu kolonii granulocytów może stymulować wzrost komórek szpiku *in vitro*; podobny efekt *in vitro* może wystąpić dla niektórych komórek nie pochodzących ze szpiku.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność pegfilgrastymu nie były badane u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi, przewlekłą białaczką pochodzenia szpikowego oraz u pacjentów z wtórną ostrą białaczką szpikową; dlatego nie należy go stosować w tych grupach pacjentów. Szczególną uwagę należy zwrócić na rozróżnienie przemiany blastycznej w przewlekłej białaczce szpikowej od tej w ostrej białaczce szpikowej.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność pegfilgrastymu nie były ustalone u pacjentów z ostrą białaczką szpikową występującą *de novo* w wieku < 55 lat z wynikiem badania cytogenetycznego t (15; 17).

Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności pegfilgrastymu u pacjentów otrzymujących wysokie dawki chemioterapii. Nie należy stosować tego produktu leczniczego w celu zwiększenia dawki chemioterapii cytotoksycznej poza ustalone schematy dawkowania.

Działania niepożądane w obrębie płuc

Po podaniu G-CSF odnotowywano przypadki działań niepożądanych w obrębie płuc, w szczególności śródmiąższowego zapalenia płuc. Ryzyko ich wystąpienia może być większe u pacjentów z ostatnio przeżyтыми zapalnymi zmianami naciekowymi w płucach lub zapaleniem płuc (patrz punkt 4.8).

Objawy płucne, takie jak kaszel, gorączka i duszność, występujące razem z objawami radiologicznymi świadczącymi o naciekach zapalnych w płucach, pogorszenie wydolności oddechowej oraz zwiększenie liczby granulocytów obojętnochłonnych mogą świadczyć o rozpoczynającym się zespole ostrej niewydolności oddechowej (ang. acute respiratory distress syndrome, ARDS). W takim przypadku lekarz podejmuje decyzję o przerwaniu stosowania pegfilgrastymu i rozpoczęciu odpowiedniego leczenia (patrz punkt 4.8).

Kłębuszkowe zapalenie nerek

U pacjentów otrzymujących filgrastym i pegfilgrastym odnotowano występowanie kłębuszkowego zapalenia nerek. Na ogół kłębuszkowe zapalenie nerek ustępowało po zmniejszeniu dawki lub po zaprzestaniu podawania filgrastymu i pegfilgrastymu. Zaleca się monitorowanie wyników badania moczu.

Zespół przesiąkania włóściczek

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

Powiększenie śledziony i pęknięcie śledziony

Po podaniu pegfilgrastymu odnotowano zwykle bezobjawowe przypadki powiększenia śledziony oraz przypadki pęknięcia śledziony, w tym kilka śmiertelnych (patrz punkt 4.8). W związku z tym należy uważnie kontrolować wielkość śledziony (np. badanie lekarskie, ultrasonografia). Rozpoznanie pęknięcia śledziony należy rozważyć u pacjentów zgłaszających ból w lewym nadbrzuszu lub na szczycie barku.

Trombocytopenia i niedokrwistość

Podawanie samego pegfilgrastymu nie zapobiega wystąpieniu trombocytopenii ani niedokrwistości spowodowanej stosowaniem pełnej dawki chemioterapii mielosupresyjnej, zgodnie z przepisaniem

schematem dawkowania. Zaleca się regularne monitorowanie liczby płytek krwi i hematokrytu. Należy zachować szczególną ostrożność podczas podawania chemioterapeutyków (pojedynczo lub w skojarzeniu), które mogą powodować ciężką trombocytopenię.

Błędne zastosowanie produktu w wyniku awarii urządzenia

Istnieje ryzyko wystąpienia błędu w podaniu produktu, w szczególności ryzyko podania niepełnej dawki pegfilgrastymu lub jej całkowitego pominięcia, w przypadku awarii lub wadliwego działania osobistego aplikatora. Jeśli dawka została podana częściowo lub pominięta, pacjent może być w większym stopniu zagrożony ryzykiem wystąpienia zdarzeń takich jak neutropenia, gorączka neutropeniczna i (lub) zakażenie, niż w przypadku prawidłowego podania dawki. Pracownik ochrony zdrowia musi upewnić się, że pacjent został odpowiednio przeszkolony ze sposobu stosowania osobistego aplikatora i rozumie, że w przypadku podejrzenia awarii lub wadliwego działania urządzenia musi natychmiast poinformować o tym pracownika ochrony zdrowia, gdyż konieczne może być podanie dawki zastępczej. Dokładną instrukcję użycia dla pracowników ochrony zdrowia i pacjentów podano w ulotce dla pacjenta. Pacjent powinien otrzymać również Kartę pacjenta.

Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa

U pacjentów z cechą niedokrwistości sierpowatokrwinkowej lub z niedokrwistością sierpowatokrwinkową przełomy choroby były związane ze stosowaniem pegfilgrastymu (patrz punkt 4.8). Dlatego lekarze powinni zachować ostrożność przepisując pegfilgrastym pacjentom z cechą niedokrwistości sierpowatokrwinkowej lub z niedokrwistością sierpowatokrwinkową – należy monitorować właściwe parametry kliniczne oraz laboratoryjne i uwzględnić możliwość wystąpienia związku pomiędzy podawaniem tego produktu leczniczego a powiększeniem śledziona i przełomami spowodowanymi zamknięciem naczyń krwionośnych.

Leukocytoza

U mniej niż 1% pacjentów otrzymujących pegfilgrastym liczba krwinek białych wynosiła $100 \times 10^9/l$ lub więcej. Nie opisano zdarzeń niepożądanych bezpośrednio związanych z takim stopniem leukocytozy. Takie zwiększenie liczby krwinek białych jest przemijające – najczęściej występuje w okresie od 24 do 48 godzin po podaniu leku i jest związane z efektem farmakodynamicznym tego produktu leczniczego. W związku z klinicznym działaniem i możliwością wystąpienia leukocytozy, podczas trwania terapii należy regularnie oznaczać liczbę białych krwinek. Jeśli liczba leukocytów przekroczy $50 \times 10^9/l$ po osiągnięciu spodziewanego nadiru, stosowanie tego produktu leczniczego należy natychmiast przerwać.

Nadwrażliwość

Po rozpoczęciu lub w trakcie leczenia pacjentów pegfilgrastymem, zgłaszano reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne. U pacjentów z klinicznie istotną nadwrażliwością należy trwale zaprzestać podawania pegfilgrastymu. Nie należy podawać pegfilgrastymu pacjentom z nadwrażliwością na pegfilgrastym lub filgrastym w wywiadzie. Jeśli wystąpią ciężkie reakcje alergiczne, należy zastosować odpowiednie leczenie, ze ścisłą obserwacją pacjenta przez kilka dni.

Immunogenność

Podobnie jak w przypadku wszystkich białek leczniczych możliwe jest wystąpienie immunogenności. Częstość powstawania przeciwciał skierowanych przeciwko pegfilgrastymowi jest ogólnie mała. Podobnie jak w przypadku wszystkich biologicznych produktów leczniczych spodziewane jest powstanie przeciwciał wiążących; jednakże, jak dotąd nie zaobserwowano, aby miały właściwości neutralizujące.

Zapalenie aorty

Zapalenie aorty zgłaszano po podaniu czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) zdrowym ochotnikom i pacjentom z nowotworami złośliwymi. Zaobserwowane objawy obejmują: gorączkę, ból brzucha, złe samopoczucie, ból pleców i zwiększenie wartości markerów zapalenia (np. białko C-reaktywne i liczba białych krwinek). W większości przypadków zapalenie aorty zdiagnozowano za pomocą tomografii komputerowej i zwykle ustępowało ono po odstawieniu G-CSF. Patrz także punkt 4.8.

Inne ostrzeżenia

Nie przeprowadzono odpowiednich badań dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności działania produktu Neulasta podawanego w celu mobilizacji prekursorowych komórek krwi u pacjentów ani u zdrowych dawców.

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

Osobisty aplikator zawiera klej akrylowy. U pacjentów, którzy mają reakcje na kleje akrylowe użycie tego produktu może spowodować reakcje alergiczne.

Zwiększenie aktywności krwiotwórczej szpiku w odpowiedzi na terapię powodującą wzrost komórek było związane z przemijającym patologicznym gromadzeniem znacznika w scyntygraficznym obrazie kości. Należy brać to pod uwagę podczas interpretowania wyników obrazowych szpiku.

Neulasta zawiera sorbitol. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją fruktozy nie powinni stosować tego produktu.

Produkt ten zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 6 mg dawki, co oznacza, że jest zasadniczo „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Z uwagi na potencjalną wrażliwość szybko dzielących się komórek szpiku na chemioterapię cytotoksyczną, pegfilgrastym należy podawać co najmniej 24 godziny po zakończeniu chemioterapii. W badaniach klinicznych stwierdzono, że produkt Neulasta można bezpiecznie podawać na 14 dni przed rozpoczęciem chemioterapii. Nie analizowano jednoczesnego stosowania produktu Neulasta z żadnym chemioterapeutykiem. W badaniach na modelach zwierzęcych wykazano, że leczenie skojarzone za pomocą produktu Neulasta i 5-fluorouracylu (5-FU) lub innych produktów z grupy antymetabolitów nasila działanie mielosupresyjne.

W badaniach klinicznych nie analizowano szczegółowo możliwych interakcji z innymi hematopoetycznymi czynnikami wzrostu ani z cytokinami.

Nie prowadzono badań nad interakcją z litem, który również powoduje nasilenie procesu uwalniania granulocytów obojętnochłonnych. Nie istnieją dowody świadczące o tym, że podobna interakcja może być szkodliwa.

Nie analizowano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Neulasta u pacjentów otrzymujących chemioterapię powodującą opóźnioną mielosupresję, np. pochodne mocznika.

Wprawdzie nie prowadzono swoistych badań dotyczących interakcji ani metabolizmu produktu Neulasta, niemniej jednak w badaniach klinicznych nie stwierdzono przesłanek świadczących o interakcjach tego produktu z innymi produktami leczniczymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania pegfilgrastymu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Pegfilgrastym nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Kobiety, które zajdą w ciążę w trakcie leczenia produktem Neulasta zachęca się do udziału w programie Obserwacja Ciąży prowadzonym przez firmę Amgen. Dane kontaktowe znajdują się w punkcie 6. Ulotki dołączonej do opakowania.

Karmienie piersią

Brak wystarczających danych dotyczących przenikania pegfilgrastymu / metabolitów do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie pegfilgrastymu biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Kobiety, które karmią piersią w trakcie leczenia produktem Neulasta zachęca się do udziału w programie Obserwacja Laktacji prowadzonym przez firmę Amgen. Dane kontaktowe znajdują się w punkcie 6. Ulotki dołączonej do opakowania.

Płodność

Pegfilgrastym nie wpływał na rozrodczość ani płodność u samców i samic szczurów, po zastosowaniu skumulowanej dawki tygodniowej będącej około 6 do 9 razy większą niż dawka zalecana u ludzi (na podstawie powierzchni ciała) (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pegfilgrastym nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej opisywanymi działaniami niepożądanymi były bóle kości [bardzo często ($\geq 1/10$)] i bóle mięśniowo-szkieletowe [często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)]. Bóle kości były najczęściej przemijające i miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego; u większości pacjentów ustępowały po podaniu standardowych leków przeciwbólowych.

Po podaniu pegfilgrastymu, w początkowej lub późniejszej fazie leczenia występowały reakcje nadwrażliwości, w tym wysypka na skórze, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, duszność, rumień, uderzenia gorąca i spadek ciśnienia [niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)]. U pacjentów otrzymujących pegfilgrastym mogą wystąpić ciężkie reakcje alergiczne, w tym anafilaksja (niezbyt często) (patrz punkt 4.4).

U pacjentów poddawanych chemioterapii, po podaniu czynnika wzrostu kolonii granulocytów odnotowano niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) występowanie zespołu przesiąkania włóściczek, który może zagrażać życiu w przypadku opóźnienia leczenia, patrz punkt 4.4 i podpunkt „Omówienie wybranych działań niepożądanych” poniżej.

Niezbyt często występowało powiększenie śledziony, głównie bezobjawowe.

Niezbyt często po podaniu pegfilgrastymu były zgłaszane pęknięcia śledziony, w tym śmiertelne (patrz punkt 4.4).

Niezbyt często zgłaszano działania niepożądane dotyczące płuc, takie jak śródmiąższowe zapalenie płuc, obrzęk płuc, zmiany naciekowe w płucach i zwłóknienia w płucach. Niezbyt często prowadziło to do niewydolności oddechowej lub zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS), w tym przypadków zakończonych zgonem (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z cechą niedokrwistości sierpowatokrwinkowej lub z niedokrwistością sierpowatokrwinkową zgłaszano pojedyncze przypadki przełomów choroby (niezbyt często) (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane zgłaszane w trakcie badań klinicznych oraz zgłaszane spontanicznie. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane				
	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt Często (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000)	Bardzo rzadko (< 1/10 000)
Zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego		Trombocytopenia ¹ Leukocytoza ¹	Przełom niedokrwistości sierpowatokrwinkowej ² Powiększenie śledziony ² Pęknięcie śledziony ²		
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje nadwrażliwości Anafilaksja		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Zwiększenie stężenia kwasu moczowego		
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy ¹				
Zaburzenia naczyniowe			Zespół przesiąkania włóścików ¹	Zapalenie aorty	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Zespół ostrej niewydolności oddechowej ² Działania niepożądane w obrębie płuc (śródmiąższowe zapalenie płuc, obrzęk płuc, nacieki zapalne i zwłóknienia w płucach) Krwioplucie	Krwotok płucny	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności ¹				

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane				
	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt Często (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000)	Bardzo rzadko (< 1/10 000)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Kontaktowe zapalenie skóry ¹	Zespół Sweeta (ostra dermatoza z gorączką) ^{1,2} Zapalenie naczyń krwionośnych skóry ^{1,2}		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból kości	Ból kostno - mięśniowy (ból mięśni, ból stawów, ból kończyn, ból pleców, ból mięśniowo-szkieletowy, ból szyi)			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Kłębuszkowe zapalenie nerek ²		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podawania		Ból w miejscu wstrzyknięcia ¹ Reakcje w miejscu podania ¹ Niekardiologiczny ból w klatce piersiowej	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ²		
Badania diagnostyczne			Zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej i fosfatazy zasadowej ¹ Przemijające podwyższenie aktywności ALAT lub AspAT ¹		

¹ Patrz „Omówienie wybranych działań niepożądanych” poniżej.

² To działanie niepożądane zostało zidentyfikowane w badaniach po wprowadzeniu produktu do obrotu, ale nie zostało zaobserwowane w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych przeprowadzonych u dorosłych. Kategorie częstości została oszacowana na podstawie obliczeń statystycznych opartych na wynikach uzyskanych od 1576 pacjentów otrzymujących produkt Neulasta, w dziewięciu randomizowanych badaniach klinicznych.

Omówienie wybranych działań niepożądanych

Niezbyt często zgłaszano występowanie zespołu Sweeta, chociaż w niektórych przypadkach mogło odgrywać rolę jednoczesne występowanie nowotworów układu krwiotwórczego.

U pacjentów otrzymujących pegfilgrastym zgłaszano niezbyt często zapalenie naczyń krwionośnych skóry. Mechanizm zapalenia naczyń u tych pacjentów nie jest znany.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia (niezbyt często), jak również ból w miejscu wstrzyknięcia (często) występowały w początkowym lub podtrzymującym leczeniu pegfilgrastymem.

W przypadku stosowania osobistego aplikatora zgłaszano występowanie reakcji w miejscu podania (w tym zdarzenia takie jak: krwotok, ból, dyskomfort, zasinienie i rumień).

Podczas stosowania osobistego aplikatora zgłaszano występowanie kontaktowego zapalenia skóry i miejscowych reakcji skórnych, takich jak wysypka, świąd i pokrzywka, co prawdopodobnie wskazuje na reakcję nadwrażliwości na klej.

Zgłaszano często leukocytozę (liczba białych krwinek $> 100 \times 10^9/l$) (patrz punkt 4.4).

U pacjentów otrzymujących produkt Neulasta po zakończeniu chemioterapii cytotoksycznej występowały: niezbyt często, lekkie do umiarkowanego zwiększenie stężenia kwasu moczowego i aktywności fosfatazy zasadowej oraz niezbyt często, lekkie do umiarkowanego zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej. Wszystkie powyższe zmiany były odwracalne i nie powodowały objawów klinicznych.

Stwierdzono bardzo częste występowanie nudności oraz bólu głowy u pacjentów otrzymujących chemioterapię.

U pacjentów otrzymujących pegfilgrastym po chemioterapii cytotoksycznej obserwowano niezbyt często zwiększenie wartości wyników prób wątrobowych: aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AspAT). To zwiększenie jest przemijające i aktywności wracają do wartości początkowych.

Zgłaszano często trombocytopenię.

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

Dzieci i młodzież

Doświadczenie w stosowaniu produktu Neulasta u dzieci jest ograniczone. Zaobserwowano, że ciężkie działania niepożądane u młodszych dzieci w wieku 0-5 lat występowały z większą częstotliwością (92%) niż u dorosłych i niż u dzieci starszych w wieku 6-11 i 12-21 lat, u których częstotliwość ciężkich zdarzeń niepożądanych wynosiła odpowiednio 80% i 67%. Najczęściej występującą reakcją niepożądaną był ból kości (patrz punkt 5.1 i 5.2).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Pojedyncze dawki w wysokości 300 $\mu\text{g/kg}$ mc. podawano podskórnie ograniczonej liczbie zdrowych ochotników oraz pacjentom z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, nie obserwując żadnych ciężkich działań niepożądanych. Zdarzenia niepożądane były podobne do tych, które obserwowano u pacjentów otrzymujących mniejsze dawki pegfilgrastymu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunostymulujące, czynniki stymulujące tworzenie kolonii, kod ATC: L03AA13

Ludzki czynnik wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) jest glikoproteiną regulującą procesy wytwarzania i uwalniania granulocytów obojętnochłonnych ze szpiku kostnego. Pegfilgrastym jest koniugatem kowalencyjnym rekombinowanego ludzkiego G-CSF (r-metHuG-CSF) z jedną cząsteczką glikolu polietylenowego (PEG), o masie cząsteczkowej 20 kDa. Pegfilgrastym ma dłuższy niż filgrastym okres półtrwania, na skutek mniejszego klirensu nerkowego. Wykazano, że pegfilgrastym i filgrastym charakteryzują się identycznym sposobem działania – powodują znaczące zwiększenie liczby granulocytów obojętnochłonnych w krwi obwodowej w ciągu 24 godzin od podania oraz niewielkie zwiększenie liczby monocytów i (lub) limfocytów. Na podstawie badań aktywności chemotaktycznej i fagocytarnej wykazano, że granulocyty obojętnochłonne wytwarzane po podaniu pegfilgrastymu wykazują prawidłową lub wzmoczoną aktywność, podobnie jak po podaniu filgrastymu. Podobnie jak w przypadku innych hematopoetycznych czynników wzrostu, w warunkach *in vitro* wykazano, że G-CSF stymuluje ludzkie komórki śródbłonne. W warunkach *in vitro* G-CSF może stymulować wzrost komórek szpikowych, w tym komórek nowotworowych; podobne działanie obserwowano również *in vitro* w stosunku do komórek nie pochodzących ze szpiku kostnego.

W dwóch randomizowanych głównych badaniach, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem pacjentów z rakiem piersi wysokiego ryzyka w stopniu zaawansowania II – IV, poddawanych chemioterapii mielosupresyjnej doksorubicyną i docetakselem, zastosowanie pegfilgrastymu w jednej dawce na cykl skróciło czas trwania neutropenii i częstość występowania neutropenii z gorączką, podobnie jak po codziennym podawaniu filgrastymu średnio przez 11 dni. Po zastosowaniu opisanego schematu dawkowania, bez podawania czynników wzrostu, uzyskano średni czas trwania neutropenii 4. stopnia wynoszący 5 – 7 dni i 30 - 40% występowanie neutropenii z gorączką. W jednym z badań (n = 157) podawano pegfilgrastym w stałej dawce wynoszącej 6 mg. Średni czas trwania neutropenii 4. stopnia w grupie otrzymującej pegfilgrastym wynosił 1,8 dnia, a w grupie otrzymującej filgrastym 1,6 dnia (różnica pomiędzy grupami: 0,23 dnia, 95% przedział ufności: -0,15, 0,63). Przez cały czas trwania badania częstość występowania neutropenii z gorączką w grupie otrzymującej pegfilgrastym wynosiła 13%, a w grupie otrzymującej filgrastym - 20% (różnica pomiędzy grupami: 7%; 95% przedział ufności: -19%, 5%). W drugim badaniu (n = 310) podawano dawkę dostosowaną do masy ciała (100 µg/kg mc.). Średni czas trwania neutropenii 4. stopnia w grupie otrzymującej pegfilgrastym wynosił 1,7 dnia, a w grupie otrzymującej filgrastym – 1,8 dnia (różnica pomiędzy grupami: 0,03 dnia, 95% przedział ufności: -0,36, 0,30). Sumaryczna częstość występowania neutropenii z gorączką w grupie otrzymującej pegfilgrastym wynosiła 9%, a w grupie otrzymującej filgrastym – 18% (różnica pomiędzy grupami: 9%, 95% przedział ufności: -16,8% i -1,1%).

W kontrolowanym placebo, podwójnie ślepym badaniu z udziałem pacjentów z rakiem piersi wpływ pegfilgrastymu na występowanie gorączki neutropenicznej oceniono po leczeniu schematem chemioterapii, w którym ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej wynosi 10-20% (docetaksel 100 mg/m² pc. co 3 tygodnie przez 4 cykle). Zrandomizowano 928 pacjentów, którzy otrzymali albo pojedynczą dawkę pegfilgrastymu albo placebo około 24 godziny (dzień 2.) po chemioterapii w każdym z cykli. Występowanie gorączki neutropenicznej było mniejsze u pacjentów leczonych pegfilgrastymem niż otrzymujących placebo (odpowiednio 1% w stosunku do 17%, p < 0,001). Liczba przypadków hospitalizacji i podawania dożylnie leków przeciw zakażeniom związanym z klinicznie zdiagnozowaną gorączką neutropeniczną była mniejsza w grupie leczonej pegfilgrastymem niż w grupie otrzymującej placebo (odpowiednio 1% i 14% - hospitalizacja, p < 0,001; 2% i 10% - leki przeciw zakażeniom, p < 0,001).

W niewielkim (n = 83) randomizowanym badaniu fazy II z podwójnie ślepa próbą, u pacjentów poddanych chemioterapii z powodu ostrej białaczki szpikowej *de novo*, porównano pegfilgrastym

podany w pojedynczej dawce 6 mg z filgrastymem podawanym podczas indukcyjnej chemioterapii. Średni czas do uzyskania poprawy w przebiegu ciężkiej neutropenii oszacowano na 22 dni w obu podanych grupach. Nie uzyskano wyników dla produktu Neulasta w terapii długoterminowej (patrz punkt 4.4).

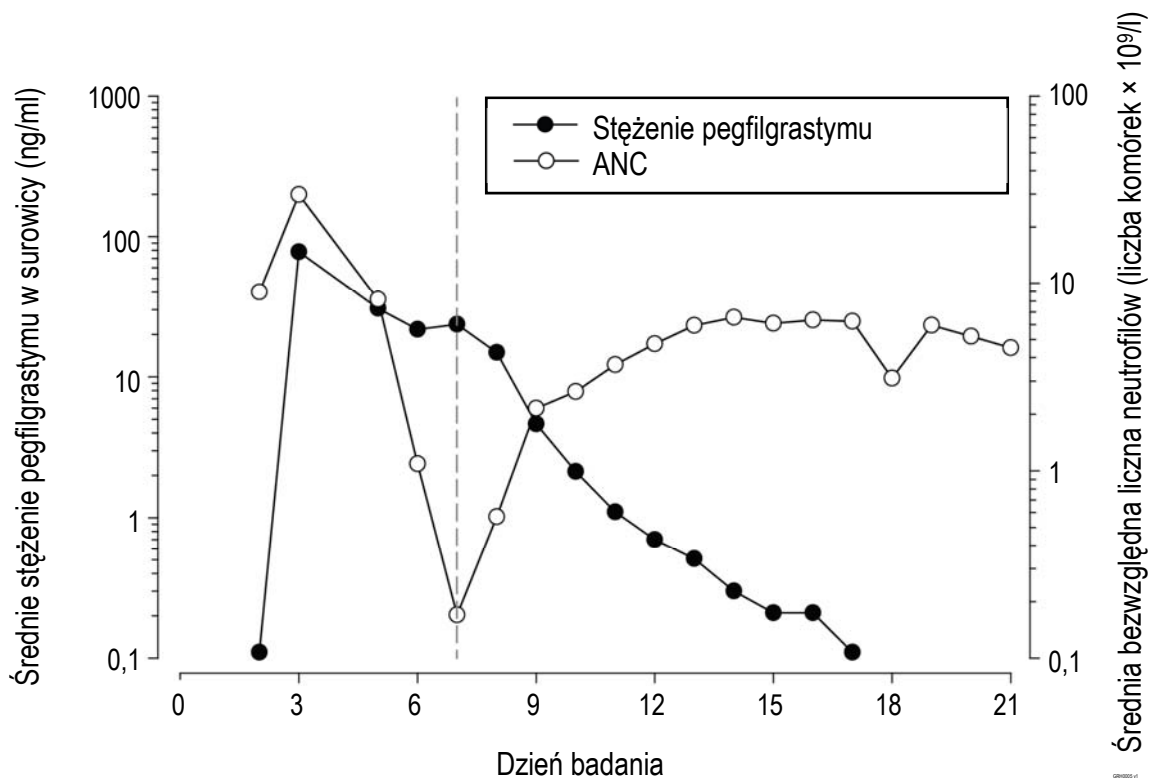
W fazie II wielośrodkowego, randomizowanego, otwartego badania u dzieci z mięsakiem (n = 37) otrzymujących 100 µg/kg mc. pegfilgrastymu po 1. cyklu chemioterapii z użyciem winkrystyny, doksorubicyny i cyklofosfamidu (VAdriaC/IE), dłuższy czas trwania ciężkiej neutropenii (liczba neutrofilów $< 0,5 \times 10^9$) zaobserwowano u młodszych dzieci w wieku 0-5 lat (8,9 dnia) w porównaniu ze starszymi dziećmi w wieku 6-11 lat i 12-21 lat (odpowiednio 6 dni i 3,7 dnia) oraz w porównaniu z dorosłymi pacjentami. Dodatkowo u młodszych dzieci w wieku 0-5 lat zaobserwowano większą częstość występowania gorączki neutropenicznej (75%) w porównaniu ze starszymi dziećmi w wieku 6-11 lat i 12-21 lat (odpowiednio 70% i 33%) oraz z pacjentami dorosłymi (patrz punkt 4.8 i 5.2).

W randomizowanym badaniu fazy I (n = 253) z zastosowaniem pojedynczej dawki, prowadzonym w grupach równoległych u zdrowych osób, ekspozycja (profile średniego stężenia w surowicy w czasie) na pegfilgrastym podany w ręcznym wstrzyknięciu i przy użyciu osobistego aplikatora była porównywalna. Maksymalne stężenie (C_{max}) i stopień (AUC_{0-inf}) wchłaniania pegfilgrastymu podanego przy użyciu osobistego aplikatora były podobne jak w przypadku ręcznego wstrzyknięcia za pomocą ampulko-strzykawki. Stosunek średnich geometrycznych obliczonych metodą najmniejszych kwadratów (90% CI) (osobisty aplikator do ręcznego wstrzyknięcia) wynosił 0,97 (0,83; 1,14) dla C_{max} oraz 1,00 (0,84; 1,20) dla AUC_{0-inf} przy uprzednio zdefiniowanych granicach biorównoważności wynoszących od 0,80 do 1,25. Uzyskane wyniki potwierdziły biorównoważność między obiema metodami podawania pojedynczej dawki pegfilgrastymu wynoszącej 6 mg.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podskórnym podaniu jednej dawki pegfilgrastymu, maksymalne stężenie produktu w osoczu występuje po 16–120 godzinach i utrzymuje się przez cały czas trwania neutropenii związanej z chemioterapią mielosupresyjną. Eliminacja pegfilgrastymu, w odniesieniu do dawki, ma przebieg nieliniowy; klirens osoczowy pegfilgrastymu maleje w miarę zwiększania dawki produktu. Uważa się, że główną drogą eliminacji pegfilgrastymu jest klirens granulocytów obojętnochłonnych; proces ten ulega wysyceniu w przypadku stosowania wyższych dawek produktu. Zgodnie z mechanizmem autoregulacji klirensu, stężenie pegfilgrastymu w surowicy szybko obniża się z początkiem odnowy liczby granulocytów obojętnochłonnych (patrz rys. 1).

Rysunek 1. Profil średniego stężenia pegfilgrastymu w surowicy i bezwzględna liczba neutrofilów (ang. absolute neutrophil count, ANC) u pacjentów otrzymujących chemioterapię po jednorazowym wstrzyknięciu dawki 6 mg



Z uwagi na mechanizm klirensu z udziałem granulocytów obojętnochłonnych, nie uważa się, by niewydolność wątroby lub nerek wpływała na właściwości farmakokinetyczne pegfilgrastymu. W otwartym badaniu (n = 31) z użyciem pojedynczej dawki, w różnych stadiach niewydolności nerek, w tym w schyłkowym stadium nie stwierdzono wpływu niewydolności na farmakokinetykę pegfilgrastymu.

Pacjenci w podeszłym wieku

Na podstawie ograniczonej liczby dostępnych danych uważa się, że właściwości farmakokinetyczne pegfilgrastymu u pacjentów w podeszłym wieku (> 65 lat) są podobne jak u młodszych osób.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka pegfilgrastymu była badana u 37 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży z mięsakiem, którzy otrzymali 100 µg/kg mc. pegfilgrastymu po zakończeniu chemioterapii VAdriaC/IE. W najmłodszej grupie pacjentów (od 0 do 5 lat) występowało większe średnie narażenie na pegfilgrastym (AUC) (± odchylenie standardowe) ($47,9 \pm 22,5$ µg·h/ml) niż u dzieci starszych w wieku 6-11 lat i 12-21 lat (odpowiednio $22,0 \pm 13,1$ µg·h/ml i $29,3 \pm 23,2$ µg·h/ml) (patrz punkt 5.1). Z wyjątkiem najmłodszej grupy pacjentów (od 0 do 5 lat), średnia AUC u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży była podobna do występującej u dorosłych pacjentów z II-IV stadium raka piersi o wysokim ryzyku, którzy po zakończeniu terapii doksorubicyną (docetakselem) otrzymywali 100 µg/kg mc. pegfilgrastymu (patrz punkt 4.8 i 5.1).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne pochodzące z konwencjonalnych badań toksyczności, prowadzonych metodą powtarzanych dawek, potwierdziły oczekiwane efekty farmakologiczne, w tym zwiększenie liczby krwinek białych, rozrost elementów krwiotwórczych szpiku kostnego, hematopoezę pozaszpikową oraz powiększenie śledziony.

Nie obserwowano objawów niepożądanych u potomstwa samic szczurów, którym w czasie ciąży podskórnie podawano pegfilgrastym. Niemniej jednak w badaniach na królikach, którym podawano skumulowane dawki pegfilgrastymu około 4 razy większe niż zalecana dawka u ludzi, wykazano działanie toksyczne na zarodki i płody (poronienie zarodka). Nie było go u królików, którym podawano dawki zalecane u ludzi. W badaniach na szczurach wykazano, że pegfilgrastym może przenikać przez łożysko. Badania na szczurach wykazały, że pegfilgrastym podawany podskórnie nie miał wpływu na rozrodczość, płodność, cykl rujowy, okres pomiędzy łąčeniem w pary a zapłodnieniem oraz przeżywalność wewnątrzmaciczną. Nie jest znane znaczenie tych odkryć w odniesieniu do ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Octan sodu*
Sorbitol (E420)
Polisorbat 20
Woda do wstrzykiwań

* Octan sodu powstaje w wyniku miareczkowania roztworu kwasu octowego lodowatego wodorotlenkiem sodu.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, szczególnie z roztworami chlorku sodu.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Produkt Neulasta można przechowywać w temperaturze pokojowej (nie wyższej niż 30°C), przez okres nieprzekraczający jednorazowo 72 godzin. Produkt Neulasta pozostawiony w temperaturze pokojowej dłużej niż 72 godziny należy wyrzucić.

Ampułko-strzykawka do stosowania z osobistym aplikatorem może pozostawać w temperaturze pokojowej nie dłużej niż przez 36 godzin przed napełnieniem osobistego aplikatora.

Nie zamrażać. Przypadkowe narażenie na temperatury powodujące zamrożenie przez okres nieprzekraczający jednorazowo 24 godzin nie wpływa negatywnie na stabilność produktu Neulasta.

Przechowywać pojemnik w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułko-strzykawka (szkło typu I), z gumowym korkiem, igłą ze stali nierdzewnej i nasadką na igłę, z lub bez automatycznego zabezpieczenia igły.

Nasadka na igłę w ampułko-strzykawce zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu) (patrz punkt 4.4).

W osobistym aplikatorze pojemnik na płyn jest wykonany z polipropylenu, cyklicznego kopolimeru olefinowego, gumy silikonowej i fluorowanego etylenopropylenu (FEP), z igłą ze stali nierdzewnej o rozmiarze 28. Osobisty aplikator zawiera trzy baterie z elektrodą z tlenku srebra i zawiera plaster samoprzylepny wykonany z nietkanych taśm poliestrowych pokrytych pojedynczą warstwą kleju poliakrylowego.

Każda ampułko-strzykawką do podawania ręcznego zawiera 0,6 ml roztworu do wstrzykiwań. Każda ampułko-strzykawką do stosowania z osobistym aplikatorem zawiera 0,64 ml roztworu do wstrzykiwań.

Pudełko zawiera 1 ampułko-strzykawkę w opakowaniu typu blister lub bez opakowania typu blister. Pudełko zawiera jedną ampułko-strzykawkę w opakowaniu typu blister zapakowaną razem z osobistym aplikatorem.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Przed użyciem należy obejrzeć, czy roztwór produktu Neulasta nie zawiera widocznych drobin. Do wstrzykiwania nadaje się wyłącznie przejrzysty, bezbarwny roztwór.

Osobisty aplikator należy stosować jedynie w połączeniu z ampułko-strzykawką zawierającą produkt Neulasta, które zapakowane są razem do jednego pudełka. Ampułko-strzykawkę zawierającą produkt Neulasta, przeznaczonej do ręcznego podawania nie należy stosować z osobistym aplikatorem.

Nadmiernie energiczne wstrząsanie może spowodować agregację pegfilgrastymu i utratę jego aktywności biologicznej.

W przypadku stosowania ampułko-strzykawkę do podawania ręcznego przed wstrzyknięciem odczekać, aż ampułko-strzykawkę osiągnie temperaturę pokojową.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/227/001 - 1 strzykawkę w opakowaniu typu blister
EU/1/02/227/002 - 1 strzykawkę bez opakowania typu blister
EU/1/02/227/004 - 1 strzykawkę z zabezpieczeniem igły w opakowaniu typu blister
EU/1/02/227/005 - 1 strzykawkę w opakowaniu typu blister z osobistym aplikatorem w opakowaniu typu blister

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 sierpnia 2002
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 lipca 2007

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Wrzesień 2018

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.