

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Neupogen 0,3 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen 1 ml:n injektio­pullo 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:

Yksi millilitra liuosta sisältää 50 mg sorbitolia (E420).

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 (ANC) on $\leq 0,5 \times 10^9/l$ ja joilla on vakavia tai toistuvia infektoita, silloin kun pyritään nostamaan neutrofiilien määrää ja vähentämään infektoihin liittyvien seurausten esiintymistiheyttä ja kestoja.

Jatkuvan neutropenian (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 myeloosien 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.-infusiona, laimennettuna 5-prosenttiseen glukoosiliuokseen. Infusion tulee kestää 30 minuuttia (ks. kohta 6.6). Useimmissa tapauksissa s.c.-injektio on suositeltavin. I.v.-infusion 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 sovittava 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

Suosittelut 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 leukaferesejä. Neupogenin antoa tulisi jatkaa viimeiseen leukafereesiin asti.

Suosittelut 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 leukaferesejä.

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

Annustus

Syynynäinen 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: Neupogenia 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 infektoita 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

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

HIV-infektiopotilaat

Annustus

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 suoritettujen kliinisten tutkimusten potilailla, joilla on vakava munuaisten tai maksan toiminnanvajausta 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

Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet kaikissa käyttöaiheissa

Yliherkkyys

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

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 keuhkovarjostumalöydösten 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 repeämä

Splenomegaliaa, joka on yleensä ollut oireetonta, ja pernan repeämiä on raportoitu potilailla ja terveillä luovuttajilla Neupogenin antamisen jälkeen. Pernal repeämä on johtanut kuolemaan joissakin tapauksissa. Pernal kokoa on sen vuoksi seurattava tarkoin (esim. tunnustelu, ultraäänitutkimus). Pernal repeämän 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. Neupogen-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

Neupogen-hoitoa saavilla potilailla on raportoitu trombosytopeniaa. Trombosyyttien määrää on seurattava huolellisesti varsinkin ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Tilapäistä Neupogen-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 Neupogen-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.

Varoitukset ja käyttöön liittyvät 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 potilailla, 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

Eryistä 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. Eryistä varovaisuutta on noudatettava niillä potilailla, jotka saavat vakavaa trombosytopeniaa aiheuttavia sytostaatteja joko yksinään tai yhdistelmähoitona.

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

Myelodysplastinen oireyhtymä ja akuutti myeloinen leukemia rinta- ja keuhkosityöpöpotilailla

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeisessä havainnoivassa tutkimuksessa pegfilgrastiimin (vaihtoehtoinen G-CSF-lääke) käyttö samanaikaisesti solunsalpaajien ja/tai sädehoidon kanssa on yhdistetty myelodysplastiseen oireyhtymään (MDS) ja akuuttiin myelooiseen leukemiaan (AML) rinta- ja keuhkosityöpöpotilailla. Filgrastiimin ja myelodysplastisen oireyhtymän tai akuutin myelooisen leukemian välillä ei ole havaittu samankaltaista yhteyttä. Rinta- ja keuhkosityöpöpotilaita on kuitenkin seurattava myelodysplastisen oireyhtymän tai akuutin myelooisen leukemian merkkien ja oireiden varalta.

Muut varotoimet

Neupogenin vaikutuksia ei ole tutkittu potilailla, joiden myelooisten kantasolujen varasto on huomattavasti vähentynyt. Neupogen vaikuttaa ensisijaisesti neutrofiilien prekursoriin, 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 prospektiivisiä, 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 potilaille, 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 trombosytopeniasta 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 määrittäminen kiinnittää erityistä huomiota. Virtausytometriamenetelmällä 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.

Varoitimet 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 infektioauteihin.

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 trombositien määrä oli alle $50 \times 10^9/l$, minkä katsottiin liittyvän leukafereesiin.

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

Leukaferesejä 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.

Varoitimet Neupogenilla mobilisoidujen allogeenisten perifeerisen veren kantasolujen vastaanottajilla

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

Varoitimet vakavassa kroonisessa neutropeniassa

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

Veriarvot

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

Transformaatio 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 trombosyyttiarvo. Lisäksi on tutkittava luuytimen morfologia ja karyotyyppe.

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 rutiinisuusintatarkastuksissa sytogeneettisiä poikkeamia, monosomia 7 mukaan lukien. Vielä ei tiedetä, altistaako vakavaa kroonista neutropeniaa sairastavien potilaiden pitkäaikainen Neupogen-hoito sytogeneettisiin poikkeamiin, myelodysplastiseen oireyhtymään tai leukemiseen 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 määritystä 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 infektioista, 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 per 0,3 mg/ml:n injektiopullo 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 myeloisten 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 hematopoieettisten kasvutekijöiden ja sytokiinien 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 koneidenkäyttökykyyn. 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 hättätapahtumat (myös interstitiaalinen pneumonia ja ARDS), kapillaarivuoto-oireyhtymä, vaikea splenomegalia tai pernan repeämä, transformaatio myelodysplastiseksi oireyhtymäksi tai leukemiaksi vakavaa kroonista neutropeniaa sairastavilla potilailla, käänteisohjainta 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 olevan taulukon 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 (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Infektiot		Sepsis Bronkiitti Ylähengitystie- infektio Virtsatieinfektio		
Veri ja imukudos	Trombosytopenia Anemia ^c	Splenomegalia ^a Hemoglobiiniarvon lasku ^c	Leukosytoosi ^a	Pernan repeämä ^a Sirppisolanemia, johon liittyy sirppisolutkriisi Ekstramedullaari- nen hematopoiesi
Immuuni- järjestelmä			Yliherkkyys Lääkeyliherkkyys ^a Käänteishyljintä- reaktio ^b	Anafylaktinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitseminen		Heikentynyt ruokahalu ^c Veren laktaatti- dehydro- genaasiarvon kohoaminen	Hyperurikemia Veren virtsahappo- arvon 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, c} Nenäverenvuoto	Akuutti hengitysvaikeus- oireyhtymä ^a Hengitysvajaus ^a Keuhkoedeema ^a Keuhkoverenvuoto Interstitiaalinen keuhkosairaus ^a Keuhkoinfiltraatio ^a Hypoksia	
Ruoansulatus- elimistö	Ripuli ^{a, c} Oksentelu ^{a, c} Pahoinvointi ^a	Suukipu Ummetus ^c		
Maksa ja sappi		Hepatomegalia Veren alkalisen fosfataasiarvon kohoaminen	Aspartaattiamino- transferaasiarvon kohoaminen Gammaglutamyyli- transferaasiarvon kohoaminen	
Iho ja ihonalainen kudos	Hiustenlähtö ^a	Ihottuma ^a Ihon punoitus	Makulopapulaa- rinen ihottuma	Ihon vaskuliitti ^a Sweetin oireyhtymä (akuutti kuumeinen neutrofiilinen dermatoosi)

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Haittavaikutukset			
	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskipu ja luustokipu ^c	Lihaskouristukset	Osteoporoosi	Pienentynyt luuntiheys Nivelreuman paheneminen
Munuaiset ja virtsatie		Kipu virtsatessa Verivirtsaisuus	Proteinuria	Munuaiskeräs-tulehdus Virtsamuutokset
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys ^a Limakalvo-tulehdus ^a Kuume	Rintakipu ^a Kipu ^a Voimattomuus ^a Yleinen huonovointisuus ^c Perifeerinen edeema ^c	Pistoskohdan reaktio	
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot		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 syntymekanismeja näillä potilailla ei tunneta. Pitkäaikaishoidon aikana ihon vaskuliittia on raportoitu 2 %:lla vakavaa kroonista neutropeniaa sairastavista potilaista.

Leukosytoosi

Leukosytoosia (valkosolumäärä $> 50 \times 10^9/l$) 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 dermatosia).

Valekihti (kondrokalsinoosi, pyrofosfaatti)

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

Käänteishyljintä

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

d. Pediatriiset 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

Iäkkäät 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 iäkkäiden ja nuorempien potilaiden välillä. Tutkimustietoa ei ole riittävästi, jotta voitaisiin arvioida Neupogenin käyttöä iäkkäiden 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-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia 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 luuytimestä. 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-annoksen 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 leukemoita, 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 hematopoieettiset 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 luytimensiirrosta toipuville potilaille. Myöskään eliminaation puoliintumisajassa 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 luytimessä, 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.

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

6.3 Kesto aika

36 kuukautta.

Käyttövalmiin laimennetun infuusioliuoksen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys 24 tunnin ajan 2 - 8 °C:ssa on osoitettu. Mikrobiologiselta kannalta valmiste pitää käyttää heti. Ellei sitä käytetä heti, säilytysajat ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä yleensä saisi ylittää 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 pakkaus koko (pakkauskootti)

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

Injektiopullot ovat tyyppi I lasia ja suljettu kumitulpalla.

Kaikkia pakkauskootti 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

05.03.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Neupogen 0,3 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 300 mikrogram filgrastim (30 miljoner enheter) per 1 ml injektionsvätska (0,3 mg/ml).

Filgrastim (rekombinant-human metionyl granulocytkolonistimulerande faktor) är framställt med rekombinant DNA-teknik i *E. coli* (K12).

Hjälpämne med känd effekt:

Varje ml lösning innehåller 50 mg sorbitol (E420).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Neupogen är indicerad för att reducera durationen av neutropeni och incidensen febril neutropeni hos patienter som behandlas med etablerade cytostatika för malignitet (med undantag för kronisk myeloisk leukemi och myelodysplasi) och för att reducera durationen av neutropeni hos patienter som genomgår myeloablative terapi följt av benmärgstransplantation som bedöms utsättas för ökad risk av förlängd allvarlig neutropeni.

Säkerheten och effekten av Neupogen är likvärdig för vuxna och barn som behandlats med cytostatika.

Neupogen är indicerad för mobilisering av perifera stamceller (PBPC).

Hos patienter, barn eller vuxna, med allvarlig kongenital, cyklisk eller idiopatisk neutropeni där antalet neutrofila granulocyter $\leq 0,5 \times 10^9/l$ och som tidigare haft allvarliga eller återkommande infektioner, är långtidsbehandling med Neupogen indicerad för att öka antalet neutrofila granulocyter och för att minska incidensen och durationen av infektionsrelaterade händelser.

Neupogen är indicerad vid behandling av persisterande neutropeni (antalet neutrofila granulocyter färre eller lika med $1,0 \times 10^9/l$) hos patienter med avancerad HIV-infektion för att reducera risken för bakteriell infektion då annan behandling av neutropeni är olämplig.

4.2 Dosering och administreringsätt

Neupogen-behandling bör endast ske i samarbete med onkolog-hematologklinik som har erfarenhet av behandling med G-CSF och som har tillgång till nödvändiga diagnostiska hjälpmedel. Mobilisering och aferes bör utföras i samarbete med en onkolog-hematologklinik med acceptabel erfarenhet inom detta område och där kontroll av hematopoetiska stamceller kan utföras på ett korrekt sätt.

Etablerad cytostatikaterapi

Dosering

Rekommenderad dos Neupogen är 5 mikrog/kg/dag. Den första dosen Neupogen får ges tidigast 24 timmar efter avslutad cytostatikaterapi. I randomiserade kliniska studier har en subkutan dos på 230 mikrog/m²/dag (4,0 till 8,4 mikrog/kg/dag) använts.

Daglig behandling med Neupogen bör fortsätta tills den förväntade risken för neutropeni är över och antalet neutrofila granulocyter har normaliserats. Behandlingen förväntas pågå i upp till ca 14 dagar efter avslutad kemoterapi av solida tumörer, lymfom och lymfoida leukemier för att uppfylla dessa kriterier. Efter induktions- och konsolideringsbehandling vid akut myeloisk leukemi kan behandlingstiden vara avsevärt längre (upp till 38 dagar) beroende på typ och dosintensitet för den aktuella cytotoxiska kemoterapin.

Hos patienter som behandlas med cytostatikaterapi ser man en kortvarig ökning av antalet neutrofila granulocyter 1-2 dagar efter påbörjad Neupogen-behandling. För att erhålla ett oavbrutet behandlingssvar är det dock viktigt att Neupogen inte sätts ut förrän den förväntade neutropenin har passerat nadir och antalet neutrofila granulocyter har normaliserats. Det rekommenderas inte att behandlingen med Neupogen avslutas innan den förväntade risken för neutropeni är över.

Administreringsätt

Neupogen doseras 1 gång per dag, antingen som en subkutan injektion eller som en intravenös infusion utspädd i 5 %-ig glukoslösning given under 30 minuter (se avsnitt 6.6). Den subkutana administreringen är lämpligast i de flesta fall. Det finns belägg från en studie med singeldos administrering att intravenös tillförsel kan förkorta durationen av effekten. Den kliniska relevansen av detta fynd vid upprepad dosering är inte klarlagd. Val av administreringsätt ska göras med tanke på individuella omständigheter.

Till patienter behandlade med myeloablativ terapi följt av benmärgstransplantation

Dosering

Rekommenderad initial dos Neupogen är 10 mikrog/kg/dag. Den första dosen Neupogen ska administreras minst 24 timmar efter avslutad cytostatikaterapi och minst 24 timmar efter benmärgstransfusion.

När nadir för neutrofila granulocyter har passerats, ska dagsdosen Neupogen titreras mot neutrofilsvaret enligt följande:

Antal neutrofila granulocyter	Dosjustering av Neupogen
> $1,0 \times 10^9/l$ i 3 dagar i följd	Dosreducering till 5 mikrog/kg/dag
Därefter, om antalet neutrofila granulocyter fortsätter vara > $1,0 \times 10^9/l$ i ytterligare 3 dagar i följd	Avsluta Neupogen-behandlingen
Om antalet neutrofila granulocyter sjunker till < $1,0 \times 10^9/l$ under behandlingsperioden bör Neupogen-dosen stegvis höjas enligt steg ovan	

Administreringssätt

Neupogen kan ges som en 30 minuters eller 24 timmars intravenös infusion alternativt som 24 timmars kontinuerlig subkutan infusion. Neupogen ska spädas i 20 ml 5 %-ig glukoslösning (se avsnitt 6.6).

För mobilisering av perifera stamceller hos patienter som genomgår myelosuppressiv eller myeloablativ terapi följt av transplantation av autologa perifera stamceller

Dosering

Rekommenderad dos Neupogen vid mobilisering av perifera stamceller med enbart Neupogen: 10 mikrog/kg/dag i 5 till 7 dagar i följd. Tidpunkt för leukaferes: En eller två leukafereser på dag 5 och 6 är ofta tillräckligt. Under andra förhållanden kan ytterligare leukafereser vara nödvändiga. Neupogen-behandlingen bör fortsätta till den sista leukaferesen.

Rekommenderad dos Neupogen vid mobilisering av perifera stamceller efter myelosuppressiv behandling: 5 mikrog/kg/dag från första dagen efter avslutad kemoterapi tills dess att förväntat neutrofila granulocyters nadir har passerats och återgått till normalintervallet. Leukaferes bör göras under den period då antalet neutrofila granulocyter ökar från < $0,5 \times 10^9/l$ till > $5,0 \times 10^9/l$. För patienter som inte fått omfattande kemoterapi är oftast en leukaferes tillräcklig. Under andra förhållanden rekommenderas ytterligare leukafereser.

Administreringssätt

Neupogen när det används som monoterapi för mobilisering av perifera stamceller: Neupogen kan ges som en 24 timmars subkutan kontinuerlig infusion eller subkutan injektion. För infusioner ska Neupogen spädas i 20 ml 5 %-ig glukoslösning (se avsnitt 6.6).

Neupogen för mobilisering av perifera stamceller när det ges efter myelosuppressiv kemoterapi: Neupogen ska ges som en subkutan injektion.

För mobilisering av perifera stamceller hos friska donatorer före allogen perifer stamcellstransplantation

Dosering

För mobilisering av perifera stamceller hos friska donatorer bör Neupogen ges i 4 till 5 dagar i följd med en dos av 10 mikrog/kg/dag. Leukaferes bör påbörjas dag 5 och fortsätta till dag 6 om det behövs för att samla 4×10^6 CD34⁺ celler/kg av mottagarens kroppsvikt.

Administreringssätt

Neupogen ska ges som en subkutan injektion.

Till patienter med allvarlig kronisk neutropeni

Dosering

Vid kongenital neutropeni: Rekommenderad initial dosering är 12 mikrog/kg/dag, som singeldos eller uppdelat på flera doser.

Vid idiopatisk eller cyklisk neutropeni: Rekommenderad initial dosering är 5 mikrog/kg/dag, som singeldos eller uppdelat på flera doser.

Dosjustering: Neupogen bör administreras dagligen som en subkutan injektion tills dess att antalet neutrofila granulocyter har uppnåtts, och kan bibehållas över, $1,5 \times 10^9/l$. När svar på behandlingen erhållits bör minsta effektiva dos som krävs för att bibehålla denna nivå fastställas. Daglig behandling under lång tid krävs för att bibehålla ett adekvat antal neutrofila granulocyter. Efter 1-2 veckors behandling kan den initiala dosen dubblas eller halveras, beroende på patientens terapivar. Dessutom kan dosen justeras individuellt varje eller varannan vecka för att bibehålla antalet neutrofila granulocyter mellan $1,5 \times 10^9/l$ och $10 \times 10^9/l$. En snabbare dosökning kan göras hos patienter med svårare infektioner. 97 % av de patienter som svarade på behandlingen i kliniska studier svarade på doser ≤ 24 mikrog/kg/dag. Säkerheten vid långtidsbehandling med doser över 24 mikrog/kg/dag, till patienter med allvarlig kronisk neutropeni, har inte fastställts.

Administreringssätt

Kongenital, idiopatisk eller cyklisk neutropeni: Neupogen ska ges som en subkutan injektion.

Till patienter med HIV-infektion

Dosering

För att behandla neutropeni:

Rekommenderad initial dos Neupogen är 1 mikrog/kg/dag, med en titrering upp till maximalt 4 mikrog/kg/dag tills dess att antalet neutrofila granulocyter har normaliserats och kan bibehållas (antalet neutrofila granulocyter $> 2,0 \times 10^9/l$). I kliniska studier har mer än 90 % av patienterna svarat på dessa doser med upphävd neutropeni på en median av 2 dagar.

För en mindre patientgrupp (< 10 %) krävdes doser på upp till 10 mikrog/kg/dag för att upphäva neutropenin.

För att bibehålla normalt antal neutrofila granulocyter:

När neutropenin är upphävd bör minsta effektiva dos för att bibehålla ett normalt antal neutrofila granulocyter fastställas. Initial dosjustering till dosering varannan dag med 300 mikrog/dag rekommenderas. Ytterligare dosjustering kan vara nödvändig, beroende på antalet neutrofila granulocyter hos patienten, för att bibehålla antalet $> 2,0 \times 10^9/l$. I kliniska studier krävdes 300 mikrog/dag i 1 till 7 dagar per vecka för att bibehålla antalet neutrofila granulocyter $> 2,0 \times 10^9/l$, med en doseringsfrekvens på en median av 3 dagar per vecka. Långtidsbehandling kan krävas för att bibehålla antalet neutrofila granulocyter $> 2,0 \times 10^9/l$.

Administreringssätt

För att behandla neutropeni eller bibehålla normalt antal neutrofila granulocyter: Neupogen ska ges som en subkutan injektion.

Äldre patienter

Endast ett litet antal äldre patienter har ingått i kliniska studier med Neupogen och inga specifika studier har genomförts i denna patientgrupp, varför inga specifika doseringsrekommendationer kan ges.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Studier av Neupogen hos patienter med kraftigt nedsatt njur- och leverfunktion visar liknande farmakokinetiska och farmakodynamiska profil som hos normala individer. Dosjustering behövs inte i dessa fall.

Användning till barn med allvarlig kronisk neutropeni eller vid cancerbehandling

65 % av patienter med allvarlig kronisk neutropeni som ingått i kliniska studier var under 18 år. Effekten av behandlingen hos denna åldersgrupp, vilken främst omfattade patienter med kongenital neutropeni, var påtaglig. Det fanns inga skillnader i biverkningsprofil hos barn som behandlats för allvarlig kronisk neutropeni.

Data från kliniska studier hos barn visar att säkerhet och effekt av Neupogen är densamma för vuxna och barn som behandlats med cytostatikaterapi.

Doseringsrekommendationer till barn är desamma som för vuxna vilka behandlats med myelosuppressiv cytostatika.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar och försiktighet för samtliga indikationer

Överkänslighet

Överkänslighet, däribland anafylaktiska reaktioner, som uppträtt vid inledande eller efterföljande behandling har rapporterats hos patienter som behandlats med Neupogen. Behandlingen med Neupogen ska avslutas permanent hos patienter med kliniskt signifikant överkänslighet. Ge inte Neupogen till patienter som tidigare har drabbats av överkänslighet mot filgrastim eller pegfilgrastim.

Pulmonella biverkningar

Pulmonella biverkningar, framförallt interstitiell lungsjukdom, har rapporterats efter administrering av G-CSF. Hos patienter som nyligen haft lunginfiltrat eller pneumoni kan risken vara större. Debut av pulmonella symtom som hosta, feber och dyspné i samband med radiologiska fynd såsom lunginfiltrat eller nedsatt lungfunktion kan vara begynnande tecken på akut andnödssyndrom (ARDS). Administrering av Neupogen bör avbrytas och lämplig behandling ges.

Glomerulonefrit

Glomerulonefrit har rapporterats hos patienter som får filgrastim eller pegfilgrastim. I allmänhet går glomerulonefrit tillbaka efter en sänkning av dosen eller utsättning av filgrastim eller pegfilgrastim. Kontroller av urinprover rekommenderas.

Kapillärläckagesyndrom

Kapillärläckagesyndrom, som kan vara livshotande om behandlingen fördröjs, har rapporterats efter administrering av granulocyt-kolonistimulerande faktor, och utmärks av hypotoni, hypoalbuminemi, ödem och hemokoncentration. Patienter som utvecklar symptom på kapillärläckagesyndrom ska övervakas noga och deras symptom behandlas rutinmässigt, vilket kan innebära intensivvård (se avsnitt 4.8).

Splenomegali och mjältruftur

Normalt asymtomatiska fall av splenomegali och fall av mjältruftur har rapporterats hos patienter och friska donatorer efter administrering av Neupogen. Enstaka fall av mjältruftur var fatala. Därför ska mjältens storlek kontrolleras noggrant (t.ex. klinisk undersökning, ultraljud). En diagnos av mjältruftur bör övervägas hos donatorer och/eller patienter som rapporterar smärta i övre vänstra kvadranten av buken eller smärta vid skulderbladsspetsen. Dosreduktion av Neupogen har observerats att fördröja eller förhindra progression av mjältförstoring hos patienter med allvarlig kronisk neutropeni, och hos 3 % av patienterna var splenektomi nödvändig.

Malign celltillväxt

G-CSF kan aktivera tillväxt av myeloida celler *in vitro* och liknande effekt har också observerats hos vissa icke-myeloida cellinjer *in vitro*.

Myelodysplastiskt syndrom eller kronisk myeloisk leukemi

Säkerhet och effekt av Neupogen hos patienter med myelodysplasi eller kronisk myeloisk leukemi har inte fastställts. Neupogen är inte indicerat för användning vid dessa tillstånd. Särskild försiktighet bör iaktas för att skilja diagnosen blasttransformering av kronisk myeloisk leukemi från akut myeloisk leukemi.

Akut myeloisk leukemi

Då det föreligger begränsad säkerhets- och effektdata hos patienter med sekundär AML, bör försiktighet iaktas vid Neupogen-administrering. Säkerhet och effekt av Neupogen-administrering hos *de novo* AML patienter < 55 år med god cytogenetik (t(8;21), t(15;17) och inv(16)) har inte fastställts.

Trombocytopeni

Trombocytopeni har rapporterats bland patienter som får Neupogen. Trombocytantalet ska kontrolleras noggrant, i synnerhet under de första behandlingsveckorna. Tillfälligt behandlingsuppehåll eller dosreducering av Neupogen bör övervägas hos patienter med allvarlig kronisk neutropeni som utvecklar trombocytopeni (antal trombocyter < $100 \times 10^9/l$).

Leukocytos

Vid behandling med Neupogen-doser över 3 mikrog/kg/dag har < 5 % av cancerpatienterna erhållit leukocytvärden $\geq 100 \times 10^9/l$. Inga biverkningar som direkt kan hänföras till denna grad av leukocytos har rapporterats. Dock, mot bakgrund av de potentiella risker allvarlig leukocytos kan innebära, bör leukocytantalet kontrolleras regelbundet under behandlingen med Neupogen. Om leukocytantalet överstiger $50 \times 10^9/l$ efter förväntat nadir bör Neupogen omedelbart avbrytas. När Neupogen administreras för mobilisering av hematopoetiska perifera stamceller bör behandlingen avbrytas eller dosen minskas om leukocytantalet ökar till $> 70 \times 10^9/l$.

Immunogenicitet

Som för alla terapeutiska proteiner finns en risk för immunogenicitet. Förekomsten av antikropps bildning mot filgrastim är i allmänhet låg. Bindande antikroppar förekommer som förväntat med alla biologiska läkemedel, men de har i dagsläget inte förknippats med neutraliserande aktivitet.

Aortit

Aortit har rapporterats hos friska personer och cancerpatienter efter administrering av G-CSF. De upplevda symtomen inbegriper feber, buksmärta, sjukdomskänsla, ryggsmärta och ökade inflammatoriska markörer (t.ex. C-reaktivt protein och antalet vita blodkroppar). I de flesta fall diagnostiserades aortit med hjälp av datortomografi och gick i allmänhet över efter utsättning av G-CSF. Se även avsnitt 4.8.

Varningar och försiktighet vid komorbiditet

Speciella försiktighetsåtgärder hos patienter som är sicklecellbärare eller har sicklecellsjukdom

Sicklecellkris, i vissa fall dödlig, har rapporterats vid användning av Neupogen hos patienter som är sicklecellbärare eller har sicklecellsjukdom. Läkare ska iaktta försiktighet vid förskrivning av Neupogen till patienter som är sicklecellbärare eller har sicklecellsjukdom.

Osteoporos

Monitorering av bentäthet kan vara indicerat hos patienter med underliggande osteoporos som genomgår långtidsbehandling med Neupogen i mer än 6 månader.

Speciella försiktighetsåtgärder hos patienter med cancer

Neupogen ska inte användas för att öka dosen av cytostatika utöver fastställda doseringsanvisningar.

Risker associerade med ökade cytostatikadoser

Speciell försiktighet bör iakttas vid behandling av patienter som får högdos cytostatika, eftersom förbättrade tumörresultat inte har visats och ökade doser av cytostatika kan leda till ökad toxicitet, inkluderande kardiella, pulmonella, neurologiska och dermatologiska effekter (se produktinformation för respektive cytostatika som används).

Effekt av kemoterapi på erythrocyter och trombocyter

Behandling med enbart Neupogen förhindrar inte trombocytopeni och anemi orsakad av myelosuppressiv cytostatika. Högre doser cytostatika (t.ex. fulldos enligt doseringsschemat) medför att patienten löper större risk att utveckla trombocytopeni och anemi. Trombocytantalet och hematokritvärden bör därför kontrolleras regelbundet. Särskild försiktighet bör iakttas vid administrering av cytostatikum eller en kombination av cytostatika som är kända för att orsaka allvarlig trombocytopeni.

Mobilisering av perifera stamceller med Neupogen har visats reducera graden och durationen av den trombocytopeni som följer av myelosuppressiv eller myeloablativ cytostatika.

Myelodysplastiskt syndrom och akut myeloisk leukemi hos patienter med bröst- och lungcancer

I observationsstudier efter godkännandet för försäljning har myelodysplastiskt syndrom (MDS) och akut myeloisk leukemi (AML) förknippats med användning av pegfilgrastim, ett alternativt G-CSF-läkemedel, tillsammans med kemoterapi och/eller strålbehandling hos patienter med bröst- och

lungcancer. Ett liknande samband mellan filgrastim och MDS/AML har inte observerats. Patienter med bröstcancer och patienter med lungcancer ska ändå övervakas efter tecken och symtom på MDS/AML.

Övriga försiktighetsåtgärder

Effekterna av Neupogen hos patienter med avsevärt reducerat antal myeloida stamceller har inte studerats. Neupogen verkar primärt på neutrofila prekursorer så att ett förhöjt antal neutrofila granulocyter erhålls. Därför kan neutrofilsvaret vara nedsatt hos patienter med reducerat antal prekursorer (såsom de som behandlats med omfattande strålbehandling eller cytostatika eller har tumörinfiltrat i benmärgen).

Vaskulära störningar, inklusive veno-ocklusiv sjukdom och påverkad vätskedistribution, har rapporterats i enstaka fall hos patienter som genomgår högdosbehandling med cytostatika följt av transplantation.

Det har rapporterats om graft versus host sjukdom (GVHD) och dödsfall hos patienter som fått G-CSF efter allogen benmärgstransplantation (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Ökad hematopoetisk aktivitet i benmärgen som svar på behandling med tillväxtfaktor har associerats med övergående abnorm benscanning. Detta bör beaktas vid tolkning av resultaten av benscanning.

Speciella försiktighetsåtgärder hos patienter som genomgår mobilisering av perifera stamceller

Mobilisering

Det finns inga prospektiva randomiserade jämförelser mellan de två rekommenderade mobiliseringsmetoderna (enbart Neupogen eller i kombination med myelosuppressiv kemoterapi) inom samma patientpopulation. Variation mellan enskilda patienter och mellan mätmetoder för att bestämma CD34⁺ celler, gör att en direkt jämförelse mellan olika studier är svår. Det är därför svårt att rekommendera en optimal metod. Val av mobiliseringsmetod bör därför övervägas i relation till patientens övriga behandling.

Tidigare exponering för cytostatika

Hos patienter som tidigare genomgått en mycket omfattande myelosuppressiv behandling uppnås i vissa fall inte tillräcklig mobilisering av perifera stamceller för att åstadkomma rekommenderad minimimängd ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ celler/kg). Dessa patienter kan även ha problem att uppnå en påskyndad trombocytnormalisering.

Vissa cytostatika uppvisar särskild toxicitet på stamceller och kan därför påverka mobiliseringen negativt. Substanser såsom melfalan, karmustin (BCNU) och karboplatin, administrerat under långa perioder före försök till stamcellsmobilisering, kan påverka resultatet negativt. Administrering av melfalan, karboplatin eller BCNU tillsammans med Neupogen har däremot visats sig vara effektivt för mobilisering av perifera stamceller. När transplantation av perifera stamceller förutses, bör man planera in mobiliseringen tidigt i behandlingsplanen. Särskild uppmärksamhet bör riktas på antalet mobiliserade stamceller hos sådana patienter innan administrering av högdoscytostatika sker. Om utbytet är otillräckligt enligt kriterierna ovan bör andra behandlingsalternativ, som inte kräver stamceller, övervägas.

Bestämning av stamcellsutbytet

Vid bestämning av antalet perifera stamceller efter skörd hos patienter behandlade med Neupogen, bör särskild uppmärksamhet riktas på kvantifieringsmetoden. Resultat av flödescytometrianalyser av antalet CD34⁺ celler kan variera beroende på den exakta metod som används, och rekommendationer

för cellantal baserat på studier vid andra laboratorier bör tolkas med försiktighet.

Statistisk analys av förhållandet mellan det antal CD34⁺ celler som återförs till patienten och hastigheten för trombocytnormalisering efter högdoscytostatika, indikerar ett komplext men positivt dos-effekt samband.

Det rekommenderade minimiutbytet på $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ celler/kg, som baseras på publicerad erfarenhet, resulterar i en adekvat hematologisk återhämtning. Ett högre utbyte anses höra samman med en snabbare återhämtning, ett lägre utbyte med långsammare återhämtning.

Speciella försiktighetsåtgärder hos friska donatorer som genomgår mobilisering av perifera stamceller

Mobilisering av perifera stamceller ger inte en direkt klinisk fördel hos friska donatorer och bör endast övervägas vid allogen stamcellstransplantation.

Mobilisering av perifera stamceller bör endast övervägas hos donatorer som är friska och har normala laboratorievärden och som är lämpliga för stamcellsdonation, med speciell uppmärksamhet på hematologiska värden och infektionssjukdomar.

Säkerhet och effekt av Neupogen har inte utvärderats hos friska donatorer yngre än 16 år eller äldre än 60 år.

Övergående trombocytopeni (antal trombocyter $< 100 \times 10^9/l$) efter filgrastimbehandling och leukaferes observerades hos 35 % av de undersökta donatorerna. Av dessa rapporterades två fall där antalet trombocyter var mindre än $50 \times 10^9/l$ och orsakades av leukaferesen.

Om mer än en leukaferes krävs bör särskild uppmärksamhet ägnas åt donatorer med trombocytantal $< 100 \times 10^9/l$ före leukaferesen. Generellt bör inte aferes utföras när antalet trombocyter är $< 75 \times 10^9/l$.

Leukaferes bör inte utföras hos donatorer som behandlas med antikoagulantia eller som har kända koagulationsrubbningar.

Donatorer som behandlas med G-CSF för mobilisering av perifera stamceller bör kontrolleras tills dess att hematologiska värden återgår till normala.

Speciella försiktighetsåtgärder hos mottagare av allogena perifera stamceller mobiliserade med Neupogen

Nuvarande data tyder på att immunologiska interaktioner mellan allogent PBPC-transplantat och mottagaren kan vara förenat med en ökad risk för akut och kronisk GVHD vid jämförelse med benmärgstransplantation.

Speciella försiktighetsåtgärder hos patienter med allvarlig kronisk neutropeni

Neupogen ska inte ges till patienter med allvarlig kongenital neutropeni som utvecklar leukemi eller som uppvisar tecken på att leukemi är under utveckling.

Blodbilden

Andra blodbildsförändringar kan förekomma såsom anemi och övergående ökning av myeloblaster, vilka kräver regelbunden kontroll.

Övergång till leukemi eller myelodysplastiskt syndrom

Särskild uppmärksamhet bör iaktas vid diagnosen allvarlig kronisk neutropeni för att skilja denna från andra hematologiska störningar såsom aplastisk anemi, myelodysplasi och myeloid leukemi. Fullständig kontroll av perifera blodbilden med trombocyträkning, utredning av benmärgens morfologi och karyotyp bör utföras innan behandling startas.

Låg frekvens av fallrapporter föreligger (cirka 3 %) om uppkomst av myelodysplastiskt syndrom (MDS) eller leukemi vid kliniska försök hos patienter med allvarlig kronisk neutropeni som behandlats med Neupogen. Denna observation har endast gjorts hos patienter med kongenital neutropeni. MDS och leukemi kan förekomma i naturalförloppet av sjukdomen och sambandet är osäkert med Neupogen-behandling. En subgrupp, cirka 12 % av patienterna, vilka hade normal cytogenetik vid baslinjen, utvecklade abnormaliteter, inklusive monosomi 7, vid upprepad utvärdering. Det är för närvarande oklart om långtidsbehandling av patienter med allvarlig kronisk neutropeni predisponerar dessa patienter för onormal cytogenetik, MDS eller leukemi. Morfologisk och cytogenetisk benmärgsundersökning rekommenderas regelbundet (cirka var 12:e månad) hos patienterna.

Övriga försiktighetsåtgärder

Orsaker till övergående neutropeni, såsom virusinfektioner, bör uteslutas.

Hematuri var vanligt och proteinuri förekom hos ett fåtal patienter. Urinanalys bör genomföras regelbundet för att upptäcka och kontrollera dessa biverkningar.

Säkerhet och effekt hos nyfödda och patienter med autoimmun neutropeni har inte fastställts.

Speciella försiktighetsåtgärder hos patienter med HIV-infektion

Blodbilden

Antalet neutrofila granulocyter ska monitoreras noggrant, särskilt under de första veckorna med Neupogen-behandlingen. En del patienter kan svara mycket snabbt på den första dosen Neupogen med en väsentlig ökning av antalet neutrofila granulocyter. Antalet neutrofila granulocyter bör kontrolleras dagligen under de 2-3 första dagarna vid Neupogen-behandlingen. Därefter bör antalet neutrofila granulocyter kontrolleras minst två gånger per vecka de första två veckorna och därefter en gång per vecka eller en gång varannan vecka vid underhållsbehandling. Vid oregelbunden dosering av 300 mikrog/dag Neupogen kan en stor variation över tiden av antalet neutrofila granulocyter förekomma. För att bestämma patientens nadir rekommenderas att blodprover tas och att antalet neutrofila granulocyter kontrolleras omedelbart före en planerad Neupogen-behandling.

Risker associerade med ökade doser av myelosuppressiv behandling

Behandling med enbart Neupogen förhindrar inte trombocytopeni och anemi orsakad av myelosuppressiv behandling. Högre doser eller ytterligare myelosuppressiv behandling kan medföra att patienten löper större risk att utveckla trombocytopeni och anemi. Regelbunden kontroll av blodvärden rekommenderas (se ovan).

Myelosuppression orsakad av infektioner och maligniteter

Påverkan av benmärgen vid opportunistiska infektioner såsom *Mycobacterium avium* eller av maligniteter såsom lymfom kan orsaka neutropeni. Hos neutropena patienter med känd benmärgspåverkan på grund av infektion eller malignitet ska behandling av den underliggande orsaken övervägas som komplement till behandlingen med Neupogen. Effekten av Neupogen på neutropeni som orsakats genom benmärgspåverkan på grund av infektion eller malignitet är inte helt fastställd.

Samtliga patienter

Neupogen innehåller sorbitol (E420). Patienter med hereditär fruktosintolerans ska inte använda detta läkemedel om det inte är absolut nödvändigt.

Spädbarn och små barn (yngre än 2 år) kanske inte ännu har diagnostiserats med hereditär fruktosintolerans. Läkemedel (som innehåller sorbitol/fruktos) som ges intravenöst kan vara livshotande och är kontraindicerat i denna population om det inte är livsnödvändigt och inga andra alternativ finns.

Detaljerad anamnes med avseende på symtom på hereditär fruktosintolerans ska tas upp för varje patient innan detta läkemedel ordineras.

Neupogen innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska om 0,3 mg/ml, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

För att förbättra spårbarheten hos granulocytolonistimulerande faktorer (G-CSF) ska produktnamnet på den administrerade produkten tydligt anges i patientjournalen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Säkerhet och effekt av Neupogen-behandling given samma dag som myelosuppressiv cytostatika har inte fastställts definitivt. Neupogen rekommenderas inte i intervallet 24 timmar före till 24 timmar efter kemoterapi pga. snabbt delande myeloiska cellers känslighet för myelosuppressiv cytostatika. Preliminära resultat från ett litet antal patienter, vilka behandlats samtidigt med Neupogen och 5-fluorouracil, visar att graden av neutropeni kan förvärras.

Möjlig interaktion med andra hematopoetiska tillväxtfaktorer och cytokiner har inte undersökts i kliniska studier.

Då litium påverkar antalet av neutrofila granulocyter är det troligt att litium kan förstärka effekten av Neupogen. Fastän denna interaktion inte har studerats formellt finns det inga bevis för att en sådan interaktion är skadlig.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av filgrastim hos gravida kvinnor. Data från djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter. Ökad förekomst av embryoförlust har observerats hos kaniner vid doser som är många gånger högre än vid klinisk exponering samt vid toxicitet hos modern (se avsnitt 5.3). Rapporter från litteraturen har påvisat övergång av filgrastim till placentan hos gravida kvinnor.

Neupogen rekommenderas inte under graviditet.

Amning

Det är okänt om filgrastim/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Neupogen efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Filgrastim påverkade inte reproduktionsförmågan eller fertiliteten hos varken hanråttor eller honråttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Neupogen kan ha mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel kan förekomma efter administrering av Neupogen (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De allvarigaste biverkningarna som kan förekomma under behandling med Neupogen är: anafylaktisk reaktion, allvarliga lungrelaterade biverkningar (inklusive interstitiell pneumoni och ARDS), kapillär-läckagesyndrom, allvarlig splenomegali/mjältruptur, utveckling till myelodysplastiskt syndrom eller leukemi hos patienter med allvarlig kronisk neutropeni, GVHD hos patienter som genomgår allogen benmärgstransplantation eller perifer blodstamcellstransplantation samt sicklecellkris hos patienter med sicklecellsjukdom.

De vanligast rapporterade biverkningarna är feber, muskuloskeletal smärta (vilket innefattar skelettsmärta, ryggsmärta, artralgi, myalgi, extremitetssmärta, muskuloskeletal smärta, muskuloskeletal bröstsmärta, nacksmärta), anemi, kräkningar och illamående. I kliniska studier på cancerpatienter rapporterades muskuloskeletal smärta lindrig eller måttlig hos 10 % och kraftig hos 3 % av patienterna.

b. Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Data i tabellen nedan beskriver biverkningar rapporterade från kliniska studier och från spontana rapporter. Inom varje frekvenskategori listas biverkningarna efter fallande svårighetsgrad.

Organsystemklass enligt MedDRA	Biverkningar			
	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1000, < 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10000, < 1/1000$)
Infektioner och infestationer		Sepsis Bronkit Övre luftvägsinfektion Urinvägsinfektion		
Blodet och lymfsystemet	Trombocytopeni Anemi ^c	Splenomegali ^a Sänkt hemoglobin ^c	Leukocytos ^a	Mjältruptur ^a Sicklecellanemi med kris Extramedullär blodbildning
Immunsystemet			Överkänslighet Läkemedels- överkänslighet ^a Graft versus host sjukdom ^b	Anafylaktisk reaktion

Organsystemklass enligt MedDRA	Biverkningar			
	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Metabolism och nutrition		Minskad aptit ^c Förhöjd nivå av laktatdehydrogenas i blodet	Hyperurikemi Förhöjd nivå av urinsyra i blodet	Sänkt nivå av blodglukos Pseudogikt ^a (Kondrokalcinos pyrofosfat) Vätske-volymrubbnings
Psykiska störningar		Insomni		
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk ^a	Yrsel Hypestesi Parestesi		
Blodkärl		Hypertoni Hypotoni	Veno-ocklusiv sjukdom ^d	Kapillärläckage-syndrom ^a Aortit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Hemoptys Dyspné Hosta ^a Orofaryngeal smärta ^{a,c} Epistaxis	Akut andnödssyndrom ^a Andningssvikt ^a Lungödem ^a Lungblödning Interstitiell lungsjukdom ^a Lunginfiltrat ^a Hypoxi	
Magtarmkanalen	Diarré ^{a, c} Kräkning ^{a, c} Illamående ^a	Oral smärta Förstoppning ^c		
Lever och gallvägar		Hepatomegali Förhöjd nivå av alkaliskt fosfat i blodet	Förhöjd nivå av aspartatamino-transferas i blodet Förhöjd nivå av gammaglutamyl-transferas i blodet	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci ^a	Utslag ^a Erytem	Makulopapulära utslag	Kutan vaskulit ^a Sweets syndrom (akut febril neutrofil dermatos)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskuloskeletal smärta ^c	Muskelpasmer	Osteoporos	Minskad bentäthet Förvärrad reumatoid artrit
Njurar och urinvägar		Dysuri Hematuri	Proteinuri	Glomerulonefrit Onormal urinfynd
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet ^a Slemhinneinflammation ^a Pyrexia	Bröstsmärta ^a Smärta ^a Asteni ^a Sjukdomskänsla ^c Perifert ödem ^c	Reaktion vid injektionsstället	
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		Transfusionsreaktion ^c		

^a Se punkt c (Beskrivning av valda biverkningar)

^b Det har kommit rapporter om GVHD och dödsfall hos patienter efter allogen benmärgstransplantation (se punkt c)

^c Däribland skelettsmärta, ryggsmärta, artralgi, myalgi, smärta i extremitet, muskuloskeletal smärta, muskuloskeletal bröstsmärta, nacksmärta

^d Efter godkännandet observerades fall hos patienter som genomgått benmärgstransplantation eller mobilisering av perifera stamceller

^e Biverkningar med högre frekvens hos patienter som fått Neupogen jämfört med placebo och förknippade med komplikationer från den underliggande maligniteten eller cytotoxiska kemoterapi

c. Beskrivning av valda biverkningar

Överkänslighet

Överkänslighetsrelaterade reaktioner, däribland anafylaxi, utslag, urtikaria, angioödem, dyspné och hypotoni, som har uppträtt vid den första behandlingen eller vid efterföljande behandling, har rapporterats i kliniska studier och efter godkännandet för försäljning. Generellt har rapporter varit vanligare efter intravenös administrering. I vissa fall har symtomen återkommit när patienten behandlats på nytt, vilket tyder på ett orsakssamband. Neupogen ska sättas ut permanent hos patienter som drabbas av en allvarlig allergisk reaktion.

Lungrelaterade biverkningar

I kliniska studier samt efter godkännandet för försäljning har lungrelaterade biverkningar som interstitiell lungsjukdom, lungödem och lunginfiltration rapporterats, vilka i vissa fall har resulterat i andningssvikt eller akut andnödssyndrom (ARDS), vilka kan vara dödliga (se avsnitt 4.4).

Splenomegali och mjältruftur

Fall av splenomegali och mjältruftur har rapporterats efter administrering av filgrastim. Några fall av mjältruftur ledde till dödsfall (se avsnitt 4.4).

Kapillärläckagesyndrom

Fall av kapillärläckagesyndrom har rapporterats i samband med användning av granulocytokolonistimulerande faktor. Dessa fall har normalt drabbat patienter med långt framskridna maligna sjukdomar, sepsis, som behandlas med flera kemoterapipreparat eller som genomgår aferes (se avsnitt 4.4).

Kutan vaskulit

Kutan vaskulit har rapporterats hos patienter som behandlats med Neupogen. Mekanismen bakom vaskulit hos patienter som får Neupogen är inte känd. Vid långtidsbehandling har kutan vaskulit rapporterats hos 2 % av patienterna med allvarlig kronisk neutropeni.

Leukocytos

Leukocytos (leukocyter $> 50 \times 10^9/l$) observerades hos 41 % av donatorerna, och övergående trombocytopeni (trombocyter $< 100 \times 10^9/l$) efter administrering av filgrastim och leukaferes observerades hos 35 % av donatorerna (se avsnitt 4.4).

Sweets syndrom

Fall av Sweets syndrom (akut febril neutrofil dermatos) har rapporterats hos patienter som behandlas med Neupogen.

Pseudogikt (kondrokalcinos pyrofosfat)

Pseudogikt (kondrokalcinos pyrofosfat) har rapporterats hos cancerpatienter som behandlas med Neupogen.

GVHD

Det har kommit rapporter om GVHD och dödsfall hos patienter som fått G-CSF efter allogen benmärgstransplantation (se avsnitt 4.4 och 5.1).

d. Pediatrik population

Data från kliniska studier på pediatrika patienter indikerar att säkerhet och effekt för Neupogen är likartad hos vuxna och barn som får kemoterapi, vilket tyder på att det inte finns några åldersrelaterade skillnader i filgrastims farmakokinetik. Den enda konsekvent rapporterade biverkningen var muskuloskeletal smärta, vilket inte skiljde sig från erfarenheterna från den vuxna populationen.

Det finns inte tillräckligt med data för att göra någon ytterligare utvärdering av användningen av Neupogen hos pediatrika patienter.

e. Andra särskilda populationer

Geriatrisk användning

Inga generella skillnader i säkerhet eller effekt observerades mellan patienter över 65 år jämfört med yngre vuxna patienter (> 18 år) som fick cytotoxisk kemoterapi och i klinisk erfarenhet har inga skillnader i behandlingssvar identifierats mellan äldre och yngre patienter. Det finns inte tillräckligt med data för att utvärdera användning av Neupogen till geriatriska patienter för andra godkända indikationer för Neupogen.

Pediatrika patienter med allvarlig kronisk neutropeni

Fall av minskad bentäthet och osteoporos har rapporterats hos pediatrika patienter med allvarlig kronisk neutropeni som långtidsbehandlas med Neupogen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Effekterna av överdosering med Neupogen har inte fastställts. Upphörande av Neupogen-behandling resulterar vanligen i en 50 %-ig nedgång i antalet cirkulerande neutrofila granulocyter inom 1-2 dagar, med återgång till normala värden inom 1-7 dagar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytokiner och immunmodulerande medel, ATC-kod: L03AA02

Humant G-CSF är ett glykoprotein som reglerar produktion och frisättning av neutrofila granulocyter från benmärg. Neupogen innehåller r-metHuG-CSF (filgrastim) som ökar antalet neutrofila granulocyter i perifert blod inom 24 timmar efter administrering, med en mindre ökning av antalet monocyter. I vissa fall av allvarlig kronisk neutropeni kan filgrastim även inducera en mindre ökning av antalet cirkulerande eosinofila och basofila granulocyter jämfört med utgångsvärdena; en del av dessa patienter kan redan före behandlingsstart ha eosinofili och basofili. Ökningen av antalet neutrofila granulocyter är dosberoende vid rekommenderade doser. Neutrofila granulocyter som produceras i samband med filgrastimbehandling uppvisar normal eller ökad funktion i tester av kemotaxi och fagocytos. Vid avslutad filgrastimbehandling minskar antalet cirkulerande neutrofila granulocyter till hälften inom 1-2 dagar och återgår till normala värden inom 1-7 dagar.

Behandling med filgrastim till patienter som behandlas med cytostatika leder till en signifikant minskning av förekomst, svårighetsgrad och duration av neutropeni och febril neutropeni. Behandling med filgrastim medför en signifikant minskning av den febrila neutropenitiden, antibiotikaanvändningen och sjukhusvistelsen efter induktionskemoterapi vid akut myeloisk leukemi eller myeloablativ behandling följt av benmärgstransplantation. Incidensen av feber och dokumenterade infektioner minskade inte vid någon av dessa behandlingar. Durationen av feber minskade inte hos patienter som genomgick myeloablativ behandling följt av benmärgstransplantation.

Behandling med filgrastim, enbart eller efter kemoterapi, mobiliserar stamceller till den perifera cirkulationen. Dessa autologa perifera stamceller kan skördas och infunderas efter högdos cytotatikerapi antingen istället för, eller som tillägg till benmärgstransplantation. Infusion av perifera stamceller påskyndar hematopoesens återhämtning och minskar risken för blödningskomplikationer och behovet av trombocyttransfusioner.

Mottagare av allogena perifera stamceller mobiliserade med Neupogen erhöll signifikant snabbare hematologisk återhämtning vilket gav en signifikant kortare tid för trombocytåterhämtning utan behandlingsstöd jämfört med allogen benmärgstransplantation.

En retrospektiv europeisk studie som utvärderade användningen av G-CSF efter allogen benmärgstransplantation hos patienter med akut leukemi visade på en ökad risk för GVHD, behandlingsrelaterad mortalitet och mortalitet vid administrering av G-CSF. I en separat retrospektiv internationell studie på patienter med akut och kronisk myelogen leukemi, observerades ingen effekt på risken för GVHD, behandlingsrelaterad mortalitet och mortalitet. I en metaanalys av studier av allogena transplantationer, som omfattade resultatet av 9 prospektiva randomiserade prövningar, 8 retrospektiva studier och 1 fallkontrollerad studie, påvisades ingen effekt på riskerna för akut GVHD, kronisk GVHD eller tidig behandlingsrelaterad mortalitet.

Relativ risk (95 % KI) för GVHD och behandlingsrelaterad mortalitet efter behandling med G-CSF efter benmärgstransplantation

Publikation	Studerad period	N	Akut GVHD av grad II-IV	Kronisk GVHD	Behandlingsrelaterad mortalitet
Metaanalys (2003)	1986-2001 ^a	1 198	1,08 (0,87, 1,33)	1,02 (0,82, 1,26)	0,70 (0,38, 1,31)
Europeisk retrospektiv studie (2004)	1992-2002 ^b	1 789	1,33 (1,08, 1,64)	1,29 (1,02, 1,61)	1,73 (1,30, 2,32)
Internationell retrospektiv studie (2006)	1995-2000 ^b	2 110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)

^a Analysen omfattade studier av benmärgstransplantationer under denna period; vissa studier använde GM-CSF

^b Analysen omfattade patienter som genomgick benmärgstransplantation under denna period

Användning av filgrastim för mobilisering av perifera stamceller hos friska donatorer före allogen perifer stamcellstransplantation

Hos majoriteten av friska donatorer som under 4 till 5 dagar i följd behandlas med en subkutan dos av 10 mikrog/kg/dag, erhöles en skörd av $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ celler/kg av mottagarens kroppsvikt efter 2 leukafeser.

Behandling med filgrastim till barn och vuxna med allvarlig kronisk neutropeni (allvarlig kongenital, cyklisk och idiopatisk neutropeni) inducerar en fördröjd ökning av antalet neutrofila granulocyter i perifert blod och en reduktion av antalet infektioner och relaterade händelser.

Behandling med filgrastim normaliserar antalet neutrofila granulocyter hos patienter med HIV-infektion, vilket underlättar planerad dosering av antiviral och/eller annan myelosuppressiv behandling. Det finns inga belägg för att HIV-infekterade patienter som behandlas med filgrastim visar en ökning i HIV-replikation.

Som andra hematopoetiska tillväxtfaktorer, har G-CSF visat *in vitro*-stimulerande egenskaper på humana endotelceller.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Clearance av filgrastim har visats följa första ordningens farmakokinetik både efter subkutan och efter intravenös administrering. Halveringstid för eliminationen i serum av filgrastim är cirka 3,5 timmar och clearance är ungefär 0,6 ml/min/kg. Kontinuerlig infusion av Neupogen upp till 28 dagar till patienter som genomgått autolog benmärgstransplantation, resulterade i jämförbara halveringstider och utan tecken på ackumulering. Det är en positiv linjär korrelation mellan dos och serumkoncentration av filgrastim både vid intravenös och vid subkutan administrering. Efter subkutan administrering av rekommenderade doser bibehålls serumkoncentrationer över 10 ng/ml under 8-16 timmar. Distributionsvolymen i blod är cirka 150 ml/kg.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Filgrastim studerades i upp till 1 år långa allmäntoxicitetsstudier. Resultaten visade förändringar som kunde tillskrivas de förväntade farmakologiska verkningarna, däribland ökat antal leukocyter, myeloid benmärgshyperplasi, extramedullär granulopoes och förstörd mjälte. Samtliga förändringar gick tillbaka efter avslutad behandling.

Effekterna av filgrastim på fosterutveckling har studerats i råttor och kaniner. Intravenös (80 mikrog/kg/dag) administrering av filgrastim till kaniner under organogenesperioden var toxiskt för modern och ökade antalet spontana fosterförluster och embryoförluster efter implantation, och minskade antalet levande ungar per kull samt vikten hos de nyfödda ungarna.

Baserat på data som rapporterats för en filgrastimprodukt som liknar Neupogen, observerades jämförbara resultat och dessutom ökat antal fostermissbildningar vid dosen 100 mikrog/kg/dag. Detta är en dos som är toxisk för modern och som motsvarar en systemisk exponering som är omkring 50-90 gånger högre än den som observerats hos patienter som har behandlats med den kliniska dosen 5 mikrog/kg/dag. Högsta dos som inte hade några embryo-fetala toxicitetseffekter i denna studie var 10 mikrog/kg/dag, vilket motsvarar en systemisk exponering som är omkring 3-5 gånger högre än den som observerats hos patienter som har behandlats med den kliniska dosen.

Hos dräktiga honråttor observerades inte någon toxicitet för modern eller fostren vid doser på upp till 575 mikrog/kg/dag. Avkomman från råttor som fick filgrastim under den perinatale perioden eller doperioden uppvisade fördröjd extern differentiering och hämmad tillväxt (≥ 20 mikrog/kg/dag) och något lägre överlevnad (100 mikrog/kg/dag).

Filgrastim hade ingen synbar effekt på fertiliteten hos varken honråttor eller hanråttor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumacetat*

Sorbitol (E420)

Polysorbat 80

Vatten för injektionsvätskor

*Natriumacetat bildas vid titrering av koncentrerad ättiksyra med natriumhydroxid.

6.2 Inkompatibiliteter

Neupogen ska ej spädas i fysiologisk koksaltlösning.

Utspädd filgrastim kan adsorberas till glas- och plastmaterial.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Den spädda lösningen för infusion har visat kemisk och fysikalisk stabilitet i 24 timmar vid 2°C - 8°C. Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden och förvaringsbetingelser användarens ansvar och förvaringstiden ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2°C - 8°C, såvida inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C).

För förvaringsanvisningar efter spädning av läkemedlet, se avsnitt 6.3.

Tillfällig förvaring vid frystemperatur påverkar ej stabiliteten av Neupogen negativt.

Förvara behållaren i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningen innehåller en eller fem injektionsflaskor innehållande 1 ml Neupogen injektionsvätska, lösning.

Injektionsflaskorna är tillverkade av glas typ I med gummiförslutningar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)

Om erforderligt, kan Neupogen spädas i 5 %-ig glukoslösning.

Lösningen ska aldrig spädas till en slutkoncentration mindre än 2 mikrog/ml.

Lösningen ska inspekteras visuellt före användning. Endast klara lösningar utan partiklar ska användas.

För patienter som behandlas med filgrastim spätt till en koncentration lägre än 15 mikrog/ml, bör humant serumalbumin (HSA) tillföras till en slutlig koncentration av 2 mg/ml.

Exempel: Vid en slutlig injektionsvolym av 20 ml då totaldosen av filgrastim ska vara lägre än 300 mikrog ska man tillsätta 0,2 ml 20 % human serumalbuminlösning Ph. Eur.

Neupogen innehåller inget konserveringsmedel. Beroende på risken för mikrobiell kontaminering är Neupogen injektionsflaskor endast avsedda för engångsbruk.

Utspädd i 5 %-ig glukoslösning är Neupogen kompatibelt med glas och flera olika plaster, såsom PVC, polyolefin (co-polymer av polypropen och polyeten) och polypropen.

Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10502

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 21.8.1991

Datum för förnyat godkännande: 15.3.2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

05.03.2024