

יולי 2018

**Neupogen® (Filgrastim) 30, 48 MU (Pre-filled syringe / vials)**  
**Solution for injection**

רופאה נכבדה, רוקח/ת נכבד/ה,

אמג'ן אירופה בי. וי., בעלת הרישום, מבקשת להודיעך על עדכונים בעלונים לרופא ולצרכן של התכשירים: Neupogen 30, 48 MU Pre-filled syringe; Neupogen 30 MU Vials.

בהודעה זו מצוינים העדכונים המהותיים וההחמרות בלבד (קו תחתי – הוספת טקסט, קו חוצה – מחיקת טקסט).

- **עדכון נוסח ההתוויה בעלון לרופא בלבד**, על-מנת להתאימו לנוסח ההתוויה המאושר בישראל כפי שמופיע בתעודת הרישום. אין שינוי בהתוויה הרשומה בישראל. הנוסח העדכני:

- *Reduction in the duration and severity of neutropenia in patients treated with highly myelosuppressive chemotherapy for malignancy (with the exception of chronic myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes).*
- *Reduction in the duration of neutropenia in patients undergoing high-dose cytotoxic chemotherapy followed by bone marrow transplantation.*
- *In children or adults with severe congenital neutropenia, cyclic neutropenia or idiopathic neutropenia, a history of clinically important infections within the last 12 months and three documented episodes of neutropenia (with an ANC < 5 x 1000000000), long-term administration of Neupogen is indicated to increase neutrophil counts and to reduce infections.*
- *Neupogen is indicated for the mobilization of autologous peripheral blood progenitor cells alone or following myelosuppressive chemotherapy and the mobilization of peripheral blood progenitor cells in normal donors (allogeneic PBPC).*

- **עדכוני בטיחות בעלון לרופא כולל החמרות:**

לתשומת לבכם, תופעות הלוואי מקוטלגות כעת במידת שכיחותן עבור כל ההתוויות יחד ולא עבור כל התוויה בנפרד.

#### 4.2 Posology and method of administration

...

##### For maintaining normal neutrophil counts

When reversal of neutropenia has been achieved, the minimal effective dose to maintain a normal neutrophil count should be established. Initial dose adjustment to alternate day dosing with 30 MU (300 µg)/day by subcutaneous injection is recommended. Further dose adjustment may be necessary, as determined by the patient's ANC, to maintain the neutrophil count at > 2.0 x 10<sup>9</sup>/l. In clinical studies, dosing with 30 MU (300 µg)/day on 1 to 7 days per week was required to maintain the ANC > 2.0 x 10<sup>9</sup>/l, with the median dose frequency being 3 days per week. Long term administration may be required to maintain the ANC > 2.0 x 10<sup>9</sup>/l.

#### 4.4 Special warnings and precautions for use

...

##### Glomerulonephritis

Glomerulonephritis has been reported in patients receiving filgrastim and pegfilgrastim. Generally, events of glomerulonephritis resolved after dose reduction or withdrawal of filgrastim and pegfilgrastim. Urinalysis monitoring is recommended.

### Capillary leak syndrome

Capillary leak syndrome, which can be life-threatening if treatment is delayed, has been reported after granulocyte-colony stimulating factor administration, and is characterized by hypotension, hypoalbuminemia, edema and hemoconcentration. Patients who develop symptoms of capillary leak syndrome should be closely monitored and receive standard symptomatic treatment, which may include a need for intensive care (see section 4.8).

### Splenomegaly and Splenic rupture

Generally asymptomatic cases of splenomegaly and cases of splenic rupture have been reported in patients and normal donors following administration of Neupogen. Some cases of splenic rupture were fatal. Therefore, spleen size should be carefully monitored (e.g. clinical examination, ultrasound). A diagnosis of splenic rupture should be considered in donors and/or patients reporting left upper abdominal or shoulder tip pain. Dose reductions of Neupogen have been noted to slow or stop the progression of splenic enlargement in patients with severe chronic neutropenia, and in 3% of patients a splenectomy was required.

...

### Thrombocytopenia

Thrombocytopenia has been reported in patients receiving Neupogen. Platelet counts should be monitored closely, especially during the first few weeks of Neupogen therapy. Consideration should be given to temporary discontinuation or dose reduction of Neupogen in patients with severe chronic neutropenia who develop thrombocytopenia (platelet count < 100 x 10<sup>9</sup>/l).

## 4.7 Effects on ability to drive and use machines

Neupogen may have a minor influence on the ability to drive and use machines. Dizziness may occur following the administration of Neupogen (see section 4.8).

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed.

## 4.8 Undesirable effects

### a. Tabulated summary of adverse reactions

...

MedDRA system organ class	Adverse reactions				
	Very common (≥ 1/10)	Common (≥ 1/100 to < 1/10)	Uncommon (≥ 1/1000 to < 1/100)	Rare (≥ 1/10,000 to < 1/1000)	Very rare (< 1/10,000)
<u>Infections and infestations</u>		<u>Sepsis</u> <u>Bronchitis</u> <u>Upper respiratory tract infection</u> <u>Urinary tract infection</u>			
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>	<u>Thrombocytopenia</u> <u>Anemia<sup>c</sup></u>	<u>Splenomegaly<sup>a</sup></u> <u>Hemoglobin decreased<sup>c</sup></u>	<u>Leukocytosis<sup>a</sup></u> <u>Splenic rupture<sup>†</sup></u> <u>Splenomegaly<sup>†,e</sup></u> <u>Sickle cell crisis<sup>†</sup></u>	<u>Splenic rupture<sup>a</sup></u> <u>Sickle cell anemia with crisis</u>	
<b>Immune system disorders</b>		<u>Drug hypersensitivity<sup>†</sup></u>	<u>Hypersensitivity</u> <u>Drug hypersensitivity<sup>a</sup></u> <u>Graft versus Host Disease<sup>b</sup></u>	<u>Anaphylactic reaction</u>	

MedDRA system organ class	Adverse reactions				
	Very common (≥ 1/10)	Common (≥ 1/100 to < 1/10)	Uncommon (≥ 1/1000 to < 1/100)	Rare (≥ 1/10,000 to < 1/1000)	Very rare (< 1/10,000)
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>	<a href="#">Blood uric acid increased</a> <a href="#">Blood lactate dehydrogenase increased</a> <a href="#">Decreased appetite<sup>a</sup></a>	<a href="#">Decreased appetite<sup>c</sup></a> <a href="#">Blood lactate dehydrogenase increased</a>	<a href="#">Pseudogout<sup>†</sup></a> <a href="#">Hyperuricemia</a> <a href="#">Blood uric acid increased</a>	<a href="#">Blood glucose decreased</a> <a href="#">Pseudogout<sup>†</sup> (Chondrocalcinosis</a> <a href="#">Pyrophosphate)</a> <a href="#">Fluid volume disturbances</a>	
<b>Psychiatric disorders</b>		<a href="#">Insomnia</a>			
<b>Nervous system disorders</b>	<a href="#">Headache<sup>a</sup></a>	<a href="#">Dizziness</a> <a href="#">Hypoesthesia</a> <a href="#">Paraesthesia</a>			
<b>Vascular disorders</b>		<a href="#">Hypertension</a> <a href="#">Hypotension</a>	<a href="#">Veno-occlusive disease<sup>d</sup></a> <a href="#">Fluid volume disturbances</a> <a href="#">Capillary leak syndrome<sup>e</sup></a>	<a href="#">Capillary leak syndrome<sup>a</sup></a>	
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>	<a href="#">Oropharyngeal pain<sup>†</sup></a> <a href="#">Cough<sup>†</sup></a> <a href="#">Dyspnoea</a>	<a href="#">Haemoptysis<sup>†</sup></a> <a href="#">Dyspnea</a> <a href="#">Cough<sup>a</sup></a> <a href="#">Oropharyngeal pain<sup>a, c</sup></a> <a href="#">Epistaxis</a>	<a href="#">Acute respiratory distress syndrome<sup>a</sup></a> <a href="#">Respiratory failure<sup>a</sup></a> <a href="#">Pulmonary oedema<sup>a</sup></a> <a href="#">Pulmonary haemorrhage</a> <a href="#">Interstitial lung disease<sup>a</sup></a> <a href="#">Lung infiltration<sup>a</sup></a> <a href="#">Hypoxia</a>		
<b>Gastrointestinal disorders</b>	<a href="#">Diarrhoea<sup>a, e</sup></a> <a href="#">Vomiting<sup>a, e</sup></a> <a href="#">Constipation<sup>†</sup></a> <a href="#">Nausea<sup>a</sup></a>	<a href="#">Oral pain</a> <a href="#">Constipation<sup>a</sup></a>			
<b>Hepatobiliary disorders</b>	<a href="#">Gamma-glutamyl transferase increased</a> <a href="#">Blood alkaline phosphatase increased</a>	<a href="#">Hepatomegaly</a> <a href="#">Blood alkaline phosphatase increased</a>	<a href="#">Aspartate aminotransferase increased</a> <a href="#">Gamma-glutamyl transferase increased</a>		
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>	<a href="#">Rash<sup>†</sup></a> <a href="#">Alopecia<sup>a</sup></a>	<a href="#">Rash<sup>a</sup></a> <a href="#">Erythema</a>	<a href="#">Sweets syndrome</a> <a href="#">Cutaneous vasculitis<sup>†</sup></a> <a href="#">Rash maculopapular</a>	<a href="#">Cutaneous vasculitis<sup>a</sup></a> <a href="#">Sweets syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis)</a>	
<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>	<a href="#">Musculoskeletal pain<sup>c</sup></a>	<a href="#">Muscle spasms</a>	<a href="#">Osteoporosis</a> <a href="#">Exacerbation of rheumatoid arthritis</a>	<a href="#">Bone density decreased</a> <a href="#">Exacerbation of rheumatoid arthritis</a>	

MedDRA system organ class	Adverse reactions				
	Very common (≥ 1/10)	Common (≥ 1/100 to < 1/10)	Uncommon (≥ 1/1000 to < 1/100)	Rare (≥ 1/10,000 to < 1/1000)	Very rare (< 1/10,000)
Renal and urinary disorders		Dysuria <a href="#">Hematuria</a>	<a href="#">Urine abnormality</a> <a href="#">Proteinuria</a>	<a href="#">Glomerulonephritis</a> <a href="#">Urine abnormality</a>	
General disorders and administration site conditions	<a href="#">Asthenia<sup>a</sup></a> <a href="#">Fatigue<sup>a</sup></a> Mucosal inflammation <sup>a</sup> <a href="#">Pyrexia</a>	Chest pain <sup>a</sup> <a href="#">Pain<sup>a</sup></a> <a href="#">Asthenia<sup>a</sup></a> <a href="#">Malaise<sup>c</sup></a> <a href="#">Edema peripheral<sup>d</sup></a>	<a href="#">Pain<sup>a</sup></a> <a href="#">Injection site reaction</a>		
<a href="#">Injury, poisoning and procedural complications</a>		<a href="#">Transfusion reaction<sup>e</sup></a>			

<sup>a</sup> See section c ([Description of selected adverse reactions](#))

<sup>b</sup> There have been reports of GvHD and fatalities in patients after allogeneic bone marrow transplantation (see section c)

<sup>c</sup> Includes bone pain, back pain, arthralgia, myalgia, pain in extremity, musculoskeletal pain, musculoskeletal chest pain, neck pain

<sup>d</sup> Cases were observed in the post-marketing setting in patients undergoing bone marrow transplant or PBPC mobilization

<sup>e</sup> [Adverse events with higher incidence in Neupogen patients compared to placebo and associated with the sequelae of the underlying malignancy or cytotoxic chemotherapy](#) <sup>e</sup>-Cases were observed in the clinical trial setting

• **עדכוני בטיחות בעלון לצרכן כולל החמרות:**

לתשומת לבכם, תופעות הלוואי מקוטלגות כעת במידת שכיחותן עבור כל ההתוויות יחד ולא עבור כל התוויה בנפרד.

1.למה מיועדת התרופה?

קבוצה תרפויטית: [גורמי גדילה של תאי דם לבנים מסוג גרנולוציטים-ציטוקינים](#)

2.לפני השימוש בתרופה

אנא ספר לרופא שלך מיידית במהלך הטיפול בניפוגן אם:

• [אתה מבחין בנפיחות בפנים או בקרסוליים, דם בשתן או שתן בצבע חום או שהנך מטיל פחות שתן מבדרך כלל \(גלומרולונפריטיס\)](#)

**נהיגה ושימוש במכונות**

[לתרופה ניפוגן עלולה להיות השפעה קלה על יכולתך לנהוג ולהשתמש במכונות. תרופה זו עלולה לגרום לסחרחורת. מומלץ להמתין ולראות איך אתה מרגיש לאחר לקיחת ניפוגן ולפני נהיגה או הפעלת מכונות. התרופה ניפוגן אינה אמורה להשפיע על יכולתך לנהוג ולהשתמש במכונות. עם זאת, מומלץ לחכות ולראות איך אתה מרגיש לאחר לקיחת התרופה ניפוגן ולפני נהיגה או הפעלת מכונות.](#)

**מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה**

**ניפוגן מכילה סורביטול**

תרופה זו מכילה 50- מ"ג סורביטול בכל מ"ל.

סורביטול הוא מקור לפרוקטוז. אם לך (או לילדך) יש אי-סבילות תורשתית לפרוקטוז (hereditary fructose intolerance [HFI]), הפרעה גנטית נדירה, אסור לך (או לילדך) לקבל תרופה זו. מטופלים עם אי-סבילות תורשתית לפרוקטוז לא יכולים לפרק פרוקטוז, וזה עלול לגרום לתופעות לוואי חמורות.

עליך לומר לרופא שלך לפני קבלת תרופה זו אם לך (או לילדך) יש אי-סבילות תורשתית לפרוקטוז או אם ילדך לא יכול יותר לצרוך מזונות או משקאות מתוקים מכיוון שזה גורם לו לתחושת בחילה, להקאה או לתופעות לא נעימות כמו נפיחות, התכווצויות בטן או שלשול.

[ניפוגן מכילה סורביטול אם נאמר לך על ידי הרופא שלך כי יש לך תגובה לסוכרים מסיימים, פנה לרופא שלך לפני נטילת תרופה](#)

#-

#### 4. תופעות לוואי

כמו בכל תרופה, השימוש בניופוגן עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. אל תיבהל למקרא רשימת תופעות הלוואי. ייתכן ולא תסבול מאף אחת מהן.

#### יש לפנות לרופא מיד אם הנך מבחין באחת מהתופעות הבאות:

- אם הנך חווה פגיעה בכליות (גלומרולונופריטיס). פגיעה בכליות נצפתה בחולים שקיבלו ניופוגן. התקשר לרופא שלך מיד אם הנך מבחין בפחות בפנים או בקרסוליים, דם בשתן או שתן בצבע חום או שהנך מטיל פחות שתן מבדרך כלל.
- אם יש לך שילוב של אחד מהתסמינים הבאים:
  - חום, או רעד, או שאתה מרגיש שקר לך מאוד, קצב לב מהיר, בלבול או חוסר התמצאות, קוצר נשימה, כאב קיצוני או חוסר נוחות ועור לח ודביק או הזעה.
- אלו יכולים להיות תסמינים של מצב הנקרא "ספסיס" (Sepsis – נקרא גם "אלח דם"), זיהום חמור עם תגובה דלקתית של כל הגוף העשויה להיות מסכנת חיים ומצריכה טיפול רפואי דחוף.

#### תופעות לוואי שכיחות מאוד (מופיעות ביותר מ-1 מתוך 10 מטופלים):

##### בחולי סרטן

##### חום

- שינויים בכימיה של הדם
- עליה של אנזימים מסוימים בדם
- ירידה בתיאבון
- כאב בפה ובגרון (כאב אורופרינגיאל)
- שיעול
- עצירות
- פריחה בעור
- חולשה כללית (אסתניה)
- קוצר נשימה (דיספניאה)

##### בתורמי תאי אב נורמליים

- עליה במספר תאי הדם הלבנים (לויקוציטוזיס)
- כאבי ראש
- כאבים בשרירים או בעצמות (כאבים במערכת השריר-שלד)

##### בחולי נייטרופניה כרונית-חמורה (SCN)

- הגדלה של הטחול (ספלנומגליה)
- שינויים בכימיה של הדם
- עליה של אנזימים מסוימים בדם
- כאבי ראש
- דימומים מהאף (אפיסטקסיס)
- שלשול
- הגדלה של הכבד (הפטומוגליה)
- פריחה בעור
- כאב בשרירים או בעצמות (כאבים במערכת השריר-שלד)
- כאב במפרקים (ארטרלגיה)

#### תופעות לוואי שכיחות (מופיעות ב 10-1 מטופלים מתוך 100):

##### בחולי סרטן

- דלקת של הריאות (ברונכיטיס)
- זיהומים במערכת הנשימה העליונה
- זיהומים בדרכי השתן
- ירידה בתיאבון
- בעיות שינה (נדודי שינה)
- סחרחורת
- ירידה בתחושת הרגישות, במיוחד בעור (hypoesthesia)
- עקצוץ או נימול (חוסר תחושה) של כפות הידיים או הרגליים (paraesthesia)

##### לחץ דם גבוה

- שיעול

- כאב בפה ובגרון (כאב אורופרינגיאלי)
- דימומים מהאף (אפיסטקסיס)
- עצירות
- כאב בפה
- הגדלה של הכבד (הפטומגליה)
- פריחה בעור
- אדמומיות של העור
- עוויתות שרירים
- ...
- כאב
- חולשה כללית (אסתניה)
- תחושה כללית לא טובה (חוסר נוחות)
- נפיחות בידים ובכפות הרגליים (בצקת פריפריאלית)
- עליה של אנזימים מסוימים בדם
- שינויים בכימיה של הדם
- תגובה לעירוי
- תגובה אלרגית (רגישות יתר לתרופה)
- בתורמי תאי אב נורמליים
- עליה של אנזימים מסוימים בדם
- קוצר נשימה (דיספניאה)
- הגדלה של הטחול (ספלנומגליה)
- בחולי נייטרופניה כרונית חמורה (SCN)
- קרע בטחול
- ירידה בטסיות הדם אשר מפחיתה את יכולת הדם להיקרש (תרומבוציטופניה)
- שינויים בכימיה של הדם
- דלקת של כלי הדם בעור (וסקוליטיס עורי)
- נשירת שיער בלתי רגילה או דילול של השיער (התקרחות)
- ירידה בצפיפות העצם הגורמת לעצמות להיות חלשות יותר, שבירות יותר ובעלות נטייה להישבר (אוסטיאופורוזיס)
- דם בשתן (המטוריה)
- כאב באזור ההזרקה

**תופעות לוואי שאינן שכיחות (מופיעות ב 10 - 1 מטופלים מתוך 1000):**

- בחולי סרטן
- עליה במספר תאי הדם הלבנים (לויקוציטוזיס)
- תגובה אלרגית (רגישות יתר לתרופה)
- ...
- רמות חומצה אורית גבוהות בדם, העלולות לגרום לשיגדון (גאוט) (היפראוריצמיה = עליה בחומצה אורית בדם)
- ...
- פריחה הנראית כמו כתמים וגבשושיות בעור (maculo-papular rash)
- ירידה בצפיפות העצם מחלה הגורמת לעצמות להיות פחות צפופות, הופכת אותן לחלשות יותר, שבירות יותר ובעלות נטייה להישבר (אוסטיאופורוזיס)
- כאב-תגובה באזור ההזרקה
- קרע בטחול
- הגדלה של הטחול (ספלנומגליה)
- כאב חמור בעצמות, בחזה, במעי או במפרקים (משבר אנמיה חרמשית)
- כאב ונפיחות במפרקים, בדומה לשיגדון (Pseudogout)
- דלקת ריאות חמורה הגורמת לקשיי נשימה (Acute Respiratory Distress Syndrome)
- נגעים כואבים וכולטיים בצבע סגלגל על הגפיים ולעיתים גם בפנים ובצוואר, המלווים בחום (Sweet's syndrome)
- דלקת של כלי הדם בעור (וסקוליטיס עורי)
- החמרה של דלקת מפרקים שארונית
- שינוי יוצא דופן בשתן
- כאב
- שינוי באופן בו מווסתים נוזלים בתוך גופך אשר יכול לגרום לנפיחות
- בתורמי תאי אב נורמליים
- קרע בטחול
- כאב חמור בעצמות, בחזה, בבטן או במפרקים (משבר אנמיה חרמשית)
- תגובה אלרגית פתאומית מסכנת חיים (תגובה אנפילקטית)
- שינויים בכימיה של הדם

- דימום בריאות (דימום ריאתי)
- שיעול דמי (המופטיזיס)
- צילומי רנטגן לא תקינים של הריאות (חדירה לא תקינה של תסנין לריאה)
- עליה של אנזימים מסוימים בדם
- החמרה של דלקת מפרקים שגרונית
- בחולי נייטרופניה כרונית חמורה (SCN)
- כאב חמור בעצמות, בחזה, בבטן או במפרקים (משבר אנמיה חרמשית)
- עודף של חלבון בשתן (פרוטאינוריה)
- **תופעות לוואי נדירות (מופיעות ב 10 - 1 מטופלים מתוך 10,000):**
- כאב חמור בעצמות, בחזה, בבטן-במעי או במפרקים (משבר אנמיה חרמשית)
- תגובה אלרגית פתאומית מסכנת חיים (תגובה אנפילקטית)
- כאב ונפיחות במפרקים, בדומה לשיגדון (Pseudogout)
- שינוי באופן בו מווסתים נוזלים בתוך גופך אשר יכול לגרום לנפיחות (בעיות בנפח נוזלים)
- דלקת של כלי הדם בעור (וסקוליטיס עורי)
- נגעים כואבים ובולטים בצבע סגלגל על הגפיים ולעיתים גם בפנים ובצוואר, המלווים בחום (Sweet's syndrome)
- החמרה של דלקת מפרקים שגרונית
- שינוי יוצא דופן בשתן
- **ירידה בצפיפות העצם**
- **חק למסגרים הקטנטנים בתוך הכליות שלך (גלומרולונפריטיס)**

## בנוסף, נעשו עדכונים עריכתיים בהוראות ההזרקה.

העלונים המעודכנים נשלחו לפרסום במאגר התרופות שאתר משרד הבריאות, וניתן לקבלם גם על-ידי פניה למפיץ המקומי של התרופה, חברת מדיסון פארמה.

שרות לקוחות: [Medison-CS@medison.co.il](mailto:Medison-CS@medison.co.il) טלפון: \*5634

בברכה,

אילה רוהלד

רוקחת ממונה