

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Neupogen 0,3 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen 1 ml:n injektioampulli sisältää filgrastiimia 300 mikrog/ml (30 milj. yksikköä) (0,3 mg/ml).

Filgrastiimi (rekombinantti metionyloitu ihmisen granulosityttikasvutekijä) on tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikan avulla *E. coli* -bakteereissa (K12).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Natrium (0,0010–0,0022 mmol/ml tai 0,023–0,051 mg/ml)

Sorbitoli E420 (50 mg/ml).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Neutropenian keston lyhentäminen ja kuumeisen neutropenian esiintymistiheyden vähentäminen potilailla, jotka saavat vakiintunutta sytotoksista kemoterapiaa syövän hoitoon (lukuunottamatta kroonista myelooista leukemiaa ja myelodysplastista oireyhtymää). Neutropenian keston lyhentäminen potilailla, joille myeloablatiivisen hoidon jälkeen tehdään luuytimensiirto ja joilla pitkittyneen vakavan neutropenian riski on lisääntynyt.

Sytotoksista kemoterapiaa saavilla aikuisilla ja lapsilla Neupogenin tehossa ja turvallisuudessa ei ole eroja.

Perifeerisen veren kantasolujen (PBPC) mobilisoiminen.

Vakavan synnynnäisen, syklisen tai idiopaattisen neutropenian pitkäaikaishoito aikuis- ja lapsipotilailla, joilla absoluuttinen neutrofiilien määrä on $\leq 0,5 \times 10^9/l$ ja joilla on vakavia tai toistuvia infektioita, silloin kun pyritään nostamaan neutrofiilien määrää ja vähentämään infektioihin liittyvien seurausten esiintymistiheyttä ja kestoja.

Jatkuvan neutropenian (absoluuttinen neutrofiilien määrä, $ANC \leq 1,0 \times 10^9/l$) hoito pyrittäessä vähentämään bakteeri-infektion riskiä potilailla, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio, silloin kun muut neutropenian hoitovaihtoehdot eivät sovi.

4.2 Annostus ja antotapa

Neupogenia tulee antaa ainoastaan yhteistyössä onkologisen keskuksen kanssa, jolla on kokemusta kasvutekijähoidosta ja hematologiasta ja jolla on tarvittavat diagnostiset valmiudet. Mobilisaatio- ja afereesitoimenpiteet olisi suoritettava yhteistyössä onkologis-hematologisen keskuksen kanssa, jolla on riittävä alan kokemus ja jossa hematopoieettisten progenitorisolujen seuranta on asianmukaista.

Vakiintuneen sytotoksisen kemoterapian yhteydessä

Annostus

Neupogenin suositeltu annos on 5 mikrog/kg vuorokaudessa. Ensimmäinen annos tulisi antaa vähintään 24 tuntia sytotoksisen kemoterapian jälkeen. Randomisoiduissa kliinisissä tutkimuksissa on käytetty subkutaanisia annoksia 4,0-8,4 mikrog/kg/vrk (230 mikrog/m²/vrk).

Päivittäisen Neupogen-annostelun tulisi jatkua, kunnes odotettu neutrofiilien pohjalukema on ohitettu ja neutrofiilien määrä on palautunut normaalitasolle. Pahanlaatuisten kiinteiden kasvainten, lymfoomien ja lymfaattisten leukemioiden hoitoon annetun vakiintuneen sytotoksisen kemoterapian jälkeen neutrofiilimäärän normalisoituminen kestää jopa 14 vuorokautta. Akuutin myeloisen leukemian induktio- ja jatkohoidon (konsolidaation) jälkeen Neupogen-hoito saattaa kestää huomattavasti pidempään (jopa 38 vuorokautta) riippuen käytetystä sytotoksisesta kemoterapiasta, sen annoksesta ja annosteluaikataulusta.

Sytotoksista kemoterapiaa saavilla potilailla on tyypillisesti havaittavissa 1-2 vuorokauden kuluttua Neupogen-lääkityksen aloituksesta ohimenevä nousu neutrofiilien määrässä. Pitkäaikaisen terapeutisen vasteen saavuttamiseksi Neupogen-lääkitystä ei kuitenkaan pitäisi keskeyttää ennen kuin odotettu pohjalukema on ohitettu ja neutrofiilien määrä on palautunut normaalille tasolle. Ennenaikaista Neupogen-lääkityksen keskeyttämistä (= ennen odotettua neutrofiilien pohjalukemaa) ei suositella.

Antotapa

Neupogen voidaan antaa päivittäisenä s.c.-injektiona tai päivittäisenä i.v.-infuusiona, laimennettuna 5-prosenttiseen glukoosiliuokseen. Infuusion tulee kestää 30 minuuttia (ks. kohta 6.6). Useimmissa tapauksissa s.c.-injektio on suositeltavin. I.v.-infuusion kerta-annoksen tehoa tutkittaessa on saatu jonkin verran näyttöä siitä, että i.v.-annostus saattaa lyhentää vaikutuksen kestoja. Tämän löydöksen kliininen merkitys toistuvien annosten yhteydessä on epäselvä. Antoreitin valinta tulisi tehdä kliinisen tilanteen perusteella.

Myeloablatiivisen hoidon jälkeen luuytimensiirron saaneet potilaat

Annostus

Suosittu Neupogenin aloitusannos on 10 mikrog/kg/vrk. Ensimmäinen Neupogen-annos tulee antaa vähintään 24 tunnin kuluttua sytotoksisesta kemoterapiasta ja vähintään 24 tunnin kuluttua luuytimensiirrosta.

Kun neutrofiilien pohjalukema on ohitettu, Neupogenin päivittäinen annos on sovitettava neutrofiilivasteen mukaan seuraavasti:

Neutrofiilien määrä	Neupogen-annoksen sovittaminen
> $1,0 \times 10^9/l$ kolmena peräkkäisenä päivänä	Vähennä annos 5 mikrog:aan/kg/vrk
Jos ANC pysyy > $1,0 \times 10^9/l$ kolmena seuraavana päivänä	Lopeta Neupogenin anto
Jos ANC laskee < $1,0 \times 10^9/l$ hoidon aikana, tulee Neupogenin annos jälleen asteittain nostaa yllämainittujen ohjeiden mukaan.	

ANC = absoluuttinen neutrofiilien määrä

Antotapa

Neupogen voidaan antaa 30 minuutin tai 24 tunnin i.v.-infuusiona tai jatkuvana 24 tunnin s.c.-infuusiona. Neupogen tulee laimentaa 20 ml:aan 5-prosenttista glukoosiliuosta (ks. kohta 6.6).

Perifeerisen veren kantasolujen (PBPC) mobilisoiminen potilailla, jotka saavat myelosuppressiivisen tai myeloablatiivisen hoidon sekä senjälkeisen autologisen PBPC-siirron

Annostus

Suosittelun Neupogenin annos PBPC-mobilisaatioon yksin käytettynä on 10 mikrog/kg/vrk viitenä, kuutena tai seitsemänä peräkkäisenä päivänä. Leukafereesin ajankohta: Yleensä riittää 1 tai 2 leukafereesiä päivinä 5 ja 6. Muissa tapauksissa saatetaan tarvita useampia leukafereseja. Neupogenin antoa tulisi jatkaa viimeiseen leukafereesiin asti.

Suosittelun Neupogenin annos PBPC-mobilisaatioon myelosuppressiivisen kemoterapian jälkeen on 5 mikrog/kg/vrk heti ensimmäisestä päivästä lähtien kemoterapian päättymisen jälkeen, kunnes odotettu neutrofiilien pohjalukema on ohitettu ja neutrofiilien määrä palautunut normaalitasolle. Leukafereesi tulisi suorittaa ajankohtana, jolloin neutrofiilien absoluuttinen määrä nousee tasolta < $0,5 \times 10^9/l$ tasolle > $5,0 \times 10^9/l$. Potilaille, joille aiemmin ei ole annettu mittavaa kemoterapiaa, riittää yleensä yksi leukafereesi. Muissa tilanteissa suositellaan useampia leukafereseja.

Antotapa

Neupogen PBPC-mobilisaatioon yksinään käytettynä:
Neupogen voidaan antaa 24 tuntia kestäväenä, jatkuvana s.c.-infuusiona tai s.c.-injektiona. Ennen infuusiota Neupogen tulee laimentaa 20 ml:aan 5-prosenttista glukoosiliuosta (ks. kohta 6.6).

Neupogen PBPC-mobilisaatioon myelosuppressiivisen kemoterapian jälkeen:
Neupogen annetaan s.c.-injektiona.

Terveiden luovuttajien perifeerisen veren kantasolujen (PBPC) mobilisoiminen ennen allogeenista PBPC-siirtoa

Annostus

Terveiden luovuttajien PBPC-mobilisaatiossa Neupogenia annetaan 10 mikrog/kg/vrk 4-5 perättäisenä päivänä. Leukafereesi tulisi tehdä 5. päivänä ja toistaa tarvittaessa 6. päivänä, jotta saadaan kerättyä 4×10^6 CD34⁺-solua vastaanottajan painokiloa kohti.

Antotapa

Neupogen annetaan s.c.-injektiona.

Vakava krooninen neutropenia

Annostus

Syynnäinen neutropenia: suositeltu aloitusannos on 12 mikrog/kg/vrk kerta-annoksena tai jaettuna useampaan annokseen.

Idiopaattinen tai syklinen neutropenia: suositeltu aloitusannos on 5 mikrog/kg/vrk kerta-annoksena tai jaettuna useampaan annokseen.

Annoksen sovittaminen: Neupogena tulisi antaa subkutaanisesti päivittäin siten, että neutrofiilien määrä saadaan nousemaan ja pysymään yli $1,5 \times 10^9/l$. Pienin tehokas annos tämän riittävän vasteen ylläpitämiseksi on selvitettävä. Riittävän korkean neutrofiilimäärän ylläpitäminen vaatii pitkäaikaista päivittäistä annostusta. 1-2 viikon hoidon jälkeen aloitusannos voidaan joko kaksinkertaistaa tai puolittaa potilaan vasteen mukaan. Myöhemmin annosta voidaan sovittaa yksilöllisen vasteen mukaan 1-2 viikon välein, niin että neutrofiilien määrä saadaan pysymään $1,5 \times 10^9/l - 10 \times 10^9/l$ välillä. Annoksen nostaminen nopeammassa tahdissa saattaa tulla kysymykseen vakavia infektioita sairastavilla potilailla. Kliinisissä tutkimuksissa 97 %:lla hoitoon reagoineista täydellinen vaste saavutettiin annoksilla ≤ 24 mikrog/kg/vrk. Neupogenin turvallisuutta pitkäaikaisessa käytössä vakavaa kroonista neutropeniaa sairastavilla ei ole osoitettu 24 mikrog/kg/vrk ylittävillä annoksilla.

Antotapa

Syynnäinen, idiopaattinen tai syklinen neutropenia: Neupogen annetaan s.c.-injektiona.

HIV-infektipotilaat

Annostus

Neutropenian korjaamiseksi:

Neupogenin suositeltu aloitusannos on 1 mikrog/kg/vrk. Annosta voidaan nostaa asteittain enintään 4 mikrog/kg/vrk saakka, kunnes normaali neutrofiilien määrä on saavutettu ja sitä voidaan ylläpitää (absoluuttinen neutrofiilien määrä yli $2,0 \times 10^9/l$). Kliinisissä tutkimuksissa yli 90 % potilaista reagoi hoidolle näillä annoksilla ja neutropenian korjautumiseen kulunut mediaaniaika oli 2 vuorokautta.

Pienellä osalla potilaista (< 10 %) neutropenian korjaamiseksi tarvittiin suurempia annoksia, jopa 10 mikrog/kg/vrk.

Normaalin neutrofiilien määrän ylläpitoon:

Kun neutropenia on saatu korjatuksi, tulisi määrittää alhaisin tehokas annos, jolla neutrofiilien määrä saadaan pidettyä normaalina. Aloitusannokseksi suositellaan 300 mikrog/vrk joka toinen päivä. Annoksen sovittaminen edelleen voi olla tarpeen, jotta absoluuttinen neutrofiilien määrä saadaan pysymään yli $2,0 \times 10^9/l$. Kliinisissä tutkimuksissa tarvittiin annostelua 300 mikrog/vrk 1-7 päivänä viikossa, jotta absoluuttinen neutrofiilien määrä saatiin pysymään yli $2,0 \times 10^9/l$. Annostiheyden mediaani oli kolmena päivänä viikossa. Absoluuttisen neutrofiilien määrän ylläpitäminen yli $2,0 \times 10^9/l$ saattaa vaatia pitkäaikaista käyttöä.

Antotapa

Neutropenian korjaamiseen tai normaalin neutrofiilimäärän ylläpitoon: Neupogen annetaan s.c.-injektiona.

Läkkäät potilaat

Neupogenilla tehtyihin kliinisiin tutkimuksiin on osallistunut pieni määrä vanhuksia, mutta tälle potilasryhmälle ei vielä ole mahdollista antaa erityisiä annostussuosituksia, sillä varsinaisia tutkimuksia vanhuksilla ei ole suoritettu.

Munuaisten vajaatoiminta

Neupogenilla suoritettavat kliiniset tutkimukset potilailla, joilla on vakava munuaisten tai maksan toiminnanvajaumus osoittavat, että Neupogenin farmakokinetiikka ja farmakodynamiikka on näillä potilailla samanlainen kuin terveillä henkilöillä. Annoksen sovittamista ei näille potilaille tarvita.

Vakavan kroonisen neutropenian ja syövän hoito lapsilla

Tutkittaessa vakavaa kroonista neutropeniaa 65 % potilaista oli alle 18-vuotiaita ja useimmat heistä sairastivat synnynnäistä neutropeniaa. Hoidon teho oli tässä ikäryhmässä selvä. Lapsipotilailla ei myöskään turvallisuudessa havaittu eroja.

Sytotoksista kemoterapiaa saavilla aikuisilla ja lapsilla Neupogenin tehossa ja turvallisuudessa ei kliinisissä tutkimuksissa ole havaittu eroja.

Myelosuppressiivista sytotoksista kemoterapiaa saavilla lapsipotilailla Neupogenin annostusohjeet ovat samat kuin aikuisilla.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Erityisvaroitukset ja varotoimet kaikissa käyttöaiheissa

Yliherkkyys

Neupogenia saavilla potilailla on raportoitu yliherkkyysoireita, myös anafylaktisia reaktioita, ensimmäisen tai myöhempien hoitajaksojen yhteydessä. Neupogen-hoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalla havaitaan kliinisesti merkittävää yliherkkyttä. Neupogenia ei saa antaa potilaille, joilla on aikaisemmin esiintynyt filgrastiimi- tai pegfilgrastiimiyliherkkyttä.

Keuhkoihin kohdistuvat haittavaikutukset

Granulosyyttikasvutekijöiden (G-CSF) antamisen jälkeen on raportoitu keuhkoihin kohdistuneita haittavaikutuksia, erityisesti interstitiaalista keuhkosairautta. Näiden vaikutusten vaara saattaa olla suurempi potilailla, joilla on esiintynyt hiljattain keuhkoinfiltraatteja tai keuhkokuume. Keuhko-oireiden, kuten yskän, kuumeen ja hengenahdistuksen, ilmaantuminen yhdessä radiologisten keuhkoverjostumalöydösten ja heikentyneen keuhkojen toiminnan kanssa saattavat olla akuutin hengitysvaikeusoireyhtymän (ARDS) ensi merkkejä. Neupogen-hoito tulisi lopettaa sekä antaa sopivaa hoitoa.

Munuaiskerästulehdus

Filgrastiimia ja pegfilgrastiimia saavilla potilailla on raportoitu munuaiskerästulehdusta. Munuaiskerästulehdus parani yleensä filgrastiimi- tai pegfilgrastiimiannoksen pienentämisen tai hoidon lopettamisen jälkeen. Virtsatutkimuksia suositellaan tehtäväksi säännöllisin välein.

Kapillaarivuoto-oireyhtymä

Kapillaarivuoto-oireyhtymää, joka voi olla hengenvaarallinen, jos hoito viivästyy, on raportoitu granulosityttikasvutekijöiden (G-CSF) antamisen jälkeen. Sen tyypillisiä oireita ovat hypotensio, hypoalbuminemia, turvotus ja hemokonsentraatio. Jos potilaalle kehittyy kapillaarivuoto-oireyhtymän oireita, hänen tilaansa on seurattava tarkoin ja annettava tavanomaista oireenmukaista hoitoa, tarvittaessa myös tehohoitoa (ks. kohta 4.8).

Splenomegalia ja pernan repeämiä

Splenomegaliaa, joka on yleensä ollut oireetonta, ja pernan repeämiä on raportoitu potilailla ja terveillä luovuttajilla Neupogenin antamisen jälkeen. Pernal repeämiä on johtanut kuolemaan joissakin tapauksissa. Pernal kokoa on sen vuoksi seurattava tarkoin (esim. tunnustelu, ultraäänitutkimus). Pernal repeämien mahdollisuus on otettava huomioon, jos luovuttajalla ja/tai potilaalla esiintyy kipua vasemmalla ylävatsassa tai olkapään kärjessä. Neupogen-annoksen pienentämisen on havaittu hidastavan pernan suurenemista tai pysäyttävän sen potilailla, joilla on vaikea krooninen neutropenia. Perna jouduttiin poistamaan 3 prosentilta potilaista.

Maligni solukasvu

Granulosityttikasvutekijä voi edistää myeloisten solujen kasvua *in vitro*, ja samankaltaisia vaikutuksia saattaa olla havaittavissa eräissä non-myeloisissa soluissa *in vitro*.

Myelodysplastinen oireyhtymä tai krooninen myeloinen leukemia

Neupogenin tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu myelodysplastista oireyhtymää tai kroonista myelogeenista leukemiaa sairastavilla potilailla. Nämä sairaudet eivät ole Neupogenin indikaatioita. Erityistä huomiota tulisi kiinnittää kroonisen myeloisen leukemian blastitransformaation erottamiseksi akuutista myeloisesta leukemiasta.

Akuutti myeloinen leukemia

Koska Neupogenin tehosta ja turvallisuudesta on vain vähän kokemuksia sekundaarista akuuttia myeloista leukemiaa (AML) sairastavien potilaiden hoidossa, sen käytössä on syytä noudattaa varovaisuutta näissä tapauksissa. Neupogenin hoidon tehoa ja turvallisuutta ei ole vahvistettu alle 55-vuotiaiden potilaiden hoidossa *de novo* AML:ssa, johon liittyy hyvä sytogenetiikka (t(8;21), t(15;17) ja inv(16)).

Trombosytopenia

Neupogenin hoitoa saavilla potilailla on raportoitu trombosytopeniaa. Trombosyyttien määrää on seurattava huolellisesti varsinkin ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Tilapäistä Neupogenin hoidon keskeyttämistä tai annoksen pienentämistä on harkittava, jos vaikeaa kroonista neutropeniaa sairastavalle potilaalle kehittyy trombosytopenia (trombosyyttien määrä $< 100 \times 10^9/l$).

Leukosytoosi

Yli 3 mikrog/kg/vrk Neupogenia saaneista syöpäpotilaista alle 5 %:lla veren valkosolujen määrän on havaittu nousevan $\geq 100 \times 10^9/l$. Tämänasteisesta leukosytoosista suoranaisesti johtuvia haittavaikutuksia ei ole raportoitu. Kuitenkin vakavaan leukosytoosiin liittyvien potentiaalisten riskien vuoksi veren valkosolujen määrä tulisi mitata säännöllisin väliajoin Neupogenin hoidon aikana. Jos valkosolujen määrä odotetun pohjalukeman jälkeen ylittää $50 \times 10^9/l$, Neupogenin käyttö pitäisi lopettaa välittömästi. PBPC-mobilisaatiossa Neupogenin käytön lopettaminen tai annostuksen pienentäminen on suotavaa kuitenkin vasta, jos valkosolujen määrä nousee yli $70 \times 10^9/l$.

Immunogeenisuus

Immunogeenisuuden mahdollisuus on olemassa, kuten kaikkia proteiinilääkkeitä käytettäessä. Filgrastiimin vasta-aineiden muodostuminen on yleensä vähäistä. Sitoutuvia vasta-aineita esiintyy, kuten on odotettavissa kaikkia biologisia lääkkeitä käytettäessä, mutta toistaiseksi niillä ei ole havaittu olevan neutraloivaa vaikutusta.

Aortiitti

Aortiittia on raportoitu granulosityttikasvutekijöiden (G-CSF) antamisen jälkeen terveillä henkilöillä ja syöpäpotilailla. Oireita ovat olleet muun muassa kuume, vatsakipu, huonovointisuus, selkäkipu ja tulehdusmarkkereiden kohoaminen (esim. C-reaktiivisen proteiinin ja valkoisten verisolujen arvot). Aortiitti diagnosoitiin useimmissa tapauksissa CT-kuvauksella, ja se parani yleensä, kun G-CSF:n antaminen lopetettiin. Katso myös kohta 4.8.

Erityisvaroitukset ja varotoimet muiden samanaikaisten sairauksien yhteydessä

Varotoimet potilailla, joilla on sirppisolupoikkeavuus tai sirppisolutauti

Sirppisolukriisejä, jotka ovat joissakin tapauksissa johtaneet kuolemaan, on raportoitu Neupogenin käytön aikana potilailla, joilla on sirppisolupoikkeavuus tai sirppisolutauti. Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä Neupogenia potilaille, joilla on sirppisolupoikkeavuus tai sirppisolutauti.

Osteoporoosi

Luun tiheyden tarkkailu voi olla tarpeen osteoporoottisilla potilailla, jotka saavat Neupogenia yli kuuden kuukauden ajan.

Varotoimet syöpäpotilailla

Neupogenia ei saa käyttää sytotoksisen kemoterapian annostuksen nostamiseen yli vakiintuneiden annostussuosituksen.

Korotettuihin kemoterapia-annoksiin liittyvät riskit

Erityistä varovaisuutta täytyy noudattaa hoidettaessa potilaita suurilla kemoterapia-annoksilla, sillä näyttöä parantuneesta tuumorivasteesta ei ole. Lisäksi korotetut kemoterapia-annokset saattavat johtaa lisääntyneeseen toksisuuteen mukaanlukien sydämeen, keuhkoihin, hermostoon ja ihoon kohdistuvat vaikutukset (ks. kyseisen valmisteen tuoteinformaatio).

Kemoterapian vaikutus punasoluihin ja trombosyytteihin

Pelkkä Neupogen-hoito ei estä myelosuppressiivisen kemoterapian aiheuttamaa trombosytopeniaa eikä anemiaa. Mahdollisuus korkeampiannoksisen kemoterapian antamiseen (esim. kemoterapian toteutuminen korkeimmilla suositelluilla annoksilla) saattaa johtaa trombosytopenian ja anemian kohonneeseen riskiin. Trombosyyttien ja hematokriitin mittaaminen tulee näin ollen suorittaa säännöllisesti. Erityistä varovaisuutta on noudatettava niillä potilailla, jotka saavat vakavaa trombosytopeniaa aiheuttavia sytostaatteja joko yksinään tai yhdistelmähoitona.

Neupogenilla mobilisoidujen PBPC-solujen käytön on osoitettu vähentävän myelosuppressiivisen tai myeloablatiivisen kemoterapian aiheuttaman trombosytopenian syvyyttä ja lyhentävän sen kestoja.

Muut varotoimet

Neupogenin vaikutuksia ei ole tutkittu potilailla, joiden myelooisten kantasolujen varasto on huomattavasti vähentynyt. Neupogen vaikuttaa ensisijaisesti neutrofiilien prekursoreihin, siten nostaa

neutrofiilien määrää. Neutrofiilivaste saattaa näin ollen olla vähentynyt potilailla, joilla prekursorien määrä on pienentynyt (esim. laaja-alaisen sädehoidon tai voimakkaan kemoterapian jälkeen tai potilailla, joilla syöpä on levinnyt luuytimeen).

Vaskulaarisia häiriöitä, kuten veno-okklusiivista sairautta ja nestetasapainon häiriöitä, on raportoitu joskus potilailla, joille on tehty transplantaatio suuriannoksisen kemoterapian jälkeen.

Käänteishyljintäreaktioita (GvHD) ja kuolemantapauksia on raportoitu, kun granulosityttikasvutekijää (G-CSF) on annettu allogeenisen luuytimensiirron jälkeen (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Kasvutekijähoidosta aiheutuvaan luuytimen hematopoeettisen aktiivisuuden lisääntymiseen on liittynyt ohimeneviä poikkeavia löydöksiä luustokartoituksessa. Tämä on otettava huomioon luuston kuvantamistuloksia tulkittaessa.

Varotoimet potilaiden perifeerisen veren kantasolujen (PBPC) mobilisaatiossa

Mobilisaatio

Kahden suositellun mobilisaatiomenetelmän välillä (filgrastiimi yksinään tai yhdessä myelosuppressiivisen kemoterapian kanssa) ei samalla potilasaineistolla ole suoritettu prospektiivisia, satunnaistettuja vertailututkimuksia. Potilaiden välinen vaihtelu ja CD34⁺-solujen määritysmenetelmissä havaittava vaihtelu tekevät vertailun eri tutkimusten välillä vaikeaksi. Optimaalisen menetelmän suositteleminen on siksi vaikeata. Mobilisaatiomenetelmää valittaessa tulee yksittäisen potilaan kohdalla ottaa huomioon hoidon kokonaistavoitteet.

Aikaisempi altistus sytotoksisille aineille

Annettaessa Neupogenia PBPC-mobilisaatioon potilailla, jotka ovat läpikäyneet erittäin laajamittaisen myelosuppressiivisen hoidon, saattaa riittävän solumäärän ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺-solua/kg) kerääminen olla työlästä. Näillä potilailla toipuminen trombositopeniasta saattaa samoin jäädä hitaammaksi.

Eräillä sytotoksisilla aineilla on haitallista vaikutusta erityisesti hematopoeettiseen progenitorivarastoon ja ne saattavat näin ollen vaikuttaa haitallisesti mobilisaatioon. Erityisesti melfalaanin, karmustiinin (BCNU) ja karboplatiinin pitkäaikainen käyttö ennen progenitorimobilisaatiota voi huonontaa saantia. Melfalaanin, karmustiinin tai karboplatiinin käytön yhdessä Neupogenin kanssa on kuitenkin osoitettu olevan tehokas yhdistelmä progenitorimobilisaatiossa. PBPC-transplantaatiota suunniteltaessa kantasolumobilisaatio tulisi sijoittaa hoidon alkuvaiheeseen. Näillä potilailla mobilisoitujen progenitorisolujen määrään on kiinnitettävä erityistä huomiota jo ennen korkea-annoksisen kemoterapian aloittamista. Jos saanti edellä mainitulla tavalla mitattuna on riittämätöntä, tulisi harkita vaihtoehtoisia hoitomuotoja, jotka eivät vaadi progenitorisolutukea.

Progenitorisolusaannin arviointi

Arvioitaessa progenitorisolusaantia Neupogenilla hoidetuilla potilailla tulisi määritysmenetelmään kiinnittää erityistä huomiota. Virtaussytometriamenetelmällä mitattuna CD34⁺-solujen määrä vaihtelee metodologiasta riippuen, ja muissa laboratorioissa suoritetuista tutkimuksista saatuja suositeltuja arvoja on tulkittava varoen.

Toipuminen korkea-annoksisen kemoterapian aiheuttamasta trombositopeniasta suhteessa takaisin annettujen CD34⁺-solujen määrään näyttää tilastollisissa analyyseissä olevan monimutkainen mutta jatkuva riippuvuussuhde.

Suosittelava vähimmäismäärä, $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺-solua/kg, perustuu julkaistuihin tutkimuksiin, joissa tällä määrällä on saatu aikaan riittävä hematologinen toipuminen. Toipuminen näyttää nopeutuvan CD34⁺-solujen määrän ylittäessä tämän luvun ja hidastuvan sen jäädessä pienemmäksi.

Varoimet terveiden luovuttajien perifeerisen veren kantasolujen mobilisaatiossa

PBPC-mobilisaatiosta ei ole suoraa kliinistä hyötyä terveille luovuttajille, ja sitä tulisi harkita vain allogeenista kantasolusiirtoa varten.

PBPC-mobilisaatiota tulisi harkita vain luovuttajille, jotka täyttävät normaalit kantasolujen luovuttajan kliiniset ja laboratoriokriteerit, ja erityistä huomiota on kiinnitettävä hematologisiin arvoihin ja infektiotauteihin.

Neupogenin tehoa ja turvallisuutta ei ole selvitetty alle 16- eikä yli 60-vuotiailla terveillä luovuttajilla.

Ohimenevää trombositopeniaa (trombosyyttien määrä $< 100 \times 10^9/l$) todettiin 35 %:lla tutkituista henkilöistä filgrastiimin annon ja leukafereesin jälkeen. Näistä kahdessa tapauksessa trombosityyttien määrä oli alle $50 \times 10^9/l$, minkä katsottiin liittyvän leukafereesiin.

Jos leukafereesejä tarvitaan useampia kuin yksi, on kiinnitettävä erityistä huomiota luovuttajiin, joiden trombosityyttiarvo ennen leukafereesiä on $< 100 \times 10^9/l$. Afereesiä ei yleensä pidä tehdä, jos trombosityyttien määrä on $< 75 \times 10^9/l$.

Leukafereesiä ei pidä tehdä luovuttajille, jotka saavat antikoagulanttihoitoa tai joilla on todettu veren hyytymishäiriöitä.

Luovuttajia, jotka saavat granulosityttikasvutekijöitä PBPC-mobilisaatioon, on tarkkailtava, kunnes hematologiset arvot ovat normalisoituneet.

Terveillä luovuttajilla on havaittu ohimeneviä sytogeneettisiä poikkeavuuksia G-CSF:n antamisen jälkeen. Näiden muutosten merkitystä ei tunneta. Malignin myeloidikloonin promootion riskiä ei voida sulkea pois. Leukafereesejä tekeviä keskuksia kehoitetaan rekisteröimään ja seuraamaan kantasolujen luovuttajia systemaattisesti vähintään 10 vuoden ajan turvallisuuden pitkäaikaista seuranta varten.

Varoimet Neupogenilla mobilisoidujen allogeenisten perifeerisen veren kantasolujen vastaanottajilla

Tämänhetkiset tiedot osoittavat, että allogeenisen PBPC-siirteen ja vastaanottajan väliset immunologiset interaktiot voivat lisätä akuutin ja kroonisen käänteisshyljinnän riskiä luuytimen siirtoon verrattuna.

Varoimet vakavassa kroonisessa neutropeniassa

Neupogenia ei saa antaa vakavaa synnynnäistä neutropeniaa sairastaville potilaille, joille kehittyy leukemia tai joilla havaitaan viitteitä leukemian kehittymisestä.

Veriarvot

Lisäksi saattaa esiintyä muita veriarvomuutoksia kuten anemiaa ja ohimeneviä nousuja myelooisten progenitorisolujen määrässä, mikä edellyttää solumäärien tarkkaa seuranta.

Transformatio leukemiaksi tai myelodysplastiseksi oireyhtymäksi

Vakava krooninen neutropenia täytyy diagnosoida huolellisesti, jotta se voidaan varmuudella erottaa muista hematologisista sairauksista, kuten aplastisesta anemiasta, myelodysplasiasta ja myelooisesta leukemiasta. Ennen hoidon aloittamista tulee potilaalta ottaa täydellinen verenkuvaa, valkosolujen erittelylaskenta mukaanlukien, sekä trombosityyttiarvo. Lisäksi on tutkittava luuytimen morfologia ja karyotyyppi.

Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, jotka sairastivat vakavaa kroonista neutropeniaa ja saivat Neupogen-hoitoa, havaittiin myelodysplastista oireyhtymää tai leukemiaa n. 3 %:lla potilaista. Näitä haittavaikutuksia on esiintynyt ainoastaan synnynnäistä neutropeniaa sairastavilla. Sekä myelodysplastisen oireyhtymän että leukemian kehittyminen ovat sairauden luonnollisia komplikaatioita ja niiden syy-yhteys Neupogen-hoitoon on epävarma. N. 12 %:lla potilaista, joiden sytogeneettinen tila hoidon alkuvaiheessa oli normaali, havaittiin rutiinuisintatarkastuksissa sytogeneettisiä poikkeamia, monosomia 7 mukaan lukien. Vielä ei tiedetä, altistaako vakavaa kroonista neutropeniaa sairastavien potilaiden pitkäaikainen Neupogen-hoito sytogeneettisiin poikkeamiin, myelodysplastiseen oireyhtymään tai leukeemiseen transformaatioon. Näille potilaille suositellaan morfologisia ja sytogeneettisiä luuydintutkimuksia säännöllisin väliajoin (n. 12 kuukauden välein).

Muut varotoimet

Muista syistä (esim. virusinfektiosta) johtuva, ohimenevä neutropenia tulee poissulkea.

Hematuriaa on esiintynyt yleisesti ja proteinuriaa pienellä määrällä potilaita. Virtsa-analyysyjä pitäisi tehdä säännöllisesti näiden muutosten seuraamiseksi.

Vastasyntyneillä ja autoimmuunineutropeniapotilailla Neupogenin tehoa ja turvallisuutta ei ole selvitetty.

Varotoimet HIV-infektiopotilailla

Veriarvot

Absoluuttista neutrofiilien määrää on seurattava tarkoin, erityisesti Neupogen-hoidon ensimmäisten viikkojen aikana. Jotkut potilaat voivat reagoida hyvin nopeasti ja neutrofiilien määrä voi nousta huomattavasti Neupogenin aloitusannoksen jälkeen. On suositeltavaa, että absoluuttinen neutrofiilien määrä määritetään päivittäin ensimmäisten 2-3 päivän aikana Neupogen-hoidon aloittamisesta. Sen jälkeen suositellaan määrittystä vähintään 2 kertaa viikossa kahden ensimmäisen viikon aikana ja sen jälkeen kerran viikossa tai joka toinen viikko ylläpito-hoidon aikana. Käytettäessä annostelua 300 mikrog harvemmin kuin joka päivä saattaa potilaiden absoluuttisessa neutrofiilien määrässä olla suurta vaihtelua määritysajankohdasta riippuen. Jotta voitaisiin määrittää potilaan absoluuttisen neutrofiilien määrän pohjalukema, suositellaan verinäytteen ottoa välittömästi ennen suunniteltua Neupogenin antoa.

Myelosuppressiivisten lääkkeiden korotettuihin annoksiin liittyvät riskit

Pelkkä Neupogen-hoito ei estä myelosuppressiivisten lääkkeiden aiheuttamaa trombosytopeniaa eikä anemiaa. Mahdollisuus tällaisten lääkkeiden korkeampien annosten antamiseen tai useampien lääkkeiden käyttöön Neupogen-hoidon avulla saattaa johtaa trombosytopenian ja anemian kohonneeseen riskiin. Veriarvojen säännöllinen seuraaminen on suositeltavaa (ks. edellä).

Myelosuppressiota aiheuttavat infektiot ja syöpäsairaudet

Neutropenia saattaa johtua luuytimeen infiltroituneista opportunistisista infektiosta, kuten *Mycobacterium avium*-kompleksista tai syöpäsairauksista, kuten lymfoomasta. Potilaille, joilla tiedetään olevan luuytimeen infiltroitunut infektio tai syöpäsairaus, tulisi antaa asianmukainen hoito taustalla olevaan sairauteen sen lisäksi, että potilaalle annetaan Neupogenia neutropenian hoitoon. Neupogenin vaikutusta luuytimeen infiltroituneen infektion tai syöpäsairauden aiheuttamaan neutropeniaan ei tunneta tarkoin.

Kaikki potilaat

Neupogen sisältää sorbitolia (E420). Tätä lääkettä ei saa antaa potilaille, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI), ellei se ole ehdottoman välttämätöntä.

Vauvojen ja pienten lasten (alle 2-vuotiaiden) perinnöllistä fruktoosi-intoleranssia ei ehkä ole vielä diagnosoitu. Laskimoon annettavat (sorbitolia tai fruktoosia sisältävät) lääkkeet voivat olla näille potilaille hengenvaarallisia eikä niitä saa antaa heille, paitsi jos se on kliinisesti ehdottoman välttämätöntä eikä vaihtoehtoisia hoitoja ole käytettävissä.

Perinnöllisen fruktoosi-intoleranssin oireiden mahdollinen aikaisempi esiintyminen on selvitettävä tarkoin kaikilta potilailta ennen tämän lääkevalmisteen antamista.

Neupogen sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia vahvuutta 0,3 mg/ml kohti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Granulosyyttikasvutekijöiden (G-CSF) jäljitettävyyden parantamiseksi potilaalle annetun valmisteen kaupp nimi on kirjattava selkeästi potilastietoihin.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Neupogenin tehoa ja turvallisuutta annettaessa samana päivänä myelosuppressiivisen sytotoksisen kemoterapian kanssa ei ole selvästi osoitettu. Ottaen huomioon nopeasti jakaantuvien myelooisten solujen herkkyuden myelosuppressiiviselle sytotoksiselle kemoterapialle, Neupogenin käyttöä ei suositella 24 tuntia ennen kemoterapiaa eikä 24 tuntia sen jälkeen. Alustavat tiedot Neupogenin ja 5-fluorourasiilin yhteiskäytöstä pienellä määrällä potilaita osoittavat, että neutropenia saattaa vaikeutua.

Mahdollisia interaktioita toisten hematopoeettisten kasvutekijöiden ja sytokiinin kanssa ei ole vielä selvitetty kliinisissä tutkimuksissa.

Koska litium edistää neutrofiilien vapautumista, on todennäköistä, että litium vahvistaa Neupogenin vaikutusta. Vaikka tätä interaktiota ei ole selvitetty kliinisissä tutkimuksissa, ei ole olemassa näyttöä, että tämä interaktio olisi haitallinen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja filgrastiimin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta. Alkionmenetykset lisääntyivät kaniineilla, kun altistus oli moninkertainen kliiniseen altistukseen verrattuna ja emoilla havaittiin toksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Kirjallisuudessa on raportteja, joissa filgrastiimin on osoitettu kulkeutuvan istukan läpi raskaana olevilla naisilla.

Neupogenin käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö filgrastiimi/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Neupogen-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Filgrastiimi ei vaikuttanut haitallisesti uros- eikä naarasrottien lisääntymistoimintoihin eikä hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Neupogen-hoidolla voi olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Neupogen-annoksen jälkeen voi esiintyä huimausta (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

a. Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Vakavimpia haittavaikutuksia, joita voi esiintyä Neupogen-hoidon aikana, ovat: anafylaktinen reaktio, vakavat keuhkojen haittatapahtumat (myös interstitiaalinen pneumonia ja ARDS), kapillaarivuoto-oireyhtymä, vaikea splenomegalia tai pernan repeämä, transformaatio myelodysplastiseksi oireyhtymäksi tai leukemiaksi vakavaa kroonista neutropeniaa sairastavilla potilailla, käänteisihyljintä allogeenisen luuytimensiirron tai perifeerisen veren kantasolusiirron saaneilla potilailla ja sirppisolukriisi sirppisolutautia sairastavilla potilailla.

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat kuume, lihas- ja luustokipu (tähän sisältyvät luukipu, selkäkipu, nivelkipu, lihaskipu, raajakipu, lihas- ja luustokipu, lihas- ja luustoperäinen rintakipu, niskakipu), anemia, oksentelu ja pahoinvointi. Syöpäpotilaiden kliinisissä tutkimuksissa lihas- ja luustokipu oli lievää tai kohtalaista 10 %:lla ja vaikeaa 3 %:lla potilaista.

b. Haittavaikutustaulukko

Alla olevien taulukoiden tiedot perustuvat kliinisissä tutkimuksissa raportoituihin haittavaikutuksiin ja spontaaneihin haittavaikutusilmoituksiin. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Haittavaikutukset				
	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)
Infektiot		Sepsis Bronkiitti Ylähengitystieinfektio Virtsatieinfektio			
Veri ja imukudos	Trombo-sytopenia Anemia ^e	Splenomegalia ^a Hemoglobiiniarvon lasku ^e	Leukosytoosi ^a	Pernan repeämä ^a Sirppisolu-anemia, johon liittyy sirppisolutautia	
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys Lääkeyliherkkyys ^a Käänteisihyljintäreaktio ^b	Anafylaktinen reaktio	

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Haittavaikutukset				
	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)
Aineenvaihdunta ja ravitseminen		Heikentynyt ruokahalu ^e Veren laktaattidehydrogenaasiarvon kohoaminen	Hyperurikemia Veren virtsahappoarvon kohoaminen	Verensokeriarvon lasku Valekihti ^a (kondrokalsinoosi, pyrofosfaatti) Nestetasapainon häiriöt	
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus			
Hermosto	Päänsärky ^a	Huimaus Heikentynyt tuntoaisti Paraestesia			
Verisuonisto		Hypertensio Hypotensio	Veno-okklusiivinen sairaus ^d	Kapillaarivuoto-oireyhtymä ^a Aortiitti	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Veriyskä Hengenahdistus Yskä ^a Suun ja nielun kipu ^{a, e} Nenäverenvuoto	Akuutti hengitysvaikeus-oireyhtymä ^a Hengitysvajaus ^a Keuhkoedeema ^a Keuhkoverenvuoto Interstitiaalinen keuhkosairaus ^a Keuhkoinfiltraatio ^a Hypoksia		
Ruoansulatuselimestö	Ripuli ^{a, e} Oksentelu ^{a, e} Pahoinvointi ^a	Suukipu Ummetus ^e			
Maksa ja sappi		Hepatomegalia Veren alkalisen fosfataasiarvon kohoaminen	Aspartaattiaminotransferaasiarvon kohoaminen Gammaglutamyyli-transferaasiarvon kohoaminen		
Iho ja ihonalainen kudos	Hiustenlähtö ^a	Ihottuma ^a Ihon punoitus	Makulopapulainen ihottuma	Ihon vaskuliitti ^a Sweetin oireyhtymä (akuutti kuumeinen neutrofiilinen dermatoosi)	
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskipu ^c	Lihaskouristukset	Osteoporoosi	Pienentynyt luuntiheys Nivelreuman paheneminen	
Munuaiset ja virtsatie		Kipu virtsassa Verivirtsaisuus	Proteinuria	Munuaiskerästulehdus Virtsamuutokset	

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Haittavaikutukset				
	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsytys ^a Limakalvo- tulehdus ^a Kuume	Rintakipu ^a Kipu ^a Voimattomuus ^a Yleinen huonovointisuus ^e Perifeerinen edeema ^e	Pistoskohdan reaktio		
Vammat ja myrkytykset		Verensiirtoreaktio ^e			

^a Ks. kohta c (Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus).

^b Käänteishylijintäreaktioita (GvHD) ja kuolematapauksia on raportoitu allogeenisen luuytimensiirron jälkeen (ks. kohta c).

^c Tähän sisältyvät luukipu, selkäkipu, nivelkipu, lihaskipu, raajakipu, lihas- ja luustokipu, lihas- ja luustoperäinen rintakipu, niskakipu.

^d Tapaukset havaittiin lääkkeen markkinoille tulon jälkeen potilailla, joille tehtiin luuytimensiirto tai PBPC-mobilisaatio.

^e Haittatapahtumia, joita esiintyi enemmän Neupogenia kuin lumevalmistetta saaneilla potilailla ja jotka liittyivät pahanlaatuisen perussairauden tai sytotoksisen kemoterapian seurausvaikutuksiin.

c. Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus

Yliherkkyys

Kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu yliherkkyysreaktion tyyppisiä reaktioita, kuten anafylaksiaa, ihottumaa, nokkosihottumaa, angioedeemaa, hengenahdistusta ja hypotensiota ensimmäisen tai myöhempien hoitokertojen yhteydessä. Kokonaisuudessaan nämä reaktiot olivat yleisempiä laskimonsisäisen annon jälkeen. Joissakin tapauksissa oireet ovat uusiutuneet, kun valmistetta on annettu uudelleen, mikä viittaa syy-yhteyteen. Neupogen-hoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalle ilmaantuu vakava allerginen reaktio.

Keuhkoihin liittyvät haittatapahtumat

Kliinisissä tutkimuksissa ja lääkkeen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu keuhkoihin kohdistuneita haittavaikutuksia, kuten interstitiaalista keuhkosairautta, keuhkoedeemaa ja keuhkoinfiltraatiota, joihin on joissakin tapauksissa liittynyt hengitysvajausta tai akuuttia hengitysvaikeusoireyhtymää (ARDS), jotka voivat johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.4).

Splenomegalia ja pernan repeämä

Splenomegaliaa ja pernan repeämiä on raportoitu filgrastiimin antamisen jälkeen. Pernal repeämä on johtanut kuolemaan joissakin tapauksissa (ks. kohta 4.4).

Kapillaarivuoto-oireyhtymä

Granulosyyttikasvutekijöiden käytön yhteydessä on raportoitu kapillaarivuoto-oireyhtymää. Sitä on esiintynyt yleensä potilailla, joilla on pitkälle edennyt pahanlaatuinen sairaus tai sepsis tai jotka saavat useita solunsalpaajia tai joille on tehty afereesi (ks. kohta 4.4).

Ihon vaskuliitti

Neupogen-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu ihon vaskuliittia. Vaskuliitin syntymekanismia näillä potilailla ei tunneta. Pitkäaikaishoidon aikana ihon vaskuliittia on raportoitu 2 %:lla vakavaa kroonista neutropeniaa sairastavista potilaista.

Leukosytoosi

Leukosytoosia (valkosolunäärä $> 50 \times 10^9/l$) todettiin 41 %:lla terveistä luovuttajista ja ohimenevää trombosytopeniaa (trombosyttimäärä $< 100 \times 10^9/l$) 35 %:lla luovuttajista filgrastiimin annon ja leukafereesin jälkeen (ks. kohta 4.4).

Sweetin oireyhtymä

Neupogen-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu Sweetin oireyhtymää (akuuttia kuumeista neutrofiilistä dermatoosia).

Valekihti (kondrokalsinoosi, pyrofosfaatti)

Valekihtiä (kondrokalsinoosia, pyrofosfaattia) on raportoitu Neupogenia saaneilla syöpäpotilailla.

Käänteishyljintä

Käänteishyljintäreaktioita (GvHD) ja kuolematapauksia on raportoitu, kun granulosityttikasvutekijää (G-CSF) on annettu allogeenisen luuytimensiirron jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

d. Pediatriset potilaat

Kliinisten tutkimusten tulokset lapsipotilaista osoittavat, ettei Neupogenin turvallisuudessa ja tehossa ole eroja sytotoksista kemoterapiaa saavilla aikuisilla ja lapsilla, mikä viittaa siihen, ettei ikä vaikuta filgrastiimin farmakokinetiikkaan. Ainoa johdonmukaisesti raportoitu haittatapahtuma oli lihas- ja luustokipu, mikä ei eronnut aikuispotilailla tehdyistä havainnoista.

Tutkimustietoa ei ole riittävästi, jotta Neupogenin käyttöä lapsipotilaiden hoidossa voitaisiin arvioida tarkemmin.

e. Muut erityisryhmät

Ääkkäät potilaat

Yleisesti valmisteen turvallisuudessa ja tehossa ei havaittu eroja sytotoksista kemoterapiaa saavien yli 65-vuotiaiden potilaiden ja nuorempien aikuisten (> 18 -vuotiaiden) potilaiden välillä, ja kliinisten kokemusten perusteella myöskään hoitovasteessa ei ole eroa ääkkäiden ja nuorempien potilaiden välillä. Tutkimustietoa ei ole riittävästi, jotta voitaisiin arvioida Neupogenin käyttöä ääkkäiden potilaiden hoidossa Neupogenin muissa käyttöaiheissa.

Vakavaa kroonista neutropeniaa sairastavat lapset

Vakavaa kroonista neutropeniaa sairastavilla lapsilla, jotka saavat pitkäaikaista Neupogen-hoitoa, on raportoitu luuntiheyden pienenemistä ja osteoporoosia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Neupogenin yliannostuksen vaikutuksia ei tunneta. Neupogen-hoidon lopettaminen yleensä vähentää neutrofiilien määrää verenkierrossa 50 %:lla 1-2 päivässä. Palautuminen normaalille tasolle tapahtuu 1-7 päivässä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sytokiinit, ATC-koodi: L03AA02.

Ihmisen G-CSF on glykoproteiini, joka säätelee toimintakykyisten neutrofiilien muodostumista ja vapautumista luuytimeästä. Neupogen sisältää r-metHuG-CSF:ää (filgrastiimia), joka aiheuttaa merkittävän lisäyksen perifeerisen veren neutrofiilien määrässä 24 tunnissa sekä vähäisen lisäyksen monosyyttien määrässä. Joillakin vakavaa kroonista neutropeniaa sairastavilla potilailla filgrastiimi voi lisätä vähäisessä määrin myös eosinofiilien ja basofiilien määrää verenkierrossa lähtötilanteeseen verrattuna. Osalla näistä potilaista eosinofiliaa tai basofiliaa on saattanut esiintyä jo ennen hoidon aloittamista. Neutrofiilien määrän lisääntyminen on suositellulla annosalueella annoksesta riippuvainen. Filgrastiimin avulla muodostuneet neutrofiilit toimivat normaalisti tai normaalia tehokkaammin, mikä on osoitettu kemotaksiaa ja fagosytoosia mittaavilla testeillä. Filgrastiimihoidon päätyttyä neutrofiilien määrä verenkierrossa vähenee 50 %:lla 1-2 päivässä ja palautuu normaalille tasolle 1-7 päivässä.

Filgrastiimin käyttö sytotoksista kemoterapiaa saavilla potilailla vähentää merkittävästi neutropenian ja kuumeisen neutropenian esiintymistä, vaikeusastetta ja kestoja. Filgrastiimihoido vähentää merkittävästi kuumeisen neutropenian, antibioottien käytön ja sairaalahoidon kestoja akuutin myeloisen leukemian induktiohoidon jälkeen ja potilailla, joille tehdään luuytimensiirto myeloablatiivisen hoidon jälkeen. Kuumeen ja dokumentoitujen infektioiden esiintyminen ei vähentynyt kummassakaan tilanteessa. Kuumeen kesto ei lyhentynyt potilailla, joille tehtiin luuytimensiirto myeloablatiivisen hoidon jälkeen.

Filgrastiimi yksinään tai kemoterapian jälkeen annettuna mobilisoi hematopoieettisia progenitorisoluja perifeeriseen vereen. Nämä autologiset perifeerisen veren progenitorisolut (PBPC-solut) voidaan kerätä talteen ja infusoida takaisin korkea-annoksisen sytotoksisen terapian jälkeen joko yhdistettynä luuytimensiirtoon tai sen asemesta. PBPC-solujen infuusio kiihdyttää hematopoieettista toipumista ja siten lyhentää verenvuotokomplikaatioille altista ajanjaksoa ja vähentää trombosyyttisiirtojen tarvetta.

Neupogenilla mobilisoidujen allogeenisten perifeerisen veren kantasolujen siirron jälkeen vastaanottajan hematologinen toipuminen oli huomattavasti nopeampaa ja sen seurauksena myös trombosytopenian korjautuminen ilman tukihoidoja oli merkittävästi nopeampaa kuin allogeenisen luuytimensiirron jälkeen.

Yksi retrospektiivinen eurooppalainen tutkimus, jossa arvioitiin granulosityttikasvutekijän (G-CSF) käyttöä allogeenisen luuytimensiirron jälkeen akuuttien leukemioiden hoidossa, viittasi käänteishyljinnän (GvHD), hoitoon liittyvien kuolemantapausten ja kuolleisuuden lisääntymiseen granulosityttikasvutekijöitä annettaessa. Erillisessä retrospektiivisessä kansainvälisessä tutkimuksessa, jossa potilailla oli akuutteja ja kroonisia myeloisia leukemioita, ei havaittu vaikutusta käänteishyljinnän eikä hoitoon liittyvien kuolemantapausten riskiin eikä kuolleisuuteen. Allogeenisia siirtoja koskevien tutkimusten meta-analyysissä, joka kattoi yhdeksän prospektiivisen satunnaistetun tutkimuksen, kahdeksan retrospektiivisen tutkimuksen ja yhden tapaus-verrokkitutkimuksen tulokset, ei havaittu vaikutuksia akuutin eikä kroonisen käänteishyljinnän riskiin eikä varhaiseen hoitoon liittyvään kuolleisuuteen.

Käänteishyljinnän (GvHD) ja hoitoon liittyvän kuolleisuuden suhteellinen riski (95 prosentin luottamusväli) luuytimensiirtoa seuranneen granulosityttikasvutekijöiden käytön jälkeen

Julkaisu	Tutkimusjakso	N	Akuutti asteen 2–4 GvHD	Krooninen GvHD	Hoitoon liittyvä kuolleisuus
Meta-analyysi (2003)	1986-2001 ^a	1198	1,08 (0,87, 1,33)	1,02 (0,82, 1,26)	0,70 (0,38, 1,31)
Eurooppalainen retrospektiivinen tutkimus (2004)	1992-2002 ^b	1789	1,33 (1,08, 1,64)	1,29 (1,02, 1,61)	1,73 (1,30, 2,32)
Kansainvälinen retrospektiivinen tutkimus (2006)	1995-2000 ^b	2110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)

^aAnalyysiin sisältyvät tutkimukset, joissa oli tänä ajanjaksona tehty luuytimensiirto; joissakin tutkimuksissa käytettiin granulositytti-makrofagikasvutekijää (GM-CSF).

^bAnalyysiin sisältyvät potilaat, jotka saivat luuytimensiirron tänä ajanjaksona.

Terveiden luovuttajien perifeerisen veren kantasolujen mobilisaatio filgrastiimilla ennen allogeenista perifeerisen veren kantasolujen siirtoa

Useimmilta terveiltä luovuttajilta onnistutaan keräämään kahdessa leukafereesissä $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺-solua vastaanottajan painokiloa kohti, kun filgrastiimia annetaan 10 mikrog/kg/vrk subkutaanisesti 4-5 peräkkäisenä päivänä.

Vakavaa kroonista neutropeniaa (vakavaa synnynnäistä, syklistä tai idiopaattista neutropeniaa) sairastavilla lapsi- ja aikuispotilailla filgrastiimihoito aikaansaa perifeerisen veren neutrofiilien absoluuttisen määrän pitkäaikaisen nousun. Samalla infektioiden sekä niihin liittyvien seurausten määrä vähenee.

Filgrastiimin käyttö HIV-infektiopotilailla ylläpitää normaalia neutrofiilitasoa ja mahdollistaa antiviraalisen ja/tai muun myelosuppressiivisen hoidon antamisen suunnitellussa aikataulussa. Filgrastiimihoidon ei ole osoitettu lisäävän HI-viruksen replikaatiota HIV-infektiopotilailla.

Kuten muutkin hematopoeettiset kasvutekijät G-CSF on osoittanut stimuloivaa ominaisuutta ihmisen endoteelisoluihin *in vitro*.

5.2 Farmakokineetiikka

Filgrastiimin puhdistuma noudattaa ensimmäisen asteen kinetiikkaa sekä i.v.- että s.c.-annostelun jälkeen. Filgrastiimin eliminaation puoliintumisaika seerumista mitattuna on n. 3,5 h ja puhdistuma n. 0,6 ml/min/kg. Lääkeaineen kumuloitumista ei ole osoitettu annettaessa Neupogenia jatkuvana infuusiona 28 vuorokauden ajan autologisesta luuytimensiirrosta toipuville potilaille. Myöskään eliminaation puoliintumisaikassa ei ollut eroa. Filgrastiimin annos ja seerumikonsentraatio ovat suorassa suhteessa sekä i.v.- että s.c.-annostelulla. Suositelluilla subkutaanisilla annoksilla

seerumikonsentraatiot pysyvät 10 ng/ml:n yläpuolella 8-16 tuntia. Jakaantumistilavuus on n. 150 ml/kg.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Enintään vuoden kestäneissä toistuvilla filgrastiimiannoksilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa tuli esiin odotettujen farmakologisten vaikutusten aiheuttamia muutoksia, joita olivat valkosolumäärän suureneminen, myeloidinen hyperplasia luuytimessä, ekstramedullaarinen granulocytopoiesi ja pernan suureneminen. Nämä kaikki muutokset hävisivät, kun hoito lopetettiin.

Filgrastiimin vaikutuksia sikiönkehitykseen on tutkittu rotilla ja kaniineilla. Kaniineille organogeneesivaiheen aikana annettu filgrastiimiannos (80 mikrog/kg/vrk laskimoon) oli emoille toksinen, ja siihen liittyneitä vaikutuksia olivat spontaanien keskenmenojen ja implantaation jälkeisten keskenmenojen lisääntyminen, elävien poikasten pienempi määrä poikuetta kohti ja sikiöiden painon lasku.

Raportoitujen tietojen perusteella Neupogenin kaltaisella toisella filgrastiimivalmisteella saatiin vastaavanlaisia löydöksiä ja havaittiin lisäksi sikiöpämuodostumien lisääntymistä annostasolla 100 mikrog/kg/vrk, joka oli emoille toksinen annos, ja sen aikaansaama systeeminen altistus oli noin 50–90-kertainen verrattuna hoitoannosta 5 mikrog/kg/vrk saavien potilaiden altistukseen. Annostaso, joka ei aiheuttanut alkioon eikä sikiöön kohdistuvia toksisia vaikutuksia, oli tässä tutkimuksessa 10 mikrog/kg/vrk, ja sen aikaansaama systeeminen altistus oli noin 3–5-kertainen verrattuna hoitoannosta saavilla potilailla havaittuun altistukseen.

Tiineillä rotilla ei havaittu emoon eikä sikiöön kohdistuneita toksisia vaikutuksia, kun annostus oli enintään 575 mikrog/kg/vrk. Perinataali- ja imettämisvaiheen aikana filgrastiimia saaneiden rottien jälkeläisillä havaittiin viivästynyttä ulkoisten piirteiden kehittymistä ja kasvun hidastumista (≥ 20 mikrog/kg/vrk) ja eloonjääneisyyden vähäistä pienenemistä (100 mikrog/kg/vrk).

Filgrastiimilla ei ollut havaittavaa vaikutusta uros- eikä naarasrottien hedelmällisyyteen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumasetaatti*

Sorbitoli (E420)

Polysorbaatti 80

Injektionesteisiin käytettävä vesi

*Natriumasetaatti on muodostunut väkevästä etikkahaposta ja natriumhydroksidista.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Neupogenia ei tule laimentaa suolaliuoksiin.

Laimennetusta liuksesta saattaa tapahtua filgrastiimin adsorboitumista lasi- ja muovimateriaaleihin.

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

30 kuukautta.

Käyttövalmiin laimennetun infuusioliuoksen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys 24 tunnin ajan 2 - 8 °C:ssa on osoitettu. Mikrobiologisesti kannalta valmiste pitää käyttää heti. Ellei sitä käytetä heti,

säilytysajat ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä yleensä ylittä 24 tuntia 2 - 8 °C:ssa, ellei laimentaminen ole tapahtunut valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

Tilapäinen jäätyminen ei vaikuta haitallisesti Neupogenin säilyvyyteen.

Pidä pakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Pakkauksessa on yksi tai viisi injektiopulloa, joissa on 1 ml Neupogen-injektionestettä.

Injektiopullot ovat tyyppin I lasia ja suljettu kumitulpalla.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Neupogen voidaan tarvittaessa liuottaa 5-prosenttiseen glukoosiliuokseen.

Lopullisen laimennoksen pitoisuuden tulisi aina ylittää 2 mikrog/ml.

Liuos on tarkistettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Vain kirkasta liuosta, jossa ei ole hiukkasia, saa käyttää.

Mikäli filgrastiimia halutaan antaa laimeampina liuksina kuin 15 mikrog/ml, on liuokseen lisättävä ihmisen seerumialbumiinia siten, että lopulliseksi konsentraatioksi tulee 2 mg/ml.

Laskuesimerkki: Jos lopullinen injisoitava tilavuus on 20 ml ja filgrastiimin kokonaisannos alle 300 mikrog, tulee 20-prosenttista ihmisen albumiini-infusionestettä (Ph.Eur.) lisätä 0,2 ml.

Neupogen ei sisällä säilytysainetta. Mahdollisen mikrobikontaminaation estämiseksi Neupogen injektiopullot ovat vain kertakäyttöön.

5-prosenttiseen glukoosiliuokseen laimennettuna Neupogen on yhteensopiva lasin sekä monien muovilaatujen kanssa, kuten PVC, polypropyleeni ja polyolefiini (= polypropyleeni-polyetyleeni-kopolymeeri).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

10502

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myöntämispäivämäärä: 21.8.1991

Uudistamispäivämäärä: 15.3.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.04.2019