

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Neupogen Novum 0,6 mg/ml injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen esitäytetty ruisku sisältää filgrastiimia 300 mikrog/0,5 ml (30 milj. yksikköä) (0,6 mg/ml).

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Natrium (0,0015–0,0023 mmol/ml tai 0,035–0,052 mg/ml)
Sorbitoli E420 (50 mg/ml).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa.

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten esitäytetyssä ruiskussa.

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

Vakiintuneen sytotoksisen kemoterapian yhteydessä

Neupogenin suositeltu annos on 5 mikrog/kg vuorokaudessa. Ensimmäinen annos tulisi antaa aikaisintaan 24 tuntia sytotoksisen kemoterapian jälkeen. Neupogen voidaan antaa päivittäisenä s.c.-injektiona tai päivittäisenä i.v.-infusiona, laimennettuna 5-prosenttiseen glukosiliuokseen. 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. 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 myeloosin leukemian induktio- ja jatkohoidon (konsolidaation) jälkeen Neupogen-hoito saattaa kestää huomattavasti pidempään (jopa 38 vuorokautta) riippuen käytetystä sytotoksisesta kemoterapiasta, sen annoksesta ja annosteluajataulusta.

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. Ennen aikaista Neupogen-lääkityksen keskeyttämistä (= ennen odotettua neutrofiilien pohjalukemaa) ei suositella.

Myeloablatiivisen hoidon jälkeen luuytimensiirron saaneet potilaat

Suosittu Neupogenin aloitusannos on 10 mikrog/kg/vrk annettuna 30 minuutin tai 24 tunnin i.v.-infusiona tai 10 mikrog/kg/vrk annettuna jatkuvana 24 tunnin s.c.-infusiona. Neupogen tulee laimentaa 20 ml:aan 5-prosenttista glukosiliuosta (ks. kohta 6.6).

Ensimmäinen Neupogen-annos tulee antaa aikaisintaan 24 tunnin kuluttua sytotoksisesta kemoterapiasta ja aikaisintaan 24 tunnin kuluttua luuytimensiirrosta.

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

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

ANC = absoluuttinen neutrofiilien määrä

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

Suosittu Neupogenin annos PBPC-mobilisaatioon yksin käytettynä on 10 mikrog/kg/vrk 24 tuntia kestävä, jatkuvana s.c.-infusiona tai yksi päivittäinen s.c.-injektio viitenä, kuutena tai seitsemänä peräkkäisenä päivänä. Ennen infuusiota Neupogen tulee laimentaa 20 ml:aan 5-prosenttista glukosiliuosta (ks. kohta 6.6). Leukafereesin ajankohta: Yleensä riittää 1 tai 2 leukafereesiä päivinä 5

ja 6. Muissa tapauksissa saatetaan tarvita useampia leukaferesejeja. Neupogenin antoa tulisi jatkaa viimeiseen leukafereesiin asti.

Suosittelun Neupogenin annos PBPC-mobilisaatioon myelosuppressiivisen kemoterapian jälkeen on 5 mikrog/kg/vrk annettuna s.c.-injektiona 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 leukaferesejeja.

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

Terveiden luovuttajien PBPC-mobilisaatioissa Neupogenia annetaan 10 mikrog/kg/vrk subkutaanisesti 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.

Vakava krooninen neutropenia

Synnynnäinen neutropenia: suositeltu aloitusannos on 12 mikrog/kg/vrk subkutaanisesti kerta-annoksena tai jaettuna useampaan annokseen. Idiopaattinen tai syklinen neutropenia: suositeltu aloitusannos on 5 mikrog/kg/vrk subkutaanisesti 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 infektioita sairastavilla potilailla. Kliinisissä tutkimuksissa 97 %:lla hoitoon reagoineista täydellinen vaste saavutettiin annoksilla ≤ 24 mikrog/kg/vrk. Neupogenin turvallisuutta pitkäaikaisessa käytössä vakavaa kroonista neutropeniaa sairastavilla ei ole osoitettu 24 mikrog/kg/vrk ylittävillä annoksilla.

Muuta

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.

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.

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.

HIV-infektiopotilaat

Neutropenian korjaamiseksi

Neupogenin suositeltu aloitusannos on 1 mikrog/kg/vrk päivittäisenä s.c.-injektiona. 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 s.c. -injektiona. 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.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

Maligni solukasvu

Granulosyyttien kasvutekijä voi edistää myelooisten solujen kasvua *in vitro*, ja samankaltaisia vaikutuksia saattaa olla havaittavissa eräissä non-myelooisissa soluissa *in vitro*.

Neupogenin tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu myelodysplastista oireyhtymää tai kroonista myelogenous leukemian sairastavilla potilailla.

Nämä sairaudet eivät ole Neupogenin indikaatioita. Erityistä huomiota tulisi kiinnittää kroonisen myelogenous leukemian blastitransformaation erottamiseksi akuutista myelogenous leukemiasta.

Koska Neupogenin tehosta ja turvallisuudesta on vain vähän kokemuksia sekundaarista akuuttia myelogenous leukemian (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)).

Muut varotoimenpiteet

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

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.

Kapillaarivuoto-oireyhtymää on raportoitu granulosyyttikasvutekijöiden (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 oireenmukaista hoitoa, tarvittaessa myös tehohoitoa (ks. kohta 4.8).

Esitetyt ruiskun neulansuojus sisältää kuivaa luonnonkumia (lateksin johdannainen), joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

Varotoimet syöpäpotilailla

Leukosytoosi

Yli 3 mikrog/kg/vrk Neupogenia saaneista potilaista 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 $70 \times 10^9/l$.

Korotettuihin kemoterapia-annoksiin liittyvät riskit

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

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

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

Muut varoitukset

Neupogenin vaikutuksia ei ole tutkittu potilailla, joiden myelooisten kantasolujen varasto on huomattavasti vähentynyt. Neupogen vaikuttaa ensisijaisesti neutrofiilien prekursoreihin, siten nostaa neutrofiilien määrää. Neutrofiilivaste saattaa näin ollen olla vähentynyt potilailla, joilla prekursorien määrä on pienentynyt (esim. laaja-alaisen sädehoidon tai voimakkaan kemoterapian jälkeen tai potilailla, joilla syöpä on levinnyt luuytimeen).

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

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

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

Varoitimet perifeerisen veren kantasolujen (PBPC) mobilisaatiossa

Mobilisaatio

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

Aikaisempi altistus sytotoksisille aineille

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

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

Progenitorisolusaannin arviointi

Arvioitaessa progenitorisolusaantia Neupogenilla hoidetuilla potilailla tulisi määrittäminen kiinnittää erityistä huomiota. Virtausytometriamenetelmällä mitattuna CD34⁺-solujen määrä vaihtelee metodologiasta riippuen, ja muissa laboratorioissa suoritetuista tutkimuksista saatuja suositteluja 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.

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

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

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

Neupogenin anto on keskeytettävä tai annostusta on pienennettävä, jos valkosolujen määrä ylittää $70 \times 10^9/l$.

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

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

Terveillä luovuttajilla (ja potilailla) on esiintynyt yleisesti splenomegaliaa, joka on kuitenkin yleensä ollut oireetonta, ja pernan repeämiä on todettu melko harvoin granulosityttikasvutekijöiden (G-CSF) 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.

Terveillä luovuttajilla on todettu yleisesti hengenahdistusta ja melko harvoin muita keuhkoihin kohdistuneita haittatapahtumia (veriyskää, keuhkoverenvuotoa, keuhkoinfiltraatteja ja hypoksiaa). Jos keuhko-oireita todetaan tai epäillään, Neupogen-hoidon lopettamista on harkittava ja annettava asianmukaista hoitoa.

Varotoimenpiteet Neupogenilla mobilisoitujen allogeenisten perifeerisen veren kantasolujen vastaanottajilla

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

Varoimenpiteet vakavassa kroonisessa neutropeniassa

Veriarvot

Trombosyyttien määrää tulisi seurata huolellisesti varsinkin ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Hoidon väliaikaista keskeyttämistä tai annoksen vähentämistä olisi syytä harkita niillä potilailla, joilla trombosyyttien määrä on johdonmukaisesti alle $100 \times 10^9/l$.

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 verenkuva, valkosolujen erittelylaskenta mukaanlukien, sekä trombosyyttiarvo. Lisäksi on tutkittava luuytimen morfologia ja karyotyyppi.

Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, jotka sairastivat vakavaa kroonista neutropeniää ja saivat Neupogen-hoitoa, havaittiin myelodysplastista oireyhtymää tai leukemiaa n. 3 %:lla potilaista. Näitä haittavaikutuksia on esiintynyt ainoastaan synnynnäistä neutropeniää 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 mukaanlukien. Vielä ei tiedetä, altistaako vakavaa kroonista neutropeniää sairastavien potilaiden pitkäaikainen Neupogen-hoito sytogeneettisiin poikkeamiin, myelodysplastiseen oireyhtymään tai leukeemiseen transformaatioon. Näille potilaille suositellaan morfologiaa ja sytogeneettisiä luuydintutkimuksia säännöllisin väliajoin (n. kerran vuodessa).

Muut varoitukset

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

Splenomegalia on Neupogen-hoidon suora seuraus. Tutkimuksissa pernan laajentuminen löydettiin palpaatiolla 31 %:lla potilaista. Laajentuminen oli radiografisesti todettavissa hoidon alkuvaiheessa ja se pyrki tasaantumaan hoidon jatkuessa. Annoksen vähentämisen havaittiin hidastavan laajenemista tai pysäyttävän sen kokonaan. 3 %:lla potilaista perna jouduttiin poistamaan. Pernan kokoa tulee seurata säännöllisesti. Vatsan palpaatio yleensä riittää epänormaalien pernan koon havaitsemiseksi.

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

Vastasyntyneillä ja autoimmuunineutropeniapotilailla Neupogenin tehoa ja turvallisuutta ei ole selvitetty.

Varoimenpiteet HIV-infektiopotilailla

Veriarvot

Absoluuttista neutrofiilien määrää on seurattava tarkoin, erityisesti Neupogen-hoidon ensimmäisten viikkojen aikana. Jotkut potilaat voivat reagoida hyvin nopeasti ja neutrofiilien määrä voi nousta huomattavasti Neupogenin aloitusannoksen jälkeen. On suositeltavaa, että absoluuttinen neutrofiilien määrä määritetään päivittäin ensimmäisten 2-3 päivän aikana Neupogen-hoidon aloittamisesta. Sen jälkeen suositellaan määrittystä vähintään 2 kertaa viikossa kahden ensimmäisen viikon aikana ja sen

jälkeen kerran viikossa tai joka toinen viikko ylläpito-hoidon aikana. Käytettäessä annostelua 300 mikrog harvemmin kuin joka päivä saattaa potilaiden absoluuttisessa neutrofiilien määrässä olla suurta vaihtelua määritysajankohdasta riippuen. Jotta voitaisiin määrittää potilaan absoluuttisen neutrofiilien määrän pohjalukema, suositellaan verinäytteen ottoa välittömästi ennen suunniteltua Neupogenin antoa.

Myelosuppressiivisten lääkkeiden korotettuihin annoksiin liittyvät riskit

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

Myelosuppressiota aiheuttavat infektiot ja syöpäsairaudet

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

Varotoimenpiteet sirppisoluanemiassa

Sirppisolutautia sairastavilla potilailla on esiintynyt Neupogen-hoidon aikana sirppisolukriisejä, jotka ovat joissakin tapauksissa johtaneet kuolemaan. Varovaisuutta on noudatettava Neupogen-hoitoa harkittaessa, jos potilaalla on sirppisoluanemia, ja mahdolliset riskit ja hyödyt on arvioitava tarkoin ennen hoidon aloittamista.

Kaikki potilaat

Neupogen sisältää sorbitolia (E420). Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Neupogen sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia vahvuutta 0,6 mg/ml kohti eli se on olennaisesti natriumiton.

Granulosyyttikasvutekijöiden (G-CSF) jäljitettävyyden parantamiseksi potilaalle annetun valmisteiden kaupan 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 myeloidien solujen herkkyuden myelosuppressiiviselle sytotoksiselle kemoterapialle, Neupogenin käyttöä ei suositella 24 tuntia ennen kemoterapiaa eikä 24 tuntia sen jälkeen. Alustavat tiedot Neupogenin ja 5-fluorourasiilin yhteiskäytöstä pienellä määrällä potilaita osoittavat, että neutropenia saattaa vaikeutua.

Mahdollisia interaktioita toisten hematopoeettisten kasvutekijöiden ja 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 Raskaus ja imetys

Raskaus

Neupogenin turvallisuutta raskauden aikana ei ole osoitettu. Kirjallisuudessa on raportteja, joissa filgrastiimin on osoitettu kulkeutuvan istukan läpi raskaana olevilla naisilla. Rotilla ja kaniineilla tehdyissä tutkimuksissa Neupogen ei ole osoittautunut teratogeeniseksi. Kaniineilla on havaittu sikiömenetysten esiintymistiheyden nousseen, mutta epämuodostumia ei ole todettu. Neupogenin raskaudenaikaisessa käytössä tulisi sikiöön kohdistuvat riskit punnita suhteessa odotettuun terapeuttiseen hyötyyn.

Imetys

Neupogenin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. Neupogenin käyttöä imetyksen aikana ei suositella.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

a. Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Syöpäpotilaiden kliinisissä tutkimuksissa yleisin haittavaikutus oli lihas- ja luustokipu, joka oli lievää tai kohtalaista 10 %:lla ja vaikeaa 3 %:lla potilaista.

Käänteishyljintäreaktioita (GvHD) on myös raportoitu (ks. jäljempänä kohta c).

Terveiden luovuttajien perifeerisen veren kantasolujen (PBPC) mobilisoinnin yhteydessä yleisimmin raportoitu haittavaikutus oli lihas- ja luustokipu. Luovuttajilla esiintyi leukosytoosia ja heillä todettiin myös trombositopeniaa filgrastiimin annon ja leukafereesin jälkeen. Myös splenomegaliaa ja pernan repeämiä on raportoitu. Pernan repeämä on johtanut kuolemaan joissakin tapauksissa.

Vakavaa kroonista neutropeniaa sairastavilla potilailla tavallisimpia Neupogenista johtuneita haittavaikutuksia olivat luukipu, yleinen lihas- ja luustokipu ja splenomegalia. Joillekin Neupogen-hoitoa saaneille synnynnäistä neutropeniaa sairastaville potilaille on kehittynyt myelodysplastinen oireyhtymä (MDS) tai leukemia (ks. kohta 4.4).

Solunsalpaajahoidossa olevilla syöpäpotilailla ja terveillä luovuttajilla, joille tehdään perifeerisen veren kantasolujen mobilisaatio, on raportoitu granulosityttikasvutekijöiden antamisen jälkeen melko harvoin ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) kapillaarivuoto-oireyhtymää, joka voi olla hengenvaarallinen, jos hoito viivästyy, ks. kohta 4.4 ja kohdan 4.8 alakohta C.

HIV-potilaiden kliinisissä tutkimuksissa ainoat haittavaikutukset, joiden johdonmukaisesti katsottiin liittyneen Neupogenin antoon, olivat lihas- ja luustokipu, luukipu ja lihaskipu.

b. Haittavaikutustaulukko

Alla olevien taulukoiden tiedot perustuvat kliinisissä tutkimuksissa raportoituihin haittavaikutuksiin ja spontaaneihin haittavaikutusilmoituksiin. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Syöpäpotilaiden, PBPC-mobilisaatioon valmistetta saaneiden terveiden luovuttajien, vakavaa kroonista neutropeniaa sairastavien potilaiden ja HIV-potilaiden tiedot on esitetty erikseen näiden ryhmien erilaisen haittavaikutusprofiilin vuoksi.

Syöpäpotilaat

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Haittavaikutukset				
	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)
Veri ja imukudos			Sirppisolukriisi ^a		
Immuuni- järjestelmä		Lääkeyliherkkyys ^a	Käänteishyljintä- reaktio ^b		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Veren virtsaahappo- arvon kohoaminen Veren laktaatti- dehydro- genaasiarvon kohoaminen Heikentynyt ruokahalu ^a		Valekihti ^a		
Hermosto	Päänsärky ^a				
Verisuonisto		Hypotensio	Veno-okklusiivinen sairaus ^d Nestetasapainon häiriöt Kapillaarivuoto- oireyhtymä ^a		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Suun ja nielun kipu ^a Yskä ^a Hengenahdistus	Veriyskä ^e	Akuutti hengitysvaikeus- oireyhtymä ^a Hengitysvajaus ^a Keuhkoedeema ^a Interstitiaalinen keuhkosairaus ^a Keuhkoinfiltraatio ^a Keuhkoverenvuoto		
Ruoansulatus- elimistö	Ripuli ^a Oksentelu ^a Ummetus ^a Pahoinvointi ^a				
Maksa ja sappi	Gamma- glutamyyli- transferaasi- arvon kohoaminen Veren alkalisen fosfataasiarvon kohoaminen				
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma ^a Hiustenlähtö ^a		Sweetin oireyhtymä Ihon vaskuliitti ^a		
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihäs- ja luustokipu ^c		Nivelreuman paheneminen		
Munuaiset ja virtsatiet		Kipu virtsatessa	Virtsamuutokset		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Voimattomuus ^a Väsymys ^a Limakalvo- tulehdus ^a	Rintakipu ^a	Kipu ^a		

^a Ks. kohta c.

^b Käänteishyljintäreaktioita (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 Tapaukset tulivat esiin kliinisen tutkimuksen aikana.

Terveiden luovuttajien perifeerisen veren kantasolujen mobilisoiminen

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Haittavaikutukset				
	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)
Veri ja imukudos	Trombosytopenia Leukosytoosi	Splenomegalia	Pernan repeämä		
Immuunijärjestelmä			Anafylaktinen reaktio		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Veren laktaatti-dehydrogenaasi-arvon kohoaminen	Hyperurikemia (veren virtsahappoarvon kohoaminen)		
Hermosto	Päänsärky				
Verisuonisto			Kapillaarivuoto-oireyhtymä ^a		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hengenahdistus	Keuhkoverenvuoto Veriyskä Keuhkoinfiltraatio Hypoksia		
Maksa ja sappi		Veren alkalisien fosfataasiarvon kohoaminen	Aspartaatti-aminotransferaasiarvon kohoaminen		
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskipu ja luustokipu*		Nivelreuman paheneminen		

^a Ks. kohta c.

*tähän sisältyvät luukipu, selkäkipu, nivelkipu, lihaskipu, raajakipu, lihas- ja luustokipu, lihas- ja luustoperäinen rintakipu, niskakipu.

Vakavaa kroonista neutropeniaa sairastavat potilaat

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Haittavaikutukset				
	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)
Veri ja imukudos	Splenomegalia Anemia	Trombosytopenia	Pernan repeämä		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyperurikemia Verensokeriarvon lasku Veren laktaatti-dehydrogenaasi-arvon kohoaminen				
Hermosto	Päänsärky				
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nenäverenvuoto				
Ruoansulatuselimistö	Ripuli				

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Haittavaikutukset				
	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)
Maksa ja sappi	Hepatomegalia Veren alkalisen fosfataasiarvon kohoaminen				
Iho ja ihonalainen kudosis	Ihottuma	Ihon vaskuliitti Hiustenlähtö			
Luusto, lihakset ja sidekudosis	Lihaskipu- ja luustokipu* Nivelkipu	Osteoporoosi			
Munuaiset ja virtsatiet		Verivirtsaisuus	Proteinuria		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Injektiokohdan reaktio			

*tähän sisältyvät luukipu, selkäkipu, nivelkipu, lihaskipu, raajakipu, lihas- ja luustokipu, lihas- ja luustoperäinen rintakipu, niskakipu.

HIV-potilaat

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Haittavaikutukset				
	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)
Veri ja imukudosis		Splenomegalia			
Luusto, lihakset ja sidekudosis	Lihaskipu- ja luustokipu*				

*tähän sisältyvät luukipu, selkäkipu, nivelkipu, lihaskipu, raajakipu, lihas- ja luustokipu, lihas- ja luustoperäinen rintakipu, niskakipu.

c. Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus

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

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen granulosityttikasvutekijöiden 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).

Syöpäpotilaat

Satunnaistetuissa, lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa Neupogen ei lisännyt sytotoksiseen kemoterapiaan liittyvien haittavaikutusten esiintymistiheyttä. Näissä kliinisissä tutkimuksissa seuraavia haittavaikutuksia raportoitiin yhtä yleisesti sekä Neupogen/kemoterapia- että lume/kemoterapiaryhmissä: pahoinvointi ja oksentelu, hiustenlähtö, ripuli, väsymys, ruokahaluttomuus, limakalvotulehdus, päänsärky, yskä, ihottuma, rintakipu, voimattomuus, nielun ja kurkunpään kipu (suun ja nielun kipu), ummetus ja kipu.

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen Neupogen-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu ihon vaskuliittia. Vaskuliitin syntymekanismia näillä potilailla ei tunneta. Kliinisten tutkimusten perusteella näiden tapausten on arvioitu olevan melko harvinaisia.

Sweetin oireyhtymää (akuuttia kuumeista dermatoosia) on raportoitu lääkkeen markkinoille tulon jälkeen. Kliinisten tutkimusten perusteella näiden tapausten on arvioitu olevan melko harvinaisia.

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

Kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu yliherkkyyksireaktion 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.

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen sirppisolutautia sairastavilla potilailla on raportoitu yksittäisiä sirppisolukriisitapauksia (ks. kohta 4.4). Kliinisten tutkimusten perusteella näiden tapausten on arvioitu olevan melko harvinaisia.

Valekihtiä on raportoitu Neupogenia saaneilla syöpäpotilailla. Kliinisten tutkimusten perusteella näiden tapausten on arvioitu olevan melko harvinaisia.

Terveiden luovuttajien perifeerisen veren kantasolujen mobilisoiminen

Terveillä luovuttajilla ja potilailla on raportoitu yleisesti splenomegaliaa, joka on kuitenkin yleensä ollut oireetonta, ja pernan repeämiä on raportoitu melko harvoin granulosityttikasvutekijöiden (G-CSF) antamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Keuhkoihin kohdistuneita haittatapahtumia (veriyskää, keuhkoverenvuotoa, keuhkoinfiltraatiota, hengenahdistusta ja hypoksiaa) on raportoitu (ks. kohta 4.4).

Artriittioireiden pahenemista on havaittu melko harvoin.

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

Vakavaa kroonista neutropeniaa sairastavat potilaat

Havaittuja haittavaikutuksia ovat olleet splenomegalia, joka pienellä osalla potilaista saattaa olla progressiivista, sekä trombosytopenia.

Mahdollisesti Neupogen-hoitoon liittyviä haittavaikutuksia, joita esiintyi yleensä alle 2 %:lla vakavaa kroonista neutropeniaa sairastavista potilaista, olivat injektiokohdan reaktio, päänsärky, hepatomegalia, nivelkipu, hiustenlähtö, osteoporoosi ja ihottuma.

Pitkäaikaishoidon aikana ihon vaskuliittia on raportoitu 2 %:lla vakavaa kroonista neutropeniaa sairastavista potilaista.

HIV-potilaat

Splenomegalian raportoitiin liittyvän Neupogen-hoitoon alle 3 %:lla potilaista. Tämä oli kliinisen arvion mukaan kaikissa tapauksissa lievää tai kohtalaista ja hyvänlaatuista: yhdelläkään potilaalla ei todettu hypersplenismia eikä pernaa poistettu yhdessäkään tapauksessa. Splenomegalia on yleinen

löydös HIV-potilailla ja sitä esiintyy vaihtelevassa määrin useimmilla AIDS-potilailla. Näin ollen syy-yhteys Neupogen-hoitoon on epäselvä.

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. Kliinisten tutkimusten perusteella näiden tapausten on arvioitu olevan yleisiä.

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 luuytimeistä. 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 kestoa. Filgrastiimihoido vähentää

merkittävästi kuumeisen neutropenian, antibioottien käytön ja sairaalahoidon kestoa akuutin myeloosien 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 hematopoeettisia 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 hematopoeettista 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 käännteishyljinnän (GvHD), hoitoon liittyvien kuolemantapausten ja kuolleisuuden lisääntymiseen granulosityttikasvutekijöitä annettaessa. Erillisessä retrospektiivisessä kansainvälisessä tutkimuksessa, jossa potilailla oli akuutteja ja kroonisia myeloosia leukemioita, ei havaittu vaikutusta käännteishyljinnän 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 käännteishyljinnän riskiin eikä varhaiseen hoitoon liittyvään kuolleisuuteen.

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

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

5.2 Farmakokinetiikka

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 infusiona 28 vuorokauden ajan autologisesta luuytimensiirrosta toipuville potilaille. Myöskään eliminaation puoliintumisaikassa ei ollut eroa. Filgrastiimin annos ja seerumikonsentraatio ovat suorassa suhteessa sekä i.v.- että s.c.-annostelulla. Suositelluilla subkutaanisilla annoksilla seerumikonsentraatiot pysyvät 10 ng/ml:n yläpuolella 8-16 tuntia. Jakaantumistilavuus on n. 150 ml/kg.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Lääkärin kannalta huomioitavat prekliiniset tiedot turvallisuudesta on sisällytetty valmisteyhteenvedon muihin osiin. Muuta huomioitavaa ei tässä suhteessa ole.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumasetaatti*

Sorbitoli (E420)

Polysorbaatti 80

Injektionesteisiin käytettävä vesi

*Natriumasetaatti on muodostunut väkevästä etikkahaposta ja natriumhydroksidista.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Neupogenia ei tule laimentaa suolaliuoksiin.

Laimennetusta liuksesta saattaa tapahtua filgrastiimin adsorboitumista lasi- ja muovimateriaaleihin.

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

6.3 Kesto aika

30 kuukautta.

Käyttövalmiin laimennetun infuusioliuoksen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys 24 tunnin ajan 2 - 8 °C:ssa on osoitettu. 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 Neupogen Novumin säilyvyyteen.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Pakkauksessa on yksi tai viisi esitötettyä ruiskua, joissa on 0,5 ml Neupogen Novum – injektionestettä.

Esitötetyt ruiskut ovat tyyppin I lasia, ja niissä on ruostumattomasta teräksestä valmistettu neula. Esitötetyn ruiskun neulansuojus sisältää kuivaa luonnonkumia (lateksin johdannainen). Ks. kohta 4.4.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Neupogen voidaan tarvittaessa liuottaa 5-prosenttiseen glukoosiliuokseen.

Lopullisen laimennoksen pitoisuuden tulisi aina ylittää 2 mikrog/ml.

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

Mikäli filgrastiimia halutaan antaa laimeampina liuoksina 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 Novum esitötetyt ruiskut ovat vain kertakäyttöön.

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

16389

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myöntämispäivämäärä: 13.8.2001
Uudistamispäivämäärä: 20.4.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.7.2013