Neupogen®

Amgen

Injektionsvätska, lösning 0,3 mg/ml
(klar, färglös injektionsvätska)

Cytokiner och immunmodulerande medel

Aktiv substans:
Filgrastim

ATC-kod:
L03AA02

Läkemedel från Amgen omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2022-08-19.

Indikationer

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

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

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

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

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

Kontraindikationer

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

Dosering

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

Etablerad cytostatikaterapi

Dosering

Rekommenderad dos Neupogen är 5 mikrogram (0,5 ME)/kg/dag. Den första dosen Neupogen får ges tidigast 24 timmar efter avslutad cytostatikaterapi. I randomiserade kliniska studier har en subkutan dos på 230 mikrogram/m^2/dag (4,0 till 8,4 mikrogram/kg/dag) använts.

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

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

Administreringssätt

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

Till patienter behandlade med myeloablativ terapi följd av benmärgstransplantation

Dosering

Rekommenderad initial dos Neupogen är 10 mikrogram (1,0 ME)/kg/dag.
Den första dosen Neupogen ska administreras minst 24 timmar efter avslutad cytostatikaterapi och minst 24 timmar efter benmärgstransfusion.

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

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

Administreringssätt

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

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

Dosering

Rekommenderad dos Neupogen vid mobilisering av perifera stamceller med enbart Neupogen: 10 mikrogram (1,0 ME)/kg/dag i 5 till 7 dagar i följd. Tidpunkt för leukaferes: En eller två leukafereser på dag 5 och 6 är ofta tillräckligt. Under andra förhållanden kan ytterligare leukafereser vara nödvändiga. Neupogen-behandlingen bör fortsätta till den sista leukaferesen.

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

Administreringssätt

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

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

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

Dosering

För mobilisering av perifera stamceller hos friska donatorer bör Neupogen ges i 4 till 5 dagar i följd med en dos av 10 mikrogram (1,0 ME)/kg/dag. Leukaferes bör påbörjas dag 5 och fortsätta till dag 6 om det behövs för att samla 4×10^6 $CD34^+$ celler/kg av mottagarens kroppsvikt.

Administreringssätt

Neupogen ska ges som en subkutan injektion.

Till patienter med allvarlig kronisk neutropeni

Dosering

Vid kongenital neutropeni: Rekommenderad initial dosering är 12 mikrogram (1,2 ME)/kg/dag, som singeldos eller uppdelat på flera doser.

Vid idiopatisk eller cyklisk neutropeni: Rekommenderad initial dosering är 5 mikrogram (0,5 ME)/kg/dag, som singeldos eller uppdelat på flera doser.

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

Administreringssätt

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

Till patienter med HIV-infektion

Dosering

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

För en mindre patientgrupp (< 10 %) krävdes doser på upp till 10 mikrogram (1,0 ME)/kg/dag för att upphäva neutropenin.

För att bibehålla normalt antal neutrofila granulocyter:
När neutropenin är upphävd bör minsta effektiva dos för att bibehålla ett normalt antal neutrofila granulocyter fastställas. Initial dosjustering till dosering varannan dag med 300 mikrogram (30 ME)/dag

rekommenderas. Ytterligare dosjustering kan vara nödvändig, beroende på antalet neutrofila granulocyter hos patienten, för att bibehålla antalet > 2,0 × 10^9/l. I kliniska studier krävdes 300 mikrogram (30 ME)/dag i 1 till 7 dagar per vecka för att bibehålla antalet neutrofila granulocyter > 2,0 × 10^9/l, med en doseringsfrekvens på en median av 3 dagar per vecka. Långtidsbehandling kan krävas för att bibehålla antalet neutrofila granulocyter > 2,0 × 10^9/l.

Administreringssätt

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

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

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

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

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

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

Varningar och försiktighet

Varningar och försiktighet för samtliga indikationer

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leukocytos
Vid behandling med Neupogen-doser över 3 mikrogram (0,3 ME)/kg/dag har < 5 % av cancerpatienterna erhållit leukocytvärden ≥ 100×10^9/l. Inga biverkningar som direkt kan hänföras till denna grad av leukocytos har rapporterats. Dock, mot bakgrund av de potentiella risker allvarlig leukocytos kan innebära, bör leukocytantalet kontrolleras regelbundet under behandlingen med Neupogen. Om leukocytantalet överstiger 50×10^9/l efter förväntat nadir bör Neupogen omedelbart avbrytas. När Neupogen administreras för mobilisering av hematopoetiska perifera stamceller bör behandlingen avbrytas eller dosen minskas om leukocytantalet ökar till > 70×10^9/l.

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

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

Varningar och försiktighet vid komorbiditet

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

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

Speciella försiktighetsåtgärder hos patienter med cancer

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

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

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

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

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

I observationsstudier efter godkännandet för försäljning har myelodysplastiskt syndrom (MDS) och akut myeloisk leukemi (AML) förknippats med användning av pegfilgrastim, ett alternativt G-CSF-läkemedel, tillsammans med kemoterapi och/eller strålbehandling hos patienter med bröst- och lungcancer. Ett liknande samband mellan filgrastim och MDS/AML har inte observerats. Patienter med bröstcancer och patienter med lungcancer ska ändå övervakas efter tecken och symtom på MDS/AML.

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

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

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

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

Speciella försiktighetsåtgärder hos patienter som genomgår mobilisering av perifera stamceller

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

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

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

Bestämning av stamcellsutbytet
Vid bestämning av antalet perifera stamceller efter skörd hos patienter behandlade med Neupogen, bör särskild uppmärksamhet riktas på kvantifieringsmetoden. Resultat av flödescytometrianalyser av antalet $CD34^+$ celler kan variera beroende på den exakta metod som används, och rekommendationer för cellantal baserat på studier vid andra laboratorier bör tolkas med försiktighet.

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

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

Speciella försiktighetsåtgärder hos friska donatorer som genomgår mobilisering av perifera stamceller

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

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

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

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

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

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

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

Speciella försiktighetsåtgärder hos mottagare av allogena perifera stamceller mobiliserade med Neupogen

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

Speciella försiktighetsåtgärder hos patienter med allvarlig kronisk neutropeni

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

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

Övergång till leukemi eller myelodysplastiskt syndrom

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

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

Övriga försiktighetsåtgärder
Orsaker till övergående neutropeni, såsom virusinfektioner, bör uteslutas.

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

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

Speciella försiktighetsåtgärder hos patienter med HIV-infektion

Blodbilden
Antalet neutrofila granulocyter ska monitoreras noggrant, särskilt under de första veckorna med Neupogen-behandlingen. En del patienter kan svara mycket snabbt på den första dosen Neupogen med en väsentlig ökning av antalet neutrofila granulocyter. Antalet neutrofila granulocyter bör kontrolleras dagligen under de 2-3 första dagarna vid Neupogen-behandlingen. Därefter bör antalet neutrofila granulocyter kontrolleras minst två gånger per vecka de första två veckorna och därefter en gång per vecka eller en gång varannan vecka vid underhållsbehandling. Vid oregelbunden dosering av 300 mikrogram (30 ME)/dag Neupogen kan en stor variation över tiden av antalet neutrofila granulocyter förekomma. För att bestämma patientens nadir rekommenderas att blodprover tas och att antalet neutrofila granulocyter kontrolleras omedelbart före en planerad Neupogen-behandling.

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

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

Samtliga patienter

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

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

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

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

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

Interaktioner

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

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

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

Graviditet

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

Neupogen rekommenderas inte under graviditet.

Amning

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

Fertilitet

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

Trafik

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

Biverkningar

a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

b. Sammanfattning av biverkningar i tabellform

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

Organsystemklass enligt MedDRA	**Biverkningar**				
	Mycket vanliga (≥ 1/10)	**Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)**	**Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)**	**Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)**	**Mycket sällsynta (< 1/10 000)**
Infektioner och infestationer		Sepsis Bronkit Övre luftvägsinfektion Urinvägsinfektion			
Blodet och lymfsystemet	Trombocytopeni Anemi[e]	Splenomegali[a] Sänkt hemoglobin[e]	Leukocytos[a]	Mjältruptur[a] Sicklecell-anemi med kris	
Immunsystemet			Överkänslighet Läkemedels-överkänslighet[a] Graft versus host sjukdom[b]	Anafylaktisk reaktion	
Metabolism och nutrition		Minskad aptit[e]	Hyperurikemi Förhöjd nivå av urinsyra i blodet	Sänkt nivå av blodglukos	

Organsystemklass enligt MedDRA	Biverkningar				
	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Mycket sällsynta (< 1/10 000)
		Förhöjd nivå av laktatdehydro-genas i blodet		Pseudogikt[a] (Kondrokal-cinos pyrofosfat) Vätske-volym-rubbningar	
Psykiska störningar		Insomni			
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk[a]	Yrsel Hypestesi Parestesi			
Blodkärl		Hypertoni Hypotoni	Veno-ocklusiv sjukdom[d]	Kapillär-läckage-syndrom[a] Aortit	
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Hemoptys Dyspné Hosta[a] Orofaryngeal smärta[a,e] Epistaxis	Akut andnödssyndrom[a] Andningssvikt[a] Lungödem[a] Lungblödning Interstitiell lungsjukdom[a] Lunginfiltrat[a] Hypoxi		
Magtarmkanalen	Diarré[a, e] Kräkning[a, e] Illamående[a]	Oral smärta Förstoppning[e]			
Lever och gallvägar		Hepatomegali Förhöjd nivå av alkaliskt fosfatas i blodet	Förhöjd nivå av aspartatamino-transferas i blodet Förhöjd nivå av gammaglutamyl-transferas i blodet		
Hud och subkutan vävnad	Alopeci[a]	Utslag[a] Erytem	Makulopapulära utslag	Kutan vaskulit[a] Sweets syndrom (akut febril neutrofil dermatos)	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskuloskeletal smärta[c]	Muskelspasmer	Osteoporos	Minskad bentäthet Förvärrad reumatoid artrit	
Njurar och urinvägar		Dysuri Hematuri	Proteinuri	Glomerulo-nefrit Onormal urinfynd	

Organsystemklass enligt MedDRA	Biverkningar				
	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Mycket sällsynta (< 1/10 000)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-stället	Trötthet[a] Slemhinne-inflammation[a] Pyrexi	Bröstsmärta[a] Smärta[a] Asteni[a] Sjukdomskänsla[e] Perifert ödem[e]	Reaktion vid injektionsstället		
Skador och förgiftningar och behandlingskompli-kationer		Transfusions-reaktion[e]			

[a] Se punkt c (Beskrivning av valda biverkningar)

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

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

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

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

c. Beskrivning av valda biverkningar

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

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

Splenomegali och mjältruptur
Fall av splenomegali och mjältruptur har rapporterats efter administrering av filgrastim. Några fall av mjältruptur ledde till dödsfall (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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

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

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

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

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

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

d. Pediatrisk population

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

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

e. Andra särskilda populationer

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

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

Farmakodynamik

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

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

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

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

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

Relativ risk (95 % KI) för GVHD och behandlingsrelaterad mortalitet efter behandling med G-CSF efter benmärgstransplantation					
Publikation	**Studerad period**	**N**	**Akut GVHD av grad II-IV**	**Kronisk GVHD**	**Behandlings-relaterad mortalitet**
Metaanalys (2003)	1986-2001[a]	1 198	1,08 (0,87, 1,33)	1,02 (0,82, 1,26)	0,70 (0,38, 1,31)
Europeisk retrospektiv studie (2004)	1992-2002[b]	1 789	1,33 (1,08, 1,64)	1,29 (1,02, 1,61)	1,73 (1,30, 2,32)
Internationell retrospektiv studie (2006)	1995-2000[b]	2 110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)

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

[b] Analysen omfattade patienter som genomgick benmärgstransplantation under denna period

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

Hos majoriteten av friska donatorer som under 4 till 5 dagar i följd behandlas med en subkutan dos av 10 mikrogram/kg/dag, erhölls en skörd av ≥ 4 × 10^6 $CD34^+$ celler/kg av mottagarens kroppsvikt efter 2 leukafereser.

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

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

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

Farmakokinetik

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

Prekliniska uppgifter

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

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

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

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

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

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

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

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

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje ml lösning innehåller 50 mg sorbitol (E420).

Förteckning över hjälpämnen

Natriumacetat*
Sorbitol (E420)
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor
* Natriumacetat bildas vid titrering av koncentrerad ättiksyra med natriumhydroxid.

Blandbarhet

Neupogen ska ej spädas i fysiologisk koksaltlösning.

Utspädd filgrastim kan adsorberas till glas- och plastmaterial.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt Hantering, hållbarhet och förvaring.

Miljöpåverkan

Filgrastim

Miljörisk: Användning av aminosyror, proteiner och peptider bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

Enligt den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s riktlinjer för miljörisk-bedömningar av läkemedelssubstanser (EMA/CHMP/SWP/4447/00), är vitaminer, elektrolyter, aminosyror, peptider, protein er, kolhydrater, lipider, vacciner och växtbaserade läkemedel undantagna då de inte bedöms medföra någon betydande risk för miljön.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet
3 år.

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

Särskilda förvaringsanvisningar
Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C).

Tillfällig förvaring vid frystemperatur påverkar ej stabiliteten av Neupogen negativt.

Förvara behållaren i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering
Om erforderligt, kan Neupogen spädas i 5 %-ig glukoslösning.

Lösningen ska aldrig spädas till en slutkoncentration mindre än 2 mikrogram/ml (0,2 ME/ml).

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

För patienter som behandlas med filgrastim spätt till en koncentration lägre än 15 mikrogram/ml (1,5 ME/ml), bör humant serumalbumin (HSA) tillföras till en slutlig koncentration av 2 mg/ml.

Exempel: Vid en slutlig injektionsvolym av 20 ml då totaldosen av filgrastim ska vara lägre än 0,3 mg (30 ME) ska man tillsätta 0,2 ml 20 % human serumalbuminlösning Ph. Eur.

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

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

Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Injektionsvätska/koncentrat till infusionsvätska, lösning.
Klar, färglös lösning

Förpackningsinformation

Injektionsvätska, lösning 0,3 mg/ml klar, färglös injektionsvätska
5 x 1 milliliter injektionsflaska, 3646:15, F