

1. LEGEMIDLETS NAVN

Neupogen 0,6 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte/konsentrat til infusjonsvæske i ferdigfylt sprøyte
filgrastim

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 30 millioner enheter (MU) tilsvarende 300 mikrogram filgrastim i 0,5 ml (0,6 mg/ml).

Filgrastim (rekombinant human metionylert granulocyt-kolonistimulerende faktor) er fremstilt ved r-DNA-teknologi i *E. coli* (K12).

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver ml oppløsning inneholder 50 mg sorbitol (E420).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte.

Konsentrat til infusjonsvæske i ferdigfylt sprøyte.

Klar, ufarget væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Neupogen er indisert for reduksjon i varigheten av nøytropeni og forekomsten av febril nøytropeni hos pasienter behandlet med standard cytotoxisk kjemoterapi for malignitet (med unntak av kronisk myelogen leukemi og myelodysplastiske syndromer), og for å redusere varigheten av nøytropeni hos pasienter som får myeloablativ behandling etterfulgt av benmargstransplantasjon, og som antas å ha økt risiko for langvarig alvorlig nøytropeni.

Sikkerhet og effekt av Neupogen er lik hos voksne og barn behandlet med cytotoxisk kjemoterapi.

Neupogen er indisert til mobilisering av perifere stamceller.

Hos pasienter, barn eller voksne, med alvorlig kongenital, syklisk eller idiopatisk nøytropeni med en absolutt nøytrofil verdi (ANC) på $\leq 0,5 \times 10^9/l$, og tidligere alvorlige eller gjentatte infeksjoner, er langvarig bruk av Neupogen indisert for å øke de nøytrofile verdiene og redusere forekomsten og varigheten av infeksjonsrelaterte hendelser.

Neupogen er indisert for behandling av kronisk nøytropeni (ANC mindre enn eller lik $1,0 \times 10^9/l$) hos pasienter med fremskreden HIV-infeksjon, for å redusere risikoen for bakterielle infeksjoner når andre behandlingsmuligheter for nøytropeni er uegnet.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Neupogen-behandling bør kun gis i samarbeid med et onkologisenter som har erfaring med G-CSF-behandling og hematologi og har de nødvendige diagnostiske fasilitetene. Prosedyrene for mobilisering og aferese bør utføres i samarbeid med et senter for onkologi-hematologi med akseptabel erfaring på dette feltet, hvor overvåkningen av hematopoietiske stamceller kan utføres på korrekt måte.

Standard cytotoksisk kjemoterapi

Dosering

Anbefalt dosering av Neupogen er (0,5 MU) 5 mikrogram/kg/dag. Første dose Neupogen gis tidligst 24 timer etter avsluttet cytotoksisk kjemoterapi. I randomiserte kliniske studier ble det benyttet en subkutan dose på 230 mikrogram/m²/dag (4,0 til 8,4 mikrogram/kg/dag).

Daglig dosering av Neupogen opprettholdes til den forventede nøytrofile nadir er passert og antall nøytrofile granulocytter har nådd normalt nivå. I etterkant av standard kjemoterapi ved solide tumorer, lymfomer og lymfoid leukemi, er forventet behandlingstid for å oppfylle disse kriteriene opptil 14 dager. Etter induksjons- og konsolideringsbehandling for akutt myelogen leukemi kan behandlingstiden være betraktelig lengre (opptil 38 dager), avhengig av den benyttede cytotoksiske kjemoterapiens type, dose og hyppighet.

Hos pasienter som får cytotoksisk kjemoterapi ser man typisk en forbigående økning i konsentrasjonen av nøytrofile granulocytter 1 til 2 dager etter at Neupogen-behandlingen er satt i gang. For å oppnå en varig respons på behandlingen bør imidlertid ikke behandlingen med Neupogen avsluttes før den forventede nadir er passert og antall nøytrofile granulocytter har nådd normalt nivå. Det anbefales ikke å avslutte Neupogen-behandlingen før den forventede nøytrofile nadir er nådd.

Administrasjonsmåte

Neupogen kan gis som daglig subkutan injeksjon eller daglig intravenøs infusjon fortynnet i glukoseoppløsning 50 mg/ml (5 %) gitt i løpet av 30 minutter (se pkt. 6.6). Subkutan injeksjon er å foretrekke i de fleste tilfeller. En enkeltdose-studie tyder på at intravenøs dosering kan redusere varigheten av virkningen. Det er ikke klarlagt hvilken klinisk relevans dette funnet har for administrasjon ved gjentatte doser. Valg av administrasjonsmåte må avgjøres på bakgrunn av individuelle kliniske forhold.

Hos pasienter som får myeloablativ behandling etterfulgt av benmargstransplantasjon

Dosering

Anbefalt startdose av Neupogen er (1,0 MU) 10 mikrogram/kg/dag. Den første dosen av Neupogen bør administreres minst 24 timer etter cytotoksisk kjemoterapi og minst 24 timer etter benmargsinfusjon.

Så snart den nøytrofile nadir er passert, titreres døgndosen av Neupogen mot den nøytrofile responsen på følgende måte:

Nøytrofilitall	Neupogen dosejustering
$> 1,0 \times 10^9/l$ i 3 påfølgende dager	Reduser til (0,5 MU) 5 mikrogram/kg/dag
Deretter, hvis ANC forblir på $> 1,0 \times 10^9/l$ i 3 påfølgende dager	Seponer Neupogen-behandlingen
Dersom ANC synker til $< 1,0 \times 10^9/l$ i behandlingsperioden, økes Neupogen-dosen trinnvis i henhold til skjemaet ovenfor	

ANC = absolutt nøytrofil verdi

Administrasjonsmåte

Neupogen kan gis over 30 minutter eller som 24-timers intravenøs infusjon, eller som kontinuerlig 24-timers subkutan infusjon. Neupogen fortynnes i 20 ml glukoseoppløsning 50 mg/ml (5 %) (se pkt. 6.6).

For mobilisering av perifere stamceller hos pasienter som får myelosuppressiv eller myeloablativ behandling etterfulgt av autolog transplantasjon av perifere stamceller

Dosering

Anbefalt dose Neupogen for mobilisering av perifere stamceller når denne brukes alene, er (1,0 MU) 10 mikrogram/kg/dag i 5 til 7 påfølgende dager. Tidspunkt for leukaferese: en eller to leukafereser på dag 5 og 6 er ofte tilstrekkelig. Under andre forhold kan det være nødvendig med flere leukafereser. Neupogen-doseringen bør vedlikeholdes til siste leukaferese.

Anbefalt dosering av Neupogen for mobilisering av perifere stamceller etter myelosuppressiv kjemoterapi er (0,5 MU) 5 mikrogram/kg/dag fra første dag etter avsluttet kjemoterapi, til den forventede nøytrofile nadir er passert og antall nøytrofile granulocytter er tilbake i normalområdet. Leukaferese bør utføres når ANC øker fra $< 0,5 \times 10^9/l$ til $> 5,0 \times 10^9/l$. For pasienter som ikke har fått omfattende kjemoterapi, er én leukaferese ofte tilstrekkelig. Under andre forhold anbefales flere leukafereser.

Administrasjonsmåte

Neupogen for mobilisering av perifere stamceller når denne brukes alene:
Neupogen kan gis som kontinuerlig 24-timers subkutan infusjon eller subkutan injeksjon. For infusjoner fortynnes Neupogen i 20 ml glukoseoppløsning 50 mg/ml (5 %) (se pkt. 6.6).

Neupogen for mobilisering av perifere stamceller etter myelosuppressiv kjemoterapi:
Neupogen skal gis ved subkutan injeksjon.

For mobilisering av perifere stamceller hos normale donorer i forkant av allogen transplantasjon av perifere stamceller

Dosering

For mobilisering av perifere stamceller hos normale donorer administreres Neupogen (1,0 MU) 10 mikrogram/kg/dag i 4 til 5 påfølgende dager. Leukaferese bør starte på dag 5 og fortsette til dag 6 ved behov for å samle 4×10^6 CD34⁺-celler/kg mottakers kroppsvekt.

Administrasjonsmåte

Neupogen skal gis ved subkutan injeksjon.

Hos pasienter med alvorlig kronisk nøytropeni (SCN)

Dosering

Kongenital nøytropeni: Anbefalt startdose er (1,2 MU) 12 mikrogram/kg/dag som enkeltdose eller fordelt på flere doser.

Idiopatisk eller syklisk nøytropeni: Anbefalt startdose er (0,5 MU) 5 mikrogram/kg/dag som enkeltdose eller fordelt på flere doser.

Dosejustering: Neupogen administreres daglig ved subkutan injeksjon til konsentrasjonen av nøytrofile granulocytter har nådd og kan opprettholdes på mer enn $1,5 \times 10^9/l$. Når responsen er oppnådd, må man finne den minste effektive vedlikeholdsdosen. Daglig administrasjon over lengre tid er påkrevd for å opprettholde en tilfredsstillende konsentrasjon av nøytrofile granulocytter. Etter en eller to ukers behandling kan startdosen dobles eller halveres avhengig av pasientens respons. Etter dette kan dosen justeres individuelt i intervaller på 1-2 uker for å opprettholde den gjennomsnittlige konsentrasjonen av nøytrofile granulocytter mellom $1,5 \times 10^9/l$ og $10 \times 10^9/l$. En raskere doseøkning kan vurderes hos pasienter med alvorlige infeksjoner. I kliniske studier hadde 97 % av pasientene som responderte, en fullstendig respons ved doser på ≤ 24 mikrogram/kg/dag. Langsiktig sikkerhet er ikke dokumentert ved Neupogen-administrasjon på mer enn 24 mikrogram/kg/dag til pasienter med alvorlig kronisk nøytropeni.

Administrasjonsmåte

Kongenital, idiopatisk eller syklisk nøytropeni: Neupogen gis ved subkutan injeksjon.

Hos pasienter med HIV-infeksjon

Dosering

For reversering av nøytropeni:

Anbefalt startdose Neupogen er (0,1 MU) 1 mikrogram/kg/dag med titrering opptil maksimalt (0,4 MU) 4 mikrogram/kg/dag til en normal konsentrasjon av nøytrofile granulocytter er oppnådd og kan opprettholdes ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). I kliniske studier responderte > 90 % av pasientene ved disse doseringene og oppnådde en reversering av nøytropeni i løpet av gjennomsnittlig 2 dager.

Hos et lite antall pasienter (< 10 %) var det påkrevd med doser opptil (1,0 MU) 10 mikrogram/kg/dag for å oppnå reversering av nøytropeni.

Opprettholdelse av normale konsentrasjoner av nøytrofile granulocytter:

Når nøytropenien er reversert, må man finne den minste effektive vedlikeholdsdosen for å opprettholde en normal konsentrasjon av nøytrofile granulocytter. Det anbefales å justere startdosen til dosering annenhver dag med (30 MU) 300 mikrogram/dag. Det kan bli behov for ytterligere dosejusteringer, avhengig av pasientens ANC, for å opprettholde konsentrasjonen av nøytrofile granulocytter på $> 2,0 \times 10^9/l$. I kliniske studier var doser på (30 MU) 300 mikrogram/dag i 1–7 dager per uke påkrevd for å opprettholde $ANC > 2,0 \times 10^9/l$, med en median doseringshyppighet på 3 dager per uke. Administrasjon over lengre tid kan være nødvendig for å opprettholde $ANC > 2,0 \times 10^9/l$.

Administrasjonsmåte

Reversering av nøytropeni eller opprettholdelse av normale nøytrofiltall: Neupogen gis ved subkutan injeksjon.

Eldre pasienter

Kliniske studier med Neupogen har omfattet en mindre antall eldre pasienter, men det er ikke utført spesielle studier for denne gruppen og det kan derfor ikke gis spesifikke doseanbefalinger.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Studier av Neupogen hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller leverfunksjon viser lignende farmakokinetisk og farmakodynamisk profil som hos normale individer. Det er ikke nødvendig å justere doseringen under disse forholdene.

Pediatrisk bruk ved alvorlig kronisk nøytropeni (SCN) og kreft

65 % av pasientene som ble studert i SCN-testprogrammet var under 18 år. Effekten av behandlingen var klarlagt for denne aldersgruppen, som omfattet flest pasienter med kongenital nøytropeni. Det var ingen forskjeller i sikkerhetsprofilene for pediatriske pasienter behandlet for alvorlig kronisk nøytropeni.

Data fra kliniske studier av pediatriske pasienter indikerer at Neupogen har lignende sikkerhet og effekt hos både voksne og barn som får cytotoxisk kjemoterapi.

Anbefalt dosering hos pediatriske pasienter er den samme som for voksne som får myelosuppressiv cytotoxisk kjemoterapi.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Spesielle advarsler og forsiktighetsregler på tvers av indikasjoner

Overfølsomhet

Overfølsomhet, inkludert anafylaktiske reaksjoner, som oppstår ved initial eller påfølgende behandling, er blitt rapportert hos pasienter som behandles med Neupogen. Neupogen må seponeres permanent hos pasienter med klinisk signifikant overfølsomhet. Neupogen må ikke administreres til pasienter med overfølsomhet for filgrastim eller pegfilgrastim i anamnesen.

Pulmonale bivirkninger

Det er rapportert pulmonale bivirkninger, særlig interstitiell lungesykdom, etter administrasjon av G-CSF. Pasienter som nylig har hatt lungeinfiltrater eller lungebetennelse kan være utsatt for høyere risiko. Debut av pulmonale symptomer som hoste, feber og dyspné i forbindelse med radiologiske funn som lungeinfiltrater og svekket lungefunksjon, kan være tidlige tegn på akutt lungesviktsyndrom hos voksne (ARDS). Neupogen bør seponeres og egnet behandling gis.

Glomerulonefritt

Glomerulonefritt har blitt rapportert hos pasienter som har fått filgrastim og pegfilgrastim. Hendelsene med glomerulonefritt opphørte vanligvis etter dosereduksjon eller seponering av filgrastim og pegfilgrastim. Observasjon ved hjelp av urinprøver anbefales.

Kapillærlekkasjesyndrom

Kapillærlekkasjesyndrom, som kan være livstruende hvis behandling forsinkes, er rapportert etter administrasjon av granulocyt-kolonistimulerende faktor, og det kjennetegnes av hypotensjon, hypoalbuminemi, ødem og hemokonsentrasjon. Pasienter som utvikler symptomer på kapillærlekkasjesyndrom, må overvåkes nøye og motta standard symptomatisk behandling, som kan inkludere behov for intensivbehandling (se pkt. 4.8).

Splenomegali og miltruptur

Generelt asymptomatiske tilfeller av splenomegali samt tilfeller av miltruptur har vært rapportert hos pasienter og normale donorer etter administrasjon av Neupogen. Noen tilfeller av miltruptur hadde dødelig utgang. Derfor bør miltens størrelse overvåkes nøye (f.eks. klinisk undersøkelse, ultralyd). Diagnosen miltruptur bør vurderes hos donorer og/eller pasienter som rapporterer om smerter i øvre del av venstre mageregion eller smerter ytterst på skulderen. Dosereduksjoner av Neupogen viste seg å forsinke eller stoppe utviklingen av miltforstørrelsen hos pasienter med alvorlig kronisk nøytropeni, og hos 3 % av pasientene måtte milten fjernes.

Malign cellevekst

Granulocyt-kolonistimulerende faktor kan stimulere veksten av myeloide celler *in vitro* og lignende virkninger kan sees på enkelte ikke-myeloide celler *in vitro*.

Myelodysplastisk syndrom eller kronisk myelogen leukemi

Sikkerhet og effekt ved Neupogen-administrasjon til pasienter med myelodysplastisk syndrom eller kronisk myelogen leukemi er ikke dokumentert. Neupogen er ikke indisert ved slike tilstander. Spesiell forsiktighet bør utvises for å skille diagnosen blast-celle-transformasjon ved kronisk myelogen leukemi fra akutt myelogen leukemi.

Akutt myelogen leukemi

På grunn av begrensede data om sikkerhet og effekt hos pasienter med sekundær AML, bør Neupogen administreres med forsiktighet. Sikkerhet og effekt av Neupogen-administrasjon hos *de novo* AML-pasienter i alderen < 55 år med god cytogenetikk (t(8;21), t(15;17), og inv(16)) er ikke dokumentert.

Trombocytopeni

Trombocytopeni har blitt rapportert hos pasienter som får Neupogen. Platetallet bør overvåkes nøye, særlig de første ukene av Neupogen-behandlingen. Midlertidig seponering eller reduksjon i Neupogen-dosen bør vurderes hos pasienter med alvorlig kronisk nøytropeni som utvikler trombocytopeni (platetall < $100 \times 10^9/l$).

Leukocytose

En konsentrasjon av hvite blodlegemer på $100 \times 10^9/l$ eller mer har vært observert hos mindre enn 5 % av kreftpasientene som får Neupogen i større doser enn (0,3 MU) 3 mikrogram/kg/dag. Det er ikke rapportert om noen bivirkninger som har direkte sammenheng med denne graden av leukocytose. Med tanke på de potensielle risikoene forbundet med alvorlig leukocytose bør imidlertid konsentrasjonen av hvite blodlegemer kontrolleres regelmessig mens Neupogen-behandlingen pågår. Dersom leukocytverdiene overstiger $50 \times 10^9/l$ etter forventet nadir, må Neupogen-behandlingen seponeres umiddelbart. Når det administreres for mobilisering av perifere stamceller skal Neupogen-behandlingen seponeres eller doseringen reduseres dersom leukocytverdiene stiger til $> 70 \times 10^9/l$.

Immunogenisitet

Som med alle terapeutiske proteiner er det et potensial for immunogenisitet. Satsene for generering av antistoffer mot filgrastim er generelt lave. Bindende antistoffer forekommer som forventet med alle biologiske legemidler, men de er for tiden ikke blitt forbundet med nøytraliserende aktivitet.

Aortitt

Aortitt har blitt rapportert etter administrering av G-CSF hos friske personer og kreftpasienter. Symptomene omfatter feber, magesmerter, sykdomsfølelse, ryggsmerte og økning i inflammatoriske markører (f.eks. CRP og antall hvite blodceller). I de fleste tilfellene ble aortitt diagnostisert med CT-skanning og ble vanligvis borte etter seponering av G-CSF. Se også pkt. 4.8.

Spesiell advarsler og forsiktighetsregler forbundet med komorbiditeter

Spesielle forsiktighetsregler hos bærere av sigdcellegen og sigdcelleanemi

Sigdcellekrise, i noen tilfeller dødelig, har vært rapportert ved behandling med Neupogen hos pasienter med sigdcelleanemi eller som er bærere av sigdcellegen. Leger skal vise forsiktighet når de forskriver bruk av Neupogen til pasienter med sigdcelleanemi eller som er bærere av sigdcellegen.

Osteoporose

Overvåkning av bentetthet kan være indisert hos pasienter som har underliggende osteoporotiske sykdommer og får behandling med Neupogen i mer enn 6 måneder sammenhengende.

Spesielle forsiktighetsregler hos kreftpasienter

Neupogen skal ikke brukes til å øke dosen av cytotoxisk kjemoterapi utover etablert regime.

Risiko forbundet med økte doser kjemoterapi

Det bør utvises særlig forsiktighet ved behandling av pasienter med høydose kjemoterapi, da forbedret tumorresultat ikke er dokumentert og økte doser av kjemoterapeutiske virkestoffer kan føre til økt toksisitet, inkludert virkninger på lunge- og hjertefunksjonen, nervesystemet og huden (se preparatomtalen for de spesifikke kjemoterapeutiske virkestoffene som brukes).

Effekt av kjemoterapi på erytrocytter og trombocytter

Behandling med Neupogen alene utelukker ikke trombocytopeni og anemi som følge av myelosuppressiv kjemoterapi. På grunn av muligheten for å få høyere doser kjemoterapi (f.eks. fulle doser for det foreskrevne regimet) kan pasienten være utsatt for større risiko for trombocytopeni og anemi. Regelmessig kontroll av platetall og hematokritt anbefales. Vær spesielt forsiktig ved administrasjon av enkle eller kombinerte kjemoterapeutiske virkestoffer som kan forårsake alvorlig trombocytopeni.

Det er påvist at bruk av Neupogen-mobiliserte perifere stamceller kan redusere graden og varigheten av trombocytopeni etter myelosuppressiv eller myeloablativ kjemoterapi.

Myelodysplastisk syndrom og akutt myeloid leukemi i bryst- og lungekreftpasienter

I observasjonsstudier etter markedsføring har myelodysplastisk syndrom (MDS) og akutt myeloid leukemi (AML) blitt assosiert med bruk av pegfilgrastim, et legemiddelalternativ til G-CSF-medisin, kombinert med kjemoterapi og/eller radioterapi i bryst- og lungekreftpasienter. En lignende

assosiasjon mellom filgrastim og MDS/AML har ikke blitt observert. Bryst- og lungekreftpasienter skal likevel overvåkes for tegn og symptomer på MDS/AML.

Andre spesielle forsiktighetsregler

Effekten av Neupogen hos pasienter med vesentlig redusert antall myeloide stamceller har ikke vært studert. Neupogen virker primært på nøytrofile forløpere for å øke de nøytrofile verdiene. Hos pasienter med redusert antall forløpere kan derfor den nøytrofile responsen bli svakere (som hos pasienter behandlet med omfattende radioterapi eller kjemoterapi, eller som har benmargsinfiltrasjon av tumor).

Det har tidvis vært rapportert om tilfeller av vaskulære sykdommer, herunder veno-okklusiv sykdom og forstyrrelser i væskevolumet, hos pasienter som gjennomgår høydose kjemoterapi etterfulgt av transplantasjon.

Det er blitt rapportert om GvHD (*Graft versus Host Disease*) og dødsfall hos pasienter som mottar G-CSF etter allogen benmargstransplantasjon (se pkt. 4.8 og 5.1).

Økt hematopoietisk aktivitet i benmargen som respons på vekstfaktorbehandling har vært forbundet med forbigående abnormale funn ved billed-diagnostikk av skjelettet. Dette skal tas i betraktning ved tolking av billed-diagnostikk av skjelettet.

Spesielle forsiktighetsregler hos pasienter som gjennomgår mobilisering av perifere stamceller

Mobilisering

Det finnes ingen prospektive, randomiserte sammenligninger av de anbefalte mobiliseringsmetodene (Neupogen alene, eller i kombinasjon med myelosuppressiv kjemoterapi) innenfor samme pasientpopulasjon. Graden av variasjon mellom individuelle pasienter og mellom laboratorieanalyser av CD34⁺-celler betyr at det er vanskelig å foreta en direkte sammenligning mellom ulike studier. Det er derfor vanskelig å anbefale en optimal metode. Valg av mobiliseringsmetode må vurderes i sammenheng med de overordnede målene i behandlingen av den enkelte pasienten.

Tidligere eksponering for cytotoksiske midler

Pasienter som tidligere har gjennomgått svært omfattende myelosuppressiv behandling vil kanskje ikke vise tilstrekkelig mobilisering av perifere stamceller til å oppnå anbefalt minimum resultat ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺-celler/kg) eller samme grad av akselerasjon i økningen av platetallet.

Enkelte cytotoksiske virkestoffer viser visse toksisiteter til det hematopoietiske stamcelle-polet, og kan ha en uheldig påvirkning på mobiliseringen av stamceller. Virkestoffer som melfalan, karmustin (BCNU) og karboplatin kan redusere stamcelletallet dersom de administreres over lengre perioder i forkant av forsøk på stamcellemobilisering. Bruk av melfalan, karboplatin eller BCNU sammen med Neupogen har imidlertid vist seg å ha en positiv effekt på mobiliseringen av stamceller. Når en transplantasjon av perifere stamceller planlegges, anbefales det å planlegge prosedyren for stamcellemobilisering på et tidlig stadium av behandlingen. Det bør vies særlig oppmerksomhet til antall stamceller som er mobilisert hos slike pasienter før det gis høydose kjemoterapi. Dersom resultatene ikke er tilstrekkelige, målt etter kriteriene ovenfor, bør det vurderes andre behandlingsformer som ikke krever stamcellestøtte.

Vurdering av stamcelleresultater

Ved vurdering av antallet stamceller som er høstet hos pasienter behandlet med Neupogen, bør det legges særlig vekt på den kvantitative metoden. Resultatene av den cytometriske flytanalysen av

CD34⁺-celletall varierer avhengig av hvilken metode som brukes, og anbefalinger med hensyn til tall basert på studier utført i andre laboratorier må tolkes med forsiktighet.

Statistisk analyse av forholdet mellom antall CD34⁺-celler som ble re-infundert og økningen i platetallet etter høydose kjemoterapi indikerer et komplekst, men vedvarende forhold.

Anbefalingen om et minimumsresultat på $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺-celler/kg er basert på publiserte erfaringer som har resultert i tilstrekkelig hematologisk rekonstitusjon. Resultater som er høyere enn dette later til å sammenfalle med en raskere bedring, mens lavere tall sammenfaller med en langsommere bedring.

Spesielle forsiktighetsregler hos normale donorer som gjennomgår mobilisering av perifere stamceller

Mobilisering av perifere stamceller gir ikke direkte kliniske fordeler for normale donorer og bør kun vurderes med tanke på allogen stamcelletransplantasjon.

Mobilisering av perifere stamceller bør kun vurderes hos donorer som tilfredsstiller normale kliniske og laboratorietekniske utvelgelseskriterier for stamcelledonasjon, med spesiell vekt på hematologiske verdier og smittsomme sykdommer.

Sikkerhet og effekt av Neupogen hos normale donorer < 16 år eller > 60 år er ikke vurdert.

Forbigående trombocytopeni (platetall < $100 \times 10^9/l$) etter bruk av filgrastim og leukaferese ble observert hos 35 % av studiesubjektene. Blant disse ble det rapportert om to tilfeller med platetall < $50 \times 10^9/l$ som følge av leukafereseprosedyren.

Dersom det er behov for mer enn én leukaferese, bør man være spesielt oppmerksom på donorer med platetall < $100 \times 10^9/l$ før leukaferese; generelt skal aferese ikke utføres ved platetall < $75 \times 10^9/l$.

Leukaferese bør ikke utføres hos donorer som står på antikoagulantia eller som har koagulasjonsforstyrrelser.

Donorer som mottar G-CSFer for mobilisering av perifere stamceller bør overvåkes til de hematologiske verdiene går tilbake til det normale.

Spesielle forsiktighetsregler hos mottakere av allogen perifere stamceller mobilisert med Neupogen

Tilgjengelige data indikerer at immunologisk interaksjon mellom allogen transplantat av perifere stamceller og mottakere kan ha sammenheng med en økt risiko for akutt og kronisk GvHD sammenlignet med benmargstransplantasjon.

Spesielle forsiktighetsregler hos pasienter med alvorlig kronisk nøytropeni (SCN)

Neupogen skal ikke administreres til pasienter med alvorlig kongenital nøytropeni som utvikler leukemi eller som viser tegn til leukemisk utvikling.

Blodcelleverdier

Andre blodcelleforandringer kan forekomme, inkludert anemi og forbigående økning av antallet myeloide stamceller, og dette krever nøye overvåkning av blodbildet.

Transformasjon til leukemi eller myelodysplastisk syndrom

Det bør utvises spesiell forsiktighet ved diagnostisering av alvorlig kronisk nøytropeni for å skille dette fra andre hematopoietiske lidelser som aplastisk anemi, myelodysplasi og myeloid leukemi.

Telling av leukocytter med differensialtelling, platetall og evaluering av benmargsmorfologi og karyotype bør gjøres før behandling.

Det var en lav forekomst (omtrent 3 %) av myelodysplastiske syndromer (MDS) eller leukemi hos kliniske testpasienter med alvorlig kronisk nøytropeni behandlet med Neupogen. Denne observasjonen er kun gjort hos pasienter med kongenital nøytropeni. MDS og leukemi er naturlige komplikasjoner forbundet med sykdommen og en eventuell sammenheng med Neupogen-behandlingen er ikke fastslått. En undergruppe på ca. 12 % av pasientene som hadde normale cytogenetiske evalueringer ved baseline viste seg senere ved rutinekontroller å ha abnormiteter, inkludert monosomi 7. Det er foreløpig usikkert om langtidsbehandling av pasienter med alvorlig kronisk nøytropeni vil predisponere pasienter for cytogenetiske abnormiteter, MDS eller leukemisk transformasjon. Det anbefales å utføre morfologisk og cytogenetisk benmargsundersøkelse av pasientene med jevne mellomrom (ca. 1 gang i året).

Andre spesielle forsiktighetsregler

Årsaker til forbigående nøytropeni, som virusinfeksjoner, må utelukkes.

Hematuri var vanlig og proteinuri forekom hos noen få pasienter. Det bør foretas regelmessige urinanalyser for å monitorere disse hendelsene.

Sikkerhet og effekt hos nyfødte og pasienter med autoimmun nøytropeni er ikke dokumentert.

Spesielle forsiktighetsregler hos pasienter med HIV-infeksjon

Blodcelleverdier

Absolutte nøytrofile verdier (ANC) bør monitoreres nøye, særlig de første ukene av Neupogen-behandlingen. Enkelte pasienter kan reagere svært raskt på den første dosen Neupogen og kan få en betydelig økning i de nøytrofile verdiene. Det anbefales at ANC måles daglig de første 2 til 3 dagene som Neupogen administreres. Deretter anbefales det at ANC måles minst to ganger i uken de første to ukene og så en gang i uken eller en gang annenhver uke under vedlikeholdsbehandlingen. Under periodisk dosering av Neupogen med (30 MU) 300 mikrogram/dag, kan pasientens ANC variere sterkt over tid. For å fastslå en pasients nadir anbefales det at det blir tatt blodprøver med tanke på ANC-måling umiddelbart før planlagt Neupogen-dosering.

Risiko forbundet med økt dosering av myelosuppressiv behandling

Behandling med kun Neupogen utelukker ikke trombocytopeni og anemi som følge av myelosuppressive legemidler. På grunn av muligheten for å få høyere doser eller et større antall av disse legemidlene med Neupogen-behandling, kan pasienten ha økt risiko for å utvikle trombocytopeni og anemi. Regelmessig overvåkning av blodbildet anbefales (se ovenfor).

Infeksjoner og malignitet som forårsaker myelosuppresjon

Nøytropeni kan skyldes benmargsinfiltrerende opportunistiske infeksjoner som *Mycobacterium avium*-kompleks eller malign kreft som f.eks. lymfom. For pasienter med kjente benmargsinfiltrerende infeksjoner eller malignitet vurderes egnet behandling for den underliggende tilstanden i tillegg til administrasjon av Neupogen for behandling av nøytropeni. Effekten av Neupogen på nøytropeni grunnet benmargsinfiltrerende infeksjon eller malignitet er ikke godt dokumentert.

Alle pasienter

Nålehetten på den ferdigfylte sprøyten kan inneholde tørr naturgummi (et derivat av lateks) som kan forårsake allergiske reaksjoner.

Neupogen inneholder sorbitol (E420). Pasienter med medfødt fruktoseintoleranse skal ikke gis dette legemidlet uten at det er strengt nødvendig.

Babyer og barn (under 2 år) har kanskje ennå ikke fått diagnosen medfødt fruktoseintoleranse. Legemidler (som inneholder sorbitol/fruktose) gitt intravenøst, kan være livstruende og er kontraindisert for denne populasjonen med mindre det er et ekstremt stort medisinsk behov og ingen andre alternativer er tilgjengelige.

En detaljert sykdomshistorie med symptomer på medfødt fruktoseintoleranse skal registreres for hver enkelt pasient før legemidlet gis til pasienten.

Neupogen inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver ferdigfylte sprøyte, og er så godt som "natriumfritt".

For bedre sporbarhet av de granulocyttkolonistimulerende faktorene (G-CSFer) må handelsnavnet til det administrerte legemidlet tydelig registreres i pasientjournalen.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Sikkerhet og effekt av Neupogen gitt samme dag som myelosuppressiv cytotoxisk kjemoterapi er ikke fullstendig dokumentert. Neupogen anbefales derfor ikke gitt i intervallet 24 timer før og 24 timer etter kjemoterapi på grunn av raskt delende myeloide cellers følsomhet for myelosuppressiv cytotoxisk kjemoterapi. Foreløpige resultater fra et lite antall pasienter som ble behandlet samtidig med Neupogen og 5-fluorouracil viser at graden av nøytropeni kan forverres.

Mulig interaksjon med andre hematopoietiske vekstfaktorer og cytokiner er ikke undersøkt i kliniske studier.

Da litium fremmer antallet av nøytrofile granulocytter er det sannsynlig at litium kan forsterke effekten av Neupogen. Det er ikke vist at en slik interaksjon er skadelig selv om denne interaksjonen ikke har vært spesielt undersøkt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av filgrastim hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet. Det er observert økt forekomst av tap av embryo hos kaniner ved høye multipler av klinisk eksponering og ved maternal toksisitet (se pkt. 5.3). Det er rapportert i faglitteraturen at transplacental overgang av filgrastim hos gravide kvinner er påvist.

Neupogen er ikke anbefalt under graviditet.

Amming

Det er ukjent om filgrastim/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Neupogen skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Filgrastim påvirker ikke reproduksjonssystemet eller fertiliteten hos hann- eller hunnrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Neupogen kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Svimmelhet kan forekomme etter administrering av Neupogen (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

a. Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De mest alvorlige bivirkningene som kan oppstå under behandling med Neupogen inkluderer: anafylaktisk reaksjon, alvorlige pulmonale bivirkninger (inkludert interstitiell lungesykdom og akutt lungesviktsyndrom (ARDS)), kapillærlekkasjesyndrom, alvorlig splenomegali/miltruatur, transformasjon til myelodysplastisk syndrom eller leukemi hos pasienter med alvorlig kronisk nøytropeni (SCN), GvHD hos pasienter som mottar allogent benmargstransplantat eller transplantat av perifere stamceller og sigdcellekrise hos pasienter med sigdcelleanemi.

De mest vanlige rapporterte bivirkningene er pyreksi, muskel-skjelettsmerter (som inkluderer smerter i skjelett, ryggmerter, artralgi, myalgi, smerter i ekstremiteter, muskel-skjelettsmerter, muskel-skjelettsmerter i brystet, nakkesmerter), anemi, oppkast og kvalme. I kliniske studier av kreftpasienter forekom mild eller moderat muskel-skjelettsmerter hos 10 % og alvorlig muskel-skjelettsmerter hos 3 % av pasientene.

b. Tabell med oversikt over bivirkninger

Dataene i tabellen nedenfor beskriver bivirkninger rapportert under kliniske studier og spontane rapporter. Innen hver frekvensgruppe presenteres bivirkningene ordnet etter synkende alvorlighetsgrad.

MedDRA Organklasser	Bivirkninger			
	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000)
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Sepsis Bronkitt Infeksjon i øvre luftveier Urinveisinfeksjon		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Trombocytopeni Anemi ^e	Splenomegali ^a Redusert hemoglobin ^e	Leukocytose ^a	Miltruatur ^a Sigdcelle-anemi med krise Ekstramedullær hematopoese
Forstyrrelser i immunsystemet			Overfølsomhet Legemiddel-overfølsomhet ^a Graft versus host disease ^b	Anafylaktisk reaksjon
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Redusert appetitt ^e Forhøyet LDH i blodet	Hyperurikemi Forhøyet urinsyre i blodet	Redusert glukose i blodet Pseudogikt ^a (Kondrokalsinose med pyrofosfat) Forstyrrelser i væskevolumet
Psykiatriske lidelser		Insomnia		

MedDRA Organklasser	Bivirkninger			
	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000)
Nevrologiske sykdommer	Hodepine ^a	Svimmelhet Hypoestesi Parestesi		
Karsykdommer		Hypertensjon Hypotensjon	Veno-okklusiv sykdom ^d	Kapillærlekkasje-syndrom ^a Aortitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Hemoptyse Dyspné Hoste ^a Orofaryngeal smerte ^{a, e} Neseblod	Akutt lungesvikt-syndrom ^a Respirasjonssvikt ^a Pulmonalt ødem ^a Lungeblødning Interstitiell lungesykdom ^a Lungeinfiltrater ^a Hypoksi	
Gastrointestinale sykdommer	Diaré ^{a, e} Oppkast ^{a, e} Kvalme ^a	Munnsmarter Forstoppelse ^e		
Sykdommer i lever og galleveier		Hepatomegali Forhøyet alkalisk fosfatase i blodet	Forhøyet aspartatamino-transferase Forhøyet gammaglutamyl-transferase	
Hud- og underhuds-sykdommer	Alopesi ^a	Utslett ^a Erytem	Makulopapulært utslett	Kutan vaskulitt ^a Sweets syndrom (akutt febril nøytrofil dermatose)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Smerte i muskel-skjelettsystem ^c	Muskelspasmer	Osteoporose	Redusert bentetthet Forverring av revmatoid artritt
Sykdommer i nyre og urinveier		Dysuri Hematuri	Proteinuri	Glomerulonefritt Unormal urin
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Utmattelse ^a Mukosal inflammasjon ^a Pyreksi	Brystsmerter ^a Smerter ^a Asteni ^a Følelse av ubehag ^e Perifert ødem ^e	Reaksjoner på injeksjonsstedet	
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Transfusjons-reaksjon ^e		

^a Se avsnitt c (Beskrivelse av utvalgte bivirkninger)

^b Det er rapportert GvHD og dødsfall hos pasienter etter allogen benmargstransplantasjon (se avsnitt c)

^c Omfatter skjelettsmerter, ryggsmarter, artralgi, myalgi, smerter i ekstremitetene, muskel-skjelettsmerter, muskel-skjelettsmerter i brystet, nakkesmerter

^d Etter markedsføring ble det observert tilfeller hos pasienter som gjennomgikk benmargstransplantasjon eller mobilisering av perifere stamceller

^e Bivirkninger med høyere forekomst hos Neupogen-pasienter sammenlignet med placebo og forbundet med sekveler til den underliggende sykdommen eller cytotoxiske kjemoterapi.

c. Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Overfølsomhet

Bivirkninger av overfølsomhetstypen, inkludert anafylakse, utslett, urtikaria, angioødem, dyspné og hypotensjon ved oppstart av eller ved senere behandling er rapportert i kliniske studier og etter markedsføring. Totalt sett var rapportene vanligere etter IV-administrering. I noen tilfeller har symptomene vendt tilbake ved gjeninnføring, noe som tyder på en årsakssammenheng. Neupogen bør seponeres permanent hos pasienter som får en alvorlig allergisk reaksjon.

Pulmonale bivirkninger

I kliniske studier og etter markedsføring er det rapportert om pulmonale bivirkninger, inkludert interstitiell lungesykdom, pulmonalt ødem og lungeinfiltrater, i noen tilfeller med resulterende respirasjonssvikt eller akutt lungesviktsyndrom (ARDS), noe som kan være dødelig (se pkt. 4.4).

Splenomegali og miltruftur

Det er rapportert mindre vanlige tilfeller av splenomegali og miltruftur etter administrasjon av filgrastim. Noen tilfeller av miltruftur var fatale (se pkt. 4.4).

Kapillærlekkasjesyndrom

Tilfeller av kapillærlekkasjesyndrom er rapportert ved bruk av granulocyt-kolonistimulerende faktor. Disse har generelt oppstått hos pasienter med fremskredne, ondartede sykdommer, sepsis, som bruker flere kjemoterapilegemidler eller gjennomgår aferese (se pkt. 4.4).

Kutan vaskulitt

Etter markedsføring er det rapportert om kutan vaskulitt hos pasienter som har fått behandling med Neupogen. Mekanismen til vaskulitt hos pasienter som mottar Neupogen er ikke kjent. Ved langsiktig bruk er kutan vaskulitt blitt rapportert hos 2 % av pasienter med alvorlig kronisk nøytrofopeni (SCN).

Leukocytose

Leukocytose ($WBC > 50 \times 10^9/l$) ble observert hos 41 % av normale donorer, og forbigående trombocytopeni ($platetall < 100 \times 10^9/l$) etter filgrastim og leukaferese ble observert hos 35 % av donorene (se pkt. 4.4).

Sweets syndrom

Tilfeller av Sweets syndrom (akutt febril nøytrofil dermatose) er rapportert hos pasienter som behandles med Neupogen.

Pseudogikt (kondrokalsinose med pyrofosfat)

Pseudogikt (kondrokalsinose med pyrofosfat) er rapportert hos pasienter med kreft som behandles med Neupogen.

GvHD

GvHD og dødsfall er rapportert hos pasienter som har fått G-CSF etter allogen benmargs-transplantasjon (se pkt. 4.4 og 5.1).

d. Pediatriisk populasjon

Data fra kliniske studier med pediatriske pasienter tyder på at sikkerhet og effekt av Neupogen er lik hos både voksne og barn som mottar cytotoxisk kjemoterapi, og viser ingen aldersrelaterte forskjeller i farmakokinetikken til filgrastim. Den eneste bivirkningen som konsekvent ble rapportert var muskel-skjelettsmerter, noe som ikke avviker fra erfaringen i den voksne populasjonen.

Det foreligger ikke tilstrekkelige data til å evaluere bruken av Neupogen hos pediatriske pasienter ytterligere.

e. Andre spesielle populasjoner

Geriatrisk bruk

Det ble ikke observert noen generelle forskjeller i sikkerhet eller effektivitet hos pasienter over 65 år sammenlignet med yngre voksne pasienter (> 18 år) som mottok cytotoxisk kjemoterapi, og klinisk erfaring har ikke identifisert forskjeller i responsen mellom eldre og yngre voksne pasienter. Det foreligger ikke tilstrekkelige data til å evaluere bruken av Neupogen hos geriatriske pasienter for andre godkjente indikasjoner for Neupogen.

Pediatriske pasienter med alvorlig kronisk nøytropeni (SCN)

Det har vært rapportert tilfeller av redusert bentetthet og osteoporose hos pediatriske pasienter med alvorlig kronisk nøytropeni under kronisk behandling med Neupogen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Effekten av overdosering med Neupogen er ikke dokumentert. Dersom Neupogen-behandlingen seponeres, reduseres vanligvis de sirkulerende nøytrofile med 50 % innen 1 til 2 dager, og vender tilbake til normalt nivå innen 1 til 7 dager.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Cytokiner, ATC-kode: L03AA02

Humant G-CSF er et glykoprotein som regulerer produksjon og frisetting av nøytrofile granulocytter fra benmarg. Neupogen som inneholder r-metHuG-CSF (filgrastim) forårsaker en markert økning i antall perifere nøytrofile granulocytter i blodet innen 24 timer og en liten økning i antall monocytter. Hos enkelte pasienter med alvorlig kronisk nøytropeni kan filgrastim også indusere en mindre økning i antall sirkulerende eosinofiler og basofiler i forhold til baseline; noen av disse pasientene kan ha eosinofili eller basofili allerede før behandlingen. Økningen av antallet nøytrofile granulocytter er doseavhengig ved anbefalt dosering. Nøytrofile granulocytter som er produsert som respons på filgrastim viser normal eller forsterket funksjon som demonstrert i tester av kjemotaktisk og fagocytisk funksjon. Etter avsluttet filgrastim-behandling reduseres sirkulerende nøytrofile granulocytter med 50 % innen 1 til 2 dager og til normalt nivå innen 1 til 7 dager.

Bruk av filgrastim hos pasienter som får cytotoksisk kjemoterapi fører til betydelig reduksjon av forekomst, alvorlighetsgrad og varighet av nøytropeni og febril nøytropeni. Behandling med filgrastim gir betydelig redusert varighet av febril nøytropeni, bruk av antibiotika og sykehusopphold etter induksjonskjemoterapi for akutt myelogenøs leukemi eller myeloablative terapi etterfulgt av benmargstransplantasjon. Forekomsten av feber og dokumenterte infeksjoner ble ikke redusert under noen av forholdene. Feberens varighet ble ikke redusert hos pasienter som gjennomgikk myeloablative behandling etterfulgt av benmargstransplantasjon.

Bruk av filgrastim, enten alene eller etter kjemoterapi, mobiliserer hematopoietiske stamceller i perifert blod. Disse autologe perifere stamcellene kan høstes og infunderes etter høydose cytotoksisk behandling, enten i stedet for eller i tillegg til benmargstransplantasjon. Infusjon av perifere stamceller øker den hematopoietiske forbedringen og reduserer varigheten av risikoen for blødningskomplikasjoner og behovet for platettransfusjoner.

Mottakere av allogen perifer stamcellemobilisering med Neupogen, erfarte en signifikant raskere hematologisk forbedring som førte til en signifikant reduksjon i tid for ustøttet forbedring av platetallet sammenlignet med allogen benmargstransplantasjon.

En retrospektiv europeisk studie som evaluerte bruk av G-CSF etter allogen benmargstransplantasjon hos pasienter med akutt leukemi antydte en økning i risiko for GvHD, behandlingsrelatert mortalitet (TRM) og mortalitet ved administrering av G-CSF. I en separat retrospektiv internasjonal studie hos pasienter med akutt og kronisk myelogen leukemi, ble det ikke sett effekt på risiko for GvHD, TRM og mortalitet. En meta-analyse av allogene transplantasjonsstudier, inklusive resultatene fra ni prospektive randomiserte legemiddelutprøvinger, 8 retrospektive studier og 1 kasekontrollert studie, fant ingen effekt på risiko for akutt GvHD, kronisk GvHD eller tidlig behandlingsrelatert mortalitet.

**Relativ risiko (95 % KI) for GvHD og TRM
etter behandling med G-CSF etter benmargstransplantasjon**

Publikasjon	Studieperiode	N	Akutt grad II-IV GvHD	Kronisk GvHD	TRM
Meta-analyse (2003)	1986-2001 ^a	1198	1,08 (0,87, 1,33)	1,02 (0,82, 1,26)	0,70 (0,38, 1,31)
Retrospektiv europeisk studie (2004)	1992-2002 ^b	1789	1,33 (1,08, 1,64)	1,29 (1,02, 1,61)	1,73 (1,30, 2,32)
Retrospektiv internasjonal studie (2006)	1995-2000 ^b	2110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)

^a Analysen omfatter studier av benmargstransplantasjon i denne perioden; enkelte studier benyttet GM-CSF

^b Analysen omfattet pasienter som fikk benmargstransplantasjon i denne perioden

Bruk av filgrastim for mobilisering av perifere stamceller hos normale donorer før allogen perifer stamcelletransplantasjon

Til normale donorer administreres en 10 mikrogram/kg/dag dose subkutan i 4 til 5 dager sammenhengende for å gi en innhøsting av $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺-celler/kg mottakers kroppsvekt hos flertallet av donorene etter to leukaferaser.

Bruk av filgrastim hos pasienter, barn eller voksne, med alvorlig kronisk nøytropeni (alvorlig kongenital, sykkelig og idiopatisk nøytropeni) induserer en vedvarende økning i absolutte nøytrofile granulocytter i perifert blod og en reduksjon i infeksjoner og relaterte hendelser.

Bruk av filgrastim hos pasienter med HIV-infeksjon vedlikeholder normalt antall nøytrofile granulocytter slik at planlagt dosering av antiviral og/eller annen myelosuppressiv medisiner kan opprettholdes. Det finnes ingen dokumentasjon som tyder på at pasienter med HIV-infeksjon som behandles med filgrastim får økt HIV-replikasjon.

I likhet med andre hematopoietiske vekstfaktorer har G-CSF vist *in vitro*-stimulerende egenskaper på humane endoteliale celler.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Det er påvist at clearance av filgrastim følger første-ordens farmakokinetikk etter både subkutan og intravenøs administrasjon. Halveringstiden til filgrastim er ca. 3,5 timer, med en clearancehastighet på ca. 0,6 ml/min/kg. Sammenhengende infusjon av Neupogen over en periode på opptil 28 dager til pasienter som har fått autolog benmargstransplantasjon, gav ingen dokumentert opphopning av legemidlet og sammenlignbar halveringstid. Det er en positiv lineær sammenheng mellom dose og serumkonsentrasjon av filgrastim, både ved intravenøs og subkutan administrasjon. Etter subkutan administrasjon av anbefalt dose ble serumkonsentrasjonene vedlikeholdt over 10 ng/ml i 8 til 16 timer. Distribusjonsvolumet i blodet er ca. 150 ml/kg.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Filgrastim ble studert i gjentatte dosetoksisitetsstudier med opptil 1 års varighet, som viste endringer som kunne tilskrives de forventede farmakologiske virkningene, herunder økte leukocytter, myeloid hyperplasi i benmarg, ekstramedullær granulopoese og splenomegali. Alle disse endringene ble reversert etter seponering av behandlingen.

Effektene av filgrastim på prenatal utvikling er studert hos rotter og kaniner. Intravenøs (80 mikrogram/kg/dag) administrasjon av filgrastim til kaniner i organogenesen medførte maternal toksisitet, og det ble observert økt spontanabortering, abort etter implantering og redusert gjennomsnittlig levende kullstørrelse og fostervekt.

Basert på data rapportert for et annet filgrastim-legemiddel som tilsvarende Neupogen, ble det observert sammenlignbare funn pluss økte føtale misdannelser ved 100 mikrogram/kg/dag, en maternalt toksisk dose som tilsvarte en systemisk eksponering på omkring 50–90 ganger de eksponeringene som ble observert hos pasienter behandlet med den kliniske dosen på 5 mikrogram/kg/dag. Nivået for ikke-observerte bivirkninger for embryoføtal toksisitet i denne studien var 10 mikrogram/kg/dag, noe som tilsvarende en systemisk eksponering på omkring 3–5 ganger de eksponeringene som ble observert hos pasienter behandlet med klinisk dose.

Hos gravide rotter ble det ikke observert maternal eller føtal toksisitet ved doser opptil 575 mikrogram/kg/dag. Avkom av rotter som fikk filgrastim i perinatal periode og ammeperiode viste forsinket ekstern differensiering og vekstretardasjon (≥ 20 mikrogram/kg/dag) og lett redusert overlevelsesrate (100 mikrogram/kg/dag).

Filgrastim hadde ingen observert effekt på fertiliteten hos hann- eller hunnrotter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Natriumacetat*

Sorbitol (E420)

Polysorbat 80

Vann til injeksjonsvæsker

*Natriumacetat lages ved å titrere iseddik med natriumhydroksid

6.2 Uforlikeligheter

Neupogen skal ikke brukes med saltoppløsninger.

Fortynnet filgrastim kan adsorberes til glass og plastmaterialer.

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre produkter enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

36 måneder.

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet for den fortynnede infusjonsvæsken har blitt demonstrert i 24 timer ved 2 - 8 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør legemidlet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes med en gang, har brukeren ansvaret for oppbevaringstider og forhold før bruk, som normalt ikke skal være mer enn 24 timer ved 2 - 8 °C, med mindre fortynningen har foregått under kontrollerte og godkjente aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 - 8 °C).

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

Utsiktet eksponering for temperaturer under frysepunktet har ingen uheldig påvirkning på stabiliteten til Neupogen.

Oppbevar beholderen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pakning som inneholder en eller fem ferdigfylt(e) sprøyte(r) med 0,5 ml Neupogen injeksjonsvæske, oppløsning / konsentrat til infusjonsvæske.

De ferdigfylte sprøytene er laget av type I glass og har en permanent påsatt nål av rustfritt stål. Nålehetten på den ferdigfylte sprøyten inneholder tørr naturgummi (et derivat av lateks) eller syntetisk gummi. Se pkt. 4.4.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ved behov kan Neupogen fortynnes i glukoseoppløsning 50 mg/ml (5 %).

Fortynning til en lavere sluttkonsentrasjon enn (0,2 MU) 2 mikrogram/ml anbefales ikke på noe tidspunkt.

Oppløsningen skal undersøkes visuelt før bruk. Kun klar væske uten partikler kan brukes.

For pasienter som behandles med filgrastim som er fortynnet til konsentrasjoner under (1,5 MU) 15 mikrogram per ml, tilsettes humant serumalbumin (HSA) til en sluttkonsentrasjon på 2 mg/ml.

Eksempel: I et endelig injeksjonsvolum på 20 ml, skal doser med filgrastim som totalt er mindre enn (30 MU) 300 mikrogram gis med et tillegg av 0,2 ml 20 % humant albumin-oppløsning Ph. Eur.

Neupogen inneholder ikke konserveringsmiddel. Med tanke på den potensielle risikoen for mikrobiell kontaminasjon, skal Neupogen-sprøytene kun brukes én gang.

Når Neupogen er fortynnet med glukoseoppløsning 50 mg/ml (5 %) er den kompatibel med glass og en rekke plasttyper, inkludert PVC, polyolefin (en kopolymer av polypropylen og polyetylen) og polypropylen.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

05-3358

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12.09.2005
Dato for siste fornyelse: 20.04.2013

10. OPPDATERINGSDATO

08.03.2024