

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Neupogen Singleject 30 x 10⁶ E/0,5 ml, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit, 0,6 mg/ml
Neupogen Singleject 48 x 10⁶ E/0,5 ml, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit, 0,96 mg/ml

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Neupogen Singleject 30: Elke voorgevulde spuit bevat 30 miljoen eenheden (300 microgram (µg)) filgrastim in 0,5 ml (0,6 mg = 1ml).

Neupogen Singleject 48: Elke voorgevulde spuit bevat 48 miljoen eenheden (480 microgram (µg)) filgrastim in 0,5 ml (0,96 mg = 1ml).

Filgrastim (recombinant-methionyl humane granulocyt-kolonie stimulerende factor) wordt gemaakt met behulp van recombinant DNA-technologie in *E.coli* (K12).

Hulpstoffen met een algemeen bekende werking:

Elke ml oplossing bevat 0,0015 tot 0,0023 mmol of 0,035 tot 0,052 mg natrium en 25 mg sorbitol (E420).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

Concentraat voor oplossing voor infusie in een voorgevulde spuit.

Heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS**4.1 Therapeutische indicaties**

Neupogen is geïndiceerd voor de reductie van de duur van neutropenie en de incidentie van febriële neutropenie bij patiënten die worden behandeld met gangbare cytotoxische chemotherapie voor maligniteiten (met uitzondering van chronische myeloïde leukemie en myelodysplastisch syndroom) en voor de reductie van de duur van neutropenie bij patiënten die een myelo-ablatieve behandeling gevolgd door beenmergtransplantatie ondergaan bij wie rekening wordt gehouden met een verhoogd risico op een langdurige ernstige neutropenie.

De veiligheid en werkzaamheid van Neupogen zijn vergelijkbaar bij volwassenen en kinderen die met cytotoxische chemotherapie worden behandeld.

Neupogen is geïndiceerd voor de mobilisatie van perifere bloedvoorlopercellen (PBPC).

Bij patiënten, kinderen of volwassenen, met ernstige congenitale, cyclische of idiopathische neutropenie met een ANC $\leq 0,5 \times 10^9/l$ en een verleden van ernstige of recidiverende infecties is langdurige toediening van Neupogen geïndiceerd om het aantal neutrofielen te verhogen en de incidentie en duur van met infectie gepaard gaande verschijnselen te verminderen.

Neupogen is geïndiceerd voor de behandeling van aanhoudende neutropenie (ANC minder of gelijk aan $1,0 \times 10^9/l$) bij patiënten met een HIV infectie in een vergevorderd stadium om de kans op bacteriële infecties te verminderen wanneer andere opties om neutropenie te behandelen ongeschikt zijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening**Gangbare cytotoxische chemotherapie**

De aanbevolen dosis Neupogen is 0,5 x 1.000.000 E (5 µg)/kg/dag. De eerste dosis Neupogen dient niet eerder dan 24 uur na de cytotoxische chemotherapie te worden toegediend. Neupogen kan worden toegediend als een

dagelijkse subcutane injectie of als een dagelijkse intraveneuze infusie verdund in een 5% glucose-oplossing met een infusietijd van 30 minuten (zie rubriek 6.6). In de meeste gevallen wordt de voorkeur gegeven aan de subcutane toediening. Er zijn enkele aanwijzingen, gebaseerd op een onderzoek met een enkelvoudige dosis, dat de duur van het effect korter kan zijn na intraveneuze toediening. Het is niet duidelijk wat de klinische relevantie van deze bevinding met betrekking tot toediening van een meervoudige dosis is. De keuze van de toedieningswijze zal afhangen van de individuele klinische omstandigheden. In gerandomiseerde klinische studies werd een subcutane dosis van $230 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dag}$ ($4,0 - 8,4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dag}$) gebruikt.

Dagelijks doseren van Neupogen dient te worden voortgezet tot dat het verwachte neutrofielnadir is gepasseerd en het aantal neutrofielen de normaalwaarde heeft bereikt. Na gangbare chemotherapie voor solide tumoren, lymfomen en lymfatische leukemieën is de verwachting dat de duur van de behandeling, teneinde aan deze criteria te kunnen voldoen, maximaal 14 dagen zal zijn. Na inductie- en consolidatiebehandeling bij acute myeloïde leukemie kan de duur van de behandeling aanzienlijk langer zijn (tot 38 dagen), afhankelijk van de soort, de dosis en het toedieningsschema van de toegepaste cytotoxische chemotherapie.

Bij patiënten die cytotoxische chemotherapie krijgen, is 1 à 2 dagen na aanvang van de behandeling met Neupogen een tijdelijke toename van het aantal neutrofielen een typische waarneming. Echter, voor een aanhoudend therapeutisch effect dient de behandeling met Neupogen niet te worden onderbroken voordat het verwachte nadir is gepasseerd en het aantal neutrofielen weer de normaalwaarde heeft bereikt. Voortijdig onderbreken van de behandeling met Neupogen, voor het verwachte neutrofielnadir, wordt niet aanbevolen.

Patiënten behandeld met myelo-ablatieve therapie gevolgd door beenmergtransplantatie

De aanbevolen aanvangsdosis van Neupogen is $1,0 \times 1.000.000 \text{ E}$ ($10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dag}$) gegeven als een intraveneuze infusie gedurende 30 minuten of 24 uur, of $1,0 \times 1.000.000 \text{ E}$ ($10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dag}$) gegeven als een continue subcutane infusie gedurende 24 uur. Neupogen dient verdund te worden in 20 ml van een 5% glucose-oplossing (zie rubriek 6.6).

De eerste dosis Neupogen mag niet eerder dan 24 uur na de cytotoxische chemotherapie worden toegediend en niet eerder dan 24 uur na de beenmerginfusie.

Wanneer het neutrofielnadir is gepasseerd, dient de dagelijkse dosis Neupogen te worden getitreerd in functie van de neutrofielrespons, als volgt:

Aantal neutrofielen	Neupogen dosisaanpassing
$> 1,0 \times 10^9/\text{l}$ gedurende 3 opeenvolgende dagen	Reduceer tot $0,5 \times 1.000.000 \text{ E}$ ($5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dag}$)
Vervolgens, indien $\text{ANC} > 1,0 \times 10^9/\text{l}$ blijft gedurende 3 daarop volgende dagen	Onderbreek Neupogen
Indien ANC daalt tot $< 1,0 \times 10^9/\text{l}$ gedurende de behandelingsperiode dient de dosis Neupogen weer verhoogd te worden volgens de stappen hierboven.	

ANC = Absolute Neutrophil Count (absoluut aantal neutrofielen)

Voor de mobilisatie van perifere bloedvoorlopercellen (PBPCs) bij patiënten die een myelosuppressieve of myelo-ablatieve behandeling ondergaan, gevolgd door transplantatie van autologe perifere bloedvoorlopercellen

De aanbevolen dosis van Neupogen alleen voor PBPC-mobilisatie is $1,0 \times 1.000.000 \text{ E}$ ($10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dag}$) gedurende 5 tot 7 opeenvolgende dagen door middel van een continue subcutane infusie gedurende 24 uur of eenmaal daags een subcutane injectie. Voor infusies dient Neupogen verdund te worden in 20 ml van een 5% glucose-oplossing (zie rubriek 6.6). Tijdstip van leukaferese: een of twee leukafereses op dag 5 en 6 zijn meestal voldoende. In andere omstandigheden kunnen bijkomende leukafereses nodig zijn. Dosering met Neupogen dient te worden gehandhaafd tot aan de laatste leukaferese.

De aanbevolen dosis Neupogen voor PBPC-mobilisatie na myelosuppressieve chemotherapie is $0,5 \times 1.000.000 \text{ E}$ ($5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dag}$) door middel van een dagelijks toe te dienen subcutane injectie, te beginnen op de eerste dag na het beëindigen van de chemotherapie totdat het verwachte neutrofielnadir is gepasseerd en het aantal neutrofielen de normaalwaarde heeft bereikt. Leukaferese dient te worden uitgevoerd in de periode dat de ANC stijgt van $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$ tot $> 5,0 \times 10^9/\text{l}$. Voor patiënten die geen uitgebreide chemotherapie hebben gekregen, is

één leukaferese vaak voldoende. Onder andere omstandigheden worden extra leukafereses aanbevolen.

Voor de mobilisatie van perifere bloedvoorlopercellen (PBPC) bij gezonde donoren voorafgaand aan transplantatie van allogene perifere bloedvoorlopercellen

Voor PBPC mobilisatie bij gezonde donoren dient Neupogen subcutaan te worden toegediend in een dosis van 10 µg/kg/dag gedurende 4 tot 5 opeenvolgende dagen. Leukaferese dient te worden gestart op dag 5 en, indien nodig, te worden voortgezet tot en met dag 6 om 4×10^6 CD34⁺ cellen/kg lichaamsgewicht van de ontvanger te verkrijgen.

Patiënten met ernstige chronische neutropenie

Congenitale neutropenie: de aanbevolen aanvangsdosis is 1,2 x 1.000.000 E (12 µg)/kg/dag subcutaan, als enkelvoudige dosis of verdeelt over de dag. Idiopathische of cyclische neutropenie: de aanbevolen aanvangsdosis is 0,5 x 1.000.000 E (5 µg)/kg/dag subcutaan, als enkelvoudige dosis of verdeelt over de dag.

Dosisaanpassing: Neupogen dient dagelijks te worden toegediend door middel van een subcutane injectie totdat het aantal neutrofielen $1,5 \times 10^9$ /l bereikt en boven dit niveau gehandhaafd kan blijven. Zodra dit effect is verkregen dient de minimale effectieve dosis, waarmee dit niveau kan worden gehandhaafd, te worden bepaald. Een dagelijkse toediening gedurende lange tijd is nodig om het aantal neutrofielen op een adequaat niveau te handhaven. Na een of twee weken behandeling, mag de aanvangsdosis worden verdubbeld of gehalveerd afhankelijk van het effect bij de patiënt. Vervolgens kan de dosis individueel worden aangepast iedere 1 tot 2 weken, teneinde het gemiddelde aantal neutrofielen tussen $1,5 \times 10^9$ /l en 10×10^9 /l te handhaven. Een snellere dosisverhoging kan worden overwogen bij patiënten met ernstige infecties. In klinische studies had 97% van de patiënten die een effect vertoonden een volledig effect bij doses van ≤ 24 µg/kg/dag. De veiligheid op lange termijn van Neupogen toediening van meer dan 24 µg/kg/dag bij patiënten met ernstige chronische neutropenie is niet vastgesteld.

Andere bijzonderheden

Neupogen behandeling dient uitsluitend te worden gegeven in samenwerking met een oncologisch centrum dat ervaring heeft met het gebruik van G-CSF en hematologie en dat de noodzakelijke diagnostische voorzieningen heeft. De mobilisatie en afereseprocedures dienen te worden uitgevoerd in samenwerking met een oncologie/hematologie centrum met voldoende ervaring op dit gebied en waar de monitoring van hematopoëtische voorlopercellen correct kan worden uitgevoerd.

In klinische studies met Neupogen werd een klein aantal oudere patiënten geïncludeerd. Er werd echter geen speciaal onderzoek bij deze groep verricht en daardoor kunnen geen specifieke doseringsadviezen worden gegeven.

Uit studies met Neupogen bij patiënten met een ernstige verminderde lever- of nierfunctie blijkt dat het farmacokinetische en farmacodynamische profiel hetzelfde is als bij gezonde personen. Aanpassing van de dosis is niet vereist in deze omstandigheden.

Gebruik in de pediatrie bij ernstige chronische neutropenie (SCN) en kanker

Vijfenzestig procent van de patiënten bestudeerd in het SCN onderzoeksprogramma waren jonger dan 18 jaar. De werkzaamheid van de behandeling was duidelijk voor deze leeftijdsgroep, die vooral bestond uit patiënten met congenitale neutropenie. Er waren geen verschillen in de veiligheidsprofielen voor de pediatrische patiënten behandeld voor ernstige chronische neutropenie.

Gegevens uit klinische studies met pediatrische patiënten wijzen erop dat de veiligheid en de werkzaamheid van Neupogen vergelijkbaar zijn bij volwassenen en kinderen die cytotoxische chemotherapie krijgen.

De doseringsadviezen bij pediatrische patiënten zijn dezelfde als die bij volwassenen die myelosuppressieve cytotoxische chemotherapie krijgen.

Patiënten met een HIV infectie

Ter correctie van een neutropenie

De aanbevolen aanvangsdosis van Neupogen is 0,1 x 1.000.000 E (1 µg)/kg/dag dagelijks subcutaan toe te dienen met titratie tot een maximum van 0,4 x 1.000.000 E (4 µg)/kg/dag totdat een normaal aantal neutrofielen is bereikt en kan worden gehandhaafd (ANC > 2,0 x 10⁹/l). In klinische studies reageerde meer dan 90% van de patiënten op deze dosis met een correctie van de neutropenie, na een mediane behandelingsduur van 2 dagen.

In een klein aantal patiënten (<10%) waren doses tot 1,0 x 1.000.000 E (10 µg)/kg/dag noodzakelijk om correctie van neutropenie te bereiken.

Ter handhaving van een normaal aantal neutrofielen

Nadat correctie van neutropenie is bereikt dient de minimale effectieve dosis te worden bepaald waarmee een normaal aantal neutrofielen wordt gehandhaafd. Er wordt aanbevolen initieel de dosis aan te passen naar een dosis van 30 x 1.000.000 E (300 µg)/dag om de dag door middel van een subcutane injectie. Verdere dosisaanpassingen om het aantal neutrofielen > 2,0 x 10⁹/l te handhaven kunnen noodzakelijk zijn op basis van de ANC van de patiënt. In klinische studies was toediening van 30 x 1.000.000 E (300 µg)/dag gedurende 1 tot 7 dagen per week noodzakelijk om het aantal neutrofielen > 2,0 x 10⁹/l te handhaven, met een mediane frequentie van 3 keer per week. Langdurig gebruik kan noodzakelijk zijn om een ANC > 2,0 x 10⁹/l te handhaven.

Wijze van toediening

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

Neupogen dient niet te worden gebruikt om de dosis cytotoxische chemotherapie te verhogen boven de gangbare doseringsschema's.

Neupogen dient niet te worden toegediend aan patiënten met ernstige congenitale neutropenie (syndroom van Kostmann) met cytogenetische afwijkingen (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**Maligne celgroei**

Granulocyt-kolonie stimulerende factor kan *in vitro* de groei bevorderen van myeloïde cellen en vergelijkbare effecten *in vitro* kunnen worden waargenomen bij enkele niet myeloïde cellen.

De veiligheid en werkzaamheid van Neupogen toediening bij patiënten met myelodysplastisch syndroom of chronische myeloïde leukemie zijn niet vastgesteld.

Neupogen is niet geïndiceerd voor gebruik bij deze aandoeningen. Bijzondere aandacht dient te worden gegeven om de diagnose blastentransformatie bij chronische myeloïde leukemie te onderscheiden van acute myeloïde leukemie.

Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van Neupogen bij patiënten met secundaire AML aangezien er beperkte veiligheids- en werkzaamheidsgegevens bekend zijn.

De veiligheid en werkzaamheid van Neupogen toegediend bij *de novo* AML patiënten met een leeftijd < 55 jaar met goede cytogenese (t(8;21), t(15;17), en inv(16)) zijn niet vastgesteld.

Overige bijzondere voorzorgen

Controle van de botdichtheid kan aangewezen zijn bij patiënten met onderliggende osteoporotische botziekten die een continue behandeling met Neupogen langer dan 6 maanden ondergaan.

Na toediening van G-CSF zijn nadelige pulmonale effecten, in het bijzonder interstitiële pneumonie, gerapporteerd. Een hoger risico lopen patiënten met een recente geschiedenis van longinfiltraten of pneumonie. Het ontstaan van pulmonale verschijnselen, zoals hoest, koorts en kortademigheid, die gepaard gaan met radiologische kenmerken van longinfiltraten en verslechtering van de longfunctie, kunnen voortekenen zijn leidend tot ademhalingsinsufficiëntie of Acute Respiratory Distress Syndroom (ARDS). De toediening van Neupogen dient te worden gestaakt en een passende behandeling dient te worden gegeven.

De naaldbeschermer van de voorgevulde spuit bevat droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex), dat allergische reacties kan veroorzaken.

Bijzondere voorzorgen bij patiënten met kanker

Leukocytose

Leukocyten aantallen van $100 \times 10^9/l$ of meer zijn waargenomen bij minder dan 5% van de patiënten die doses van Neupogen kregen van meer dan $0,3 \times 1.000.000 \text{ E/kg/dag}$ ($3 \mu\text{g/kg/dag}$). Er werden geen bijwerkingen gemeld die direct toe te schrijven zijn aan deze mate van leukocytose. Echter, gezien de mogelijke risico's verbonden aan ernstige leukocytose, dient het aantal leukocyten tijdens behandeling met Neupogen regelmatig te worden gecontroleerd. Indien het aantal leukocyten na het verwachte nadir meer dan $50 \times 10^9/l$ is, dient de behandeling met Neupogen onmiddellijk te worden beëindigd. Echter, gedurende de periode waarin Neupogen wordt toegediend voor PBPC mobilisatie dient, indien het aantal leukocyten stijgt tot $>70 \times 10^9/l$, de dosering te worden verlaagd of de behandeling met Neupogen te worden beëindigd.

Risico's geassocieerd met verhoogde doses chemotherapie

Bijzondere voorzichtigheid is geboden wanneer patiënten worden behandeld met hoge doses chemotherapie, aangezien verbetering in de tumorrespons niet werd aangetoond en verhoogde doses chemotherapeutica aanleiding kunnen geven tot verhoogde toxiciteit, inbegrepen cardiale, pulmonale, neurologische en dermatologische effecten (zie de voorschrijf/product informatie van de desbetreffende chemotherapeutica).

Behandeling met alleen Neupogen sluit trombocytopenie en anemie ten gevolge van myelosuppressieve chemotherapie niet uit. Gezien de mogelijkheid om hogere doses chemotherapeutica te ontvangen (b.v. volledige doses volgens voorgeschreven schema) kan de patiënt een groter risico lopen op trombocytopenie en anemie. Regelmatige controle van het aantal trombocyten en de hematocriet wordt aanbevolen. Bijzondere aandacht is geboden bij toedienen van chemotherapeutica, alleen of in combinatie, waarvan bekend is dat ze ernstige trombocytopenie veroorzaken.

Het gebruik van door Neupogen gemobiliseerde PBPC heeft aangetoond dat de diepte en de duur van trombocytopenie na myelosuppressieve of myelo-ablatieve chemotherapie verminderen.

Overige bijzondere voorzorgen

De effecten van Neupogen bij patiënten met een substantiële verlaging van het aantal myeloïde voorlopercellen zijn niet onderzocht. Neupogen werkt hoofdzakelijk op de neutrofielvoorlopercellen waardoor het aantal neutrofielen stijgt. Derhalve kan bij patiënten met een verminderd aantal voorlopercellen de neutrofielrespons verminderd zijn (zoals deze behandeld met uitgebreide radiotherapie of chemotherapie of met een beenmerginfiltratie door een tumor).

Gevallen van "Graft versus Host Disease" en met dodelijke afloop zijn gerapporteerd bij patiënten die G-CSF ontvingen na allogene beenmergtransplantatie (zie rubriek 5.1).

Een verhoogde hematopoëtische activiteit van het beenmerg als reactie op de therapie met een groeifactor is geassocieerd met afwijkingen op bot scans welke van voorbijgaande aard zijn. Hiermee dient rekening gehouden te worden bij het interpreteren van de resultaten van de bot beeldvormende technieken.

Bijzondere voorzorgen bij patiënten die mobilisatie van perifere bloedvoorlopercellen ondergaan

Mobilisatie

Er bestaan geen prospectief gerandomiseerde vergelijkingen van de twee aanbevolen mobilisatiemethoden (Neupogen alleen of in combinatie met myelosuppressieve chemotherapie) binnen dezelfde patiëntenpopulatie. De mate van variatie tussen individuele patiënten en tussen de laboratoriumbepalingen van CD34⁺ cellen betekent dat een directe vergelijking tussen de verschillende onderzoeken moeilijk is. Het is daarom moeilijk een optimale methode aan te raden. De keuze van de mobilisatiemethode dient te worden overwogen in relatie tot het algehele doel van de behandeling van de individuele patiënt.

Eerdere blootstelling aan cytotoxische stoffen

Bij patiënten die vooraf een zeer uitgebreide myelosuppressieve therapie hebben ondergaan kan het voorkomen dat de mobilisatie van PBPC niet voldoende is om de aanbevolen minimale opbrengst ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ cellen/kg) of versnelling van het trombocytenherstel in dezelfde mate te bereiken.

Enkele cytotoxische stoffen vertonen bijzondere toxische eigenschappen voor de hematopoëtische voorlopercellen “pool” en kunnen een ongunstig effect hebben op de mobilisatie van voorlopercellen. Stoffen zoals melfalan, carmustine (BCNU) en carboplatine, wanneer toegediend gedurende langere periodes voorafgaand aan pogingen om voorlopercellen te mobiliseren, kunnen een lagere opbrengst van voorlopercellen tot gevolg hebben. Echter, toediening van melfalan, carboplatine of BCNU tezamen met Neupogen is doeltreffend gebleken bij de mobilisatie van voorlopercellen. Indien transplantatie van perifere bloedvoorlopercellen wordt voorzien, is het raadzaam de mobilisatieprocedure van stamcellen in een vroeg stadium van de behandeling van de patiënt te plannen. Bijzondere aandacht dient te worden besteed aan het aantal gemobiliseerde voorlopercellen bij deze patiënten voordat hoge dosis chemotherapie wordt toegediend. Indien, zoals bepaald volgens bovenstaande criteria, de opbrengsten onvoldoende zijn, dienen alternatieve behandelingen waarvoor geen ondersteuning met voorlopercellen nodig is, te worden overwogen.

Bepalen van voorlopercelopbrengsten

Bij bepaling van het aantal voorlopercellen, geoogst bij patiënten behandeld met Neupogen, dient bijzondere aandacht te worden besteed aan de kwantificeringsmethode. De resultaten van flow-cytometrische analyse van aantallen CD34⁺ cellen variëren afhankelijk van welke methodiek exact is toegepast en aanbevelingen van aantallen gebaseerd op onderzoeken van andere laboratoria dienen met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd.

Statistische analyse van de relatie tussen het aantal gereïnfundeerde CD34⁺ cellen en de mate van trombocytenherstel na hoge dosis chemotherapie laat een complexe doch continue relatie zien.

De aanbeveling van een minimale opbrengst van $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ cellen/kg is gebaseerd op gepubliceerde ervaringen resulterend in adequaat hematologisch herstel. Hogere opbrengsten lijken te correleren met een sneller herstel, lagere opbrengsten met een langzamer herstel.

Bijzondere voorzorgen bij gezonde donoren die een mobilisatie van perifere bloedvoorlopercellen ondergaan

PBPC mobilisatie biedt geen direct klinisch voordeel voor gezonde donoren en mag slechts in overweging worden genomen met als doel transplantatie van allogene stamcellen.

PBPC mobilisatie mag enkel in overweging worden genomen bij donoren die voldoen aan de normale klinische en laboratorium vereisten voor donatie van stamcellen, met bijzondere aandacht voor de hematologische waarden en voor infectieziekten.

De veiligheid en werkzaamheid van Neupogen zijn niet geëvalueerd bij gezonde donoren < 16 jaar of > 60 jaar.

Voorbijgaande trombocytopenie (trombocyten < $100 \times 10^9/l$) na toediening van filgrastim en leukaferese werd waargenomen bij 35% van de bestudeerde personen. Hierbij werden twee gevallen van trombocyten < $50 \times 10^9/l$ gerapporteerd; beide werden toegeschreven aan de leukaferese procedure.

Indien meer dan één leukaferese is vereist, dient bijzondere aandacht te worden geschonken aan donoren met trombocyten $< 100 \times 10^9/l$ voorafgaand aan de leukaferese; in het algemeen dient een aferese niet te worden uitgevoerd indien trombocyten $< 75 \times 10^9/l$.

De leukaferese dient niet te worden uitgevoerd bij donoren die worden behandeld met anticoagulantia of bij wie stollingsstoornissen bekend zijn.

De toediening van Neupogen dient te worden onderbroken of de dosering te worden verlaagd als het aantal leukocyten stijgt tot $> 70 \times 10^9/l$.

Donoren die G-CSFs voor PBPC-mobilisatie toegediend krijgen, dienen te worden gecontroleerd totdat hematologische parameters normaliseren.

Cytogenetische afwijkingen van voorbijgaande aard zijn waargenomen bij gezonde donoren na gebruik van G-CSF. De significantie van deze veranderingen was onbekend.

Follow-up van de veiligheid op lange termijn bij donoren is gaande. Niettemin kan het risico op het stimuleren van een maligne myeloïde kloon niet worden uitgesloten. Het is aanbevolen dat het aferese centrum de gegevens van de stamcel donoren systematisch bijhoudt gedurende tenminste 10 jaar om de monitoring van de veiligheid op lange termijn te kunnen garanderen.

Na toediening van granulocyt-kolonie stimulerende factoren (G-CSFs) aan gezonde donoren (en patiënten) zijn in het algemeen asymptomatische gevallen van miltvergroting vaak gemeld en is miltruptuur zeer zelden gemeld. Sommige gevallen van miltruptuur waren fataal. Daarom dient de grootte van de milt gecontroleerd te worden (b.v. door klinisch onderzoek, echo). De diagnose van miltruptuur dient te worden overwogen bij donoren en/of patiënten die pijn links boven in de buik of schouderpijn rapporteren.

Bij gezonde donoren werden tijdens post-marketing gebruik zeer zelden pulmonaire bijwerkingen (hemoptoe, longbloeding, longinfiltraten, dyspnoe en hypoxie) gerapporteerd. In geval van vermoedelijke of bevestigde pulmonaire bijwerkingen, dient beëindiging van behandeling met Neupogen te worden overwogen en gepaste medische zorg te worden gegeven.

Bijzondere voorzorgen bij ontvangers van allogene perifere bloedvoorlopercellen gemobiliseerd met Neupogen

Huidige gegevens tonen aan dat immunologische interacties tussen de allogene PBPC graft en de recipiënt kan samengaan met een verhoogd risico op acute en chronische Graft versus Host Disease (GvHD) in vergelijking met beenmergtransplantatie.

Bijzondere voorzorgen bij patiënten met ernstige chronische neutropenie (SCN)

Bloedcellaantallen

Trombocytenaantallen dienen nauwlettend te worden gecontroleerd, vooral tijdens de eerste paar weken van de behandeling met Neupogen. Intermitterende stopzetting of dosisverlaging van Neupogen dient te worden overwogen bij patiënten die een trombocytopenie ontwikkelen, d.w.z. trombocyten constant $< 100.000/mm^3$.

Andere veranderingen van het bloedbeeld komen voor, waaronder anemie en tijdelijke toename van myeloïde voorlopercellen, die een nauwgezette controle van het bloedbeeld vereisen.

Transformatie naar leukemie of myelodysplastisch syndroom

Bijzondere aandacht dient te worden besteed aan de diagnose van ernstige chronische neutropenie om deze te onderscheiden van andere hematopoëtische afwijkingen, zoals aplastische anemie, myelodysplasie en myeloïde leukemie. Een volledige controle van het bloedbeeld, inclusief differentiële en telling van trombocyten en een evaluatie van de beenmergmorfologie en karyotype dienen te worden uitgevoerd voorafgaand aan een behandeling.

Er was een lage frequentie (ongeveer 3%) van myelodysplastische syndromen (MDS) of leukemie in klinische studies bij patiënten met een ernstige chronische neutropenie behandeld met Neupogen. Dit werd alleen

waargenomen bij patiënten met congenitale neutropenie. MDS en leukemieën zijn van nature voorkomende complicaties van de ziekte en het verband met een behandeling met Neupogen is onzeker. Een subgroep van ongeveer 12% van de patiënten met normale cytogenetische evaluaties bij het begin van de behandeling vertoonden vervolgens bij herhaald routineonderzoek afwijkingen, inclusief monosomie 7. Indien patiënten met ernstige chronische neutropenie cytogenetische afwijkingen ontwikkelen, dienen de risico's en de voordelen van de voortzetting van Neupogen zorgvuldig te worden afgewogen; Neupogen dient te worden beëindigd indien MDS of leukemie optreedt. Momenteel is het onduidelijk of een langdurige behandeling van patiënten met ernstige chronische neutropenie deze patiënten predisponeert voor cytogenetische afwijkingen, MDS of transformatie naar leukemie. Aanbevolen wordt om morfologisch en cytogenetisch beenmergonderzoek bij patiënten uit te voeren met regelmatige tussenpozen (ongeveer iedere 12 maanden).

Overige bijzondere voorzorgen

Oorzaken van tijdelijke neutropenie, zoals virale infecties, dienen te worden uitgesloten.

Splenomegalie is een direct effect van een behandeling met Neupogen. Een palpabele miltvergroting werd gedocumenteerd bij eenendertig procent (31%) van de patiënten in studies. Volumetoename, röntgenologisch gemeten, trad op in een vroeg stadium van de behandeling met Neupogen en neigde naar een plateau. Dosisverlagingen bleken de progressie van miltvergroting te vertragen of te stoppen en bij 3% van de patiënten was een splenectomie noodzakelijk. De grootte van de milt dient regelmatig te worden geëvalueerd. Abdominale palpatie is voldoende om abnormale miltvergroting te detecteren.

Hematurie/proteïnurie kwamen voor bij een klein aantal patiënten. Regelmatige urinecontrole dient daarom plaats te vinden.

De veiligheid en werkzaamheid bij neonaten en bij patiënten met een autoimmuun-neutropenie zijn niet vastgesteld.

Bijzondere voorzorgen bij patiënten met een HIV infectie

Bloedcellaantallen

Het aantal neutrofielen (ANC) dient nauwlettend te worden gevolgd, vooral tijdens de eerste weken van de behandeling met Neupogen. Sommige patiënten reageren zeer snel en met een aanzienlijke toename van het aantal neutrofielen op de initiële dosis van Neupogen. Dagelijkse controle van het aantal neutrofielen gedurende de eerste 2 tot 3 dagen van de toediening van Neupogen wordt aanbevolen. Daarna wordt aanbevolen dat gedurende de eerste 2 weken de ANC minimaal twee keer per week wordt bepaald en vervolgens gedurende de onderhoudsbehandeling één keer per week of om de week. Tijdens de intermitterende toediening van 30 x 1.000.000 E (300 µg)/dag Neupogen kunnen er in de tijd grote schommelingen in de ANC optreden. Om de dalspiegel of ANC nadir van de patiënt te bepalen wordt aanbevolen onmiddellijk voorafgaand aan de geplande toediening van Neupogen bloedmonsters af te nemen.

Risico verbonden aan verhoogde doses myelosuppressieve medicatie

Behandeling met alleen Neupogen kan het optreden van trombocytopenie en anemie ten gevolge van myelosuppressieve medicatie niet verhinderen. Als gevolg van het feit dat door de behandeling met Neupogen de mogelijkheid bestaat om hogere doses of een groter aantal van deze medicijnen toe te dienen, kan de patiënt een hoger risico lopen op het optreden van trombocytopenie en anemie. Regelmatige controle van het bloedbeeld wordt aanbevolen (zie hierboven).

Infecties en maligniteiten die myelosuppressie veroorzaken

Neutropenie kan het gevolg zijn van beenmerginfiltratie door opportunistische infecties, zoals *Mycobacterium avium* complex, of door maligniteiten zoals lymfomen. Bij patiënten met beenmerginfiltratie door infectie of een maligniteit dient, naast de toediening van Neupogen ter behandeling van de neutropenie, een voor deze onderliggende conditie geschikte therapie te worden overwogen. De effecten van Neupogen op neutropenie door beenmerginfiltratie ten gevolge van een infectie of een maligniteit zijn niet goed vastgesteld.

Bijzondere voorzorgen bij patiënten met sikkelcelanemie

Bij gebruik van Neupogen bij patiënten met sikkelcelanemie werden, in sommige gevallen fatale, sikkelcelcrises gerapporteerd. Artsen dienen het gebruik van Neupogen bij patiënten met sikkelcelanemie met voorzichtigheid te overwegen, slechts na zorgvuldige afweging van de potentiële risico's en voordelen.

Alle patiënten

Neupogen bevat sorbitol (E420). Patiënten met zeldzaam voorkomend erfelijke fructose-intolerantie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Neupogen bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per 0,6 mg/ml of 0,96 mg/ml, wat betekent dat het in feite 'natriumvrij' is.

Om de traceerbaarheid van granulocyt-kolonie stimulerende factoren (G-CSFs) te verbeteren, dient de merknaam van de toegediende G-CSFs duidelijk geregistreerd te worden in het patiëntendossier.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De veiligheid en werkzaamheid van Neupogen wanneer toegediend op dezelfde dag als myelosuppressieve cytotoxische chemotherapie zijn niet definitief vastgesteld. Gezien de gevoeligheid van snel delende myeloïde cellen voor myelosuppressieve cytotoxische chemotherapie wordt het gebruik van Neupogen in de periode 24 uur voor tot 24 uur na de chemotherapie niet aangeraden. Voorlopige aanwijzingen bij een klein aantal patiënten, dat tegelijkertijd behandeld werd met Neupogen en 5-Fluorouracil, wijzen erop dat de ernst van de neutropenie kan toenemen.

Mogelijke interacties met andere hematopoëtische groeifactoren en cytokines zijn nog niet onderzocht in klinische studies.

Omdat lithium het vrijkomen van neutrofielen stimuleert, versterkt lithium vermoedelijk het effect van Neupogen. Hoewel deze interactie niet formeel is onderzocht, is er geen aanwijzing dat deze interactie schadelijk is.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

De veiligheid van Neupogen is niet vastgesteld bij zwangere vrouwen. Er zijn gegevens in de literatuur waar de transplacentale passage van filgrastim bij zwangere vrouwen is aangetoond. Er is geen bewijs uit studies met ratten en konijnen dat Neupogen teratogeen is. Een verhoogde incidentie van embryoverlies is waargenomen bij konijnen, maar er zijn geen misvormingen gezien. Bij zwangerschap dient het mogelijke risico voor de foetus van behandeling met Neupogen te worden afgewogen tegen het te verwachten therapeutisch voordeel.

Het is niet bekend of Neupogen bij de mens overgaat in de moedermelk. Neupogen wordt niet aanbevolen bij vrouwen die borstvoeding geven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Ervaring in klinische studies

Alle bijwerkingen zijn gegroepeerd volgens het MedDRA systeem/orgaan klasse (SOC). Binnen elke frequentie groep worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst. Evaluatie van de bijwerkingen is gebaseerd op de volgende frequentie groepen:

Zeer vaak:	≥1/10
Vaak:	≥1/100, <1/10
Soms:	≥1/1.000, <1/100
Zelden:	≥1/10.000, <1/1.000
Zeer zelden:	<1/10.000

Onbekend: kan niet worden ingeschat op basis van de beschikbare data

Bij patiënten met kanker

In klinische studies waren de meest voorkomende bijwerkingen toe te schrijven aan Neupogen bij de aanbevolen dosis milde of matige spier- en skeletpijn, optredend bij 10%, en ernstige spier- en skeletpijn bij 3% van de patiënten. Spier- en skeletpijn wordt in het algemeen onderdrukt met de gebruikelijke analgetica. Minder vaak voorkomende bijwerkingen zijn mictie-afwijkingen voornamelijk milde tot matige dysurie.

In gerandomiseerde, placebo gecontroleerde klinische studies veroorzaakte Neupogen geen verhoging van de incidentie van met cytotoxische chemotherapie gepaard gaande bijwerkingen. Bijwerkingen die in gelijke frequentie optraden bij patiënten die werden behandeld met Neupogen/chemotherapie en placebo/chemotherapie waren onder meer misselijkheid en braken, alopecia, diarree, vermoeidheid, anorexie, mucosale ontsteking, hoofdpijn, hoesten, exantheem, pijn op de borst, asthenie, pharyngolaryngeale pijn, obstipatie en pijn.

Reversibele dosisafhankelijke en in het algemeen milde of matige stijgingen van lactaat dehydrogenase, alkalische fosfatase, urinezuur en gamma-glutamyltransferase traden op bij gebruik van Neupogen bij respectievelijk ongeveer 50%, 35%, 25% en 10% van de patiënten bij aanbevolen doses.

Tijdelijke verlaging van de bloeddruk, waarvoor geen klinische behandeling nodig was, werd in enkele gevallen gemeld.

Gevallen van “Graft versus Host Disease” en met dodelijke afloop zijn gerapporteerd bij patiënten die G-CSF ontvingen na allogene beenmergtransplantatie (zie rubriek 5.1).

Vasculaire aandoeningen, inclusief veno-occlusieve ziekte en verstoringen van de vochtbalans, zijn incidenteel gemeld bij patiënten die hoge dosis chemotherapie ondergingen gevolgd door autologe beenmergtransplantatie. Het oorzakelijke verband met Neupogen werd niet vastgesteld.

Systeem orgaan/klasse	Frequentie	Bijwerking
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Verhoogd alkalische fosfatase in het bloed Verhoogd lactaat dehydrogenase in het bloed Verhoogd urinezuur in het bloed
	Vaak	Anorexie
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn
Bloedvataandoeningen	Zelden	Angiopathie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Hoest Pharyngolaryngeale pijn
	Zeer zelden	Longinfiltraten
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Misselijkheid Braken
	Vaak	Obstipatie Diarree
Lever- en galaandoeningen	Zeer vaak	Verhoogd gamma-glutamyl transferase
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Alopecia Exantheem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	Spier- en skeletpijn
Nier- en urinewegaandoeningen	Zeer zelden	Mictie afwijkingen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Vermoeidheid Asthenie Mucosale ontsteking Borstpijn
	Soms	Pijn

Bij PBPC mobilisatie bij gezonde donoren

De meest frequent gerapporteerde bijwerking was lichte tot matige voorbijgaande spier- en skeletpijn. Leukocytose ($WBC > 50 \times 10^9/l$) werd waargenomen bij 41% van de donoren en een voorbijgaande trombocytopenie (trombocyten $< 100 \times 10^9/l$) na toediening van filgrastim en leukaferese werd waargenomen bij 35% van de donoren.

Voorbijgaande, lichte stijgingen van alkalische fosfatase, lactaat dehydrogenase, aspartaat-aminotransferase en urinezuur werden gerapporteerd bij gezonde donoren die filgrastim kregen; deze hadden geen klinische gevolgen.

Een verergering van artritis symptomen werd zeer zelden waargenomen.

Hoofdpijnen, die toegeschreven werden aan filgrastim, werden gerapporteerd in studies bij PBPC donoren.

Na toediening van granulocyt-kolonie stimulerende factoren (G-CSFs) aan gezonde donoren en patiënten zijn, in het algemeen asymptomatische gevallen van miltvergroting vaak gemeld en is miltruptuur zeer zelden gemeld (zie rubriek 4.4).

Systeem orgaan/klasse	Frequentie	Bijwerking
Bloed- en lymfestelsel aandoeningen	Zeer vaak	Leukocytose Trombocytopenie
	Soms	Miltafwijkingen
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Verhoogd alkalische fosfatase in het bloed Verhoogd lactaat dehydrogenase in het bloed
	Soms	Verhoogd aspartaat-aminotransferase Hyperuricemie
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
Skeletspierstelsel- en bindweefsel aandoeningen	Zeer vaak	Spier- en skeletpijn
	Soms	Exacerbatie reumatoïde artritis

Bij patiënten met ernstige chronische neutropenie (SCN)

Bijwerkingen gerelateerd aan Neupogen behandeling bij SCN patiënten werden gerapporteerd en voor enkele neigde de frequentie over tijd af te nemen.

De meest frequent voorkomende klinische bijwerkingen toe te schrijven aan Neupogen waren botpijn en algehele spier- en skeletpijn.

Andere bijwerkingen die zijn waargenomen omvatten splenomegalie, die in een minderheid van de gevallen progressief van aard kan zijn, en trombocytopenie. Hoofdpijn en diarree werden gerapporteerd kort na de start van de behandeling met Neupogen bij minder dan 10% van de patiënten. Anemie en epistaxis werden met eenzelfde incidentie gerapporteerd.

Voorbijgaande stijgingen zonder klinische symptomen werden geobserveerd in serumurinezuur, lactaatdehydrogenase en alkalische fosfatase. Voorbijgaande matige dalingen in de niet-nuchtere bloedglucosewaarden zijn waargenomen.

Bijwerkingen die mogelijk verband houden met Neupogen behandeling en optreden bij $< 2\%$ van SCN patiënten waren reactie rond de injectieplaats, hoofdpijn, hepatomegalie, artralgie, alopecia, osteoporose en rash.

Tijdens langdurig gebruik werd bij 2% van de SCN patiënten cutane vasculitis gerapporteerd. Er waren zeer weinig gevallen van proteïnurie/hematurie.

Systeem orgaan/klasse	Frequentie	Bijwerking
Bloed- en lymfestelsel aandoeningen	Zeer vaak	Anemie Splenomegalie
	Vaak	Trombocytopenie
	Soms	Miltafwijkingen

Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Verhoogd alkalische fosfatase in het bloed Verhoogd lactaat dehydrogenase in het bloed Verlaagd glucose in het bloed Hyperuricemie
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer vaak	Epistaxis
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Diarree
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Hepatomegalie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Alopecia Cutane vasculitis Exantheem
Skeletspierweefsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak	Spier- en skeletpijn
	Vaak	Osteoporose
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	Hematurie Proteïnurie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Pijn rond de injectieplaats

Bij patiënten met HIV

In klinische studies waren de enige bijwerkingen, die consistent toe te schrijven waren aan de toediening van Neupogen, musculoskeletale pijn voornamelijk milde tot matige bot- en spierpijn. De incidentie van deze bijwerkingen was gelijk aan deze gerapporteerd bij patiënten met kanker.

Splenomegalie werd gerapporteerd als zijnde gerelateerd aan de behandeling met Neupogen bij < 3% van de patiënten. In alle gevallen bleek dit tijdens lichamelijk onderzoek mild tot matig te zijn en het klinische verloop was goedaardig; bij geen enkele patiënt werd de diagnose overmatige miltfunctie vastgesteld en geen enkele patiënt onderging een splenectomie. Aangezien splenomegalie vaak voorkomt bij patiënten met een HIV infectie en in variërende mate aanwezig is bij de meeste AIDS patiënten is de relatie met de behandeling met Neupogen onduidelijk.

Systeem orgaan/klasse	Frequentie	Bijwerking
Bloed- en lymfestelsel aandoeningen	Vaak	Miltafwijkingen
Skeletspierweefsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak	Spier- en skeletpijn

Ervaringen in post-marketing gebruik

Patiënten met kanker

Cutane vasculitis is gerapporteerd bij patiënten behandeld met Neupogen. Het mechanisme van vasculitis bij patiënten die met Neupogen werden behandeld is onbekend.

Gevallen van Sweet's syndroom (acute febriële dermatose) zijn gerapporteerd.

Exacerbatie van reumatoïde artritis is in individuele gevallen waargenomen.

Pulmonaire bijwerkingen waaronder interstitiële pneumonie, pulmonaal oedeem en longinfiltraten zijn gerapporteerd. In sommige gevallen resulteerde dit in respiratoir falen of Acute Respiratory Distress Syndroom (ARDS) dat fataal kan zijn (zie rubriek 4.4).

Bij patiënten met kanker zijn overgevoeligheid-achtige reacties waaronder anafylaxie, exantheem, urticaria, angio-oedeem, dyspneu en hypotensie bij initiële of daaropvolgende toediening gerapporteerd in de post-marketing setting. Over het algemeen is dit vaker na i.v. toediening gerapporteerd. In sommige gevallen keerden

de symptomen terug bij rechallenge, wat een causale relatie suggereert. Neupogen dient permanent gestaakt te worden bij patiënten die een ernstige allergische reactie hebben.

Geïsoleerde gevallen van sikkelcelcrises zijn gerapporteerd bij patiënten met sikkelcelanemie (zie rubriek 4.4).

Pseudojicht is gerapporteerd bij patiënten met kanker behandeld met filgrastim.

Gezonde donoren

Bij gezonde donoren is anafylaxie gerapporteerd tijdens post-marketing gebruik.

Bij gezonde donoren zijn pulmonaire bijwerkingen (hemoptoë, longbloeding, longinfiltraten, dyspneu en hypoxie) gerapporteerd bij post-marketing gebruik (zie rubriek 4.4).

4.9 Overdosering

De effecten van Neupogen overdosering zijn niet vastgesteld. Staken van Neupogen behandeling resulteert gewoonlijk in een 50% daling van circulerende neutrofielen binnen 1 à 2 dagen, die binnen 1 tot 7 dagen tot normale waarden terugkeren.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: cytokinen, ATC Code: L03AA02

Humaan G-CSF is een glycolproteïne dat de productie en afgifte van functionele neutrofielen door het beenmerg reguleert. Neupogen, bevattend r-metHuG-CSF (filgrastim), veroorzaakt binnen vierentwintig uur een duidelijke toename van het aantal neutrofielen in het perifere bloed met minimale stijgingen van monocyten. Bij sommige patiënten met een ernstige chronische neutropenie kan filgrastim ook een geringe stijging veroorzaken van het aantal circulerende eosinofielen en basofielen ten opzichte van de uitgangswaarde; sommige van deze patiënten hebben mogelijk reeds een eosinofilie of basofilie alvorens met de behandeling werd gestart. Bij de aanbevolen doses is de toename van het aantal neutrofielen dosisafhankelijk. Neutrofielen die onder invloed van filgrastim zijn geproduceerd vertonen een normale of verbeterde functie, zoals aangetoond met behulp van chemotactische en fagocytische functietesten. Na het beëindigen van de behandeling met filgrastim daalt het aantal circulerende neutrofielen binnen 1 à 2 dagen met 50% en is binnen 1 tot 7 dagen weer op een normaal niveau.

Het gebruik van filgrastim bij patiënten die een cytotoxische chemotherapie hebben ondergaan leidt tot significante verminderingen van de incidentie, de ernst en de duur van neutropenie en febrile neutropenie. Behandeling met filgrastim vermindert significant de duur van febrile neutropenie, gebruik van antibiotica en hospitalisatie na inductie chemotherapie voor acute myeloïde leukemie of myelo-ablatieve therapie gevolgd door beenmergtransplantatie. De incidentie van koorts en gedocumenteerde infecties werden in geen van beide situaties verminderd. De duur van koorts was niet verminderd in patiënten die een myelo-ablatieve therapie gevolgd door beenmergtransplantatie ondergingen.

Door het gebruik van filgrastim, ofwel alleen ofwel na chemotherapie, worden hematopoëtische voorlopercellen naar het perifere bloed gemobiliseerd. Deze autologe perifere bloedvoorlopercellen (PBPCs) kunnen worden geoogst en na een behandeling met hoge dosis chemotherapie worden gereïnfundeerd, in plaats van of als aanvulling op beenmergtransplantatie. Door infusie van PBPC herstelt de bloedcelvorming zich sneller waardoor de duur van het risico op bloedingcomplicaties en de noodzaak van trombocytentransfusies wordt verminderd.

Ontvangers van met Neupogen gemobiliseerde allogene perifere bloedvoorlopercellen hebben een significant sneller hematologisch herstel, leidend tot een significant kortere periode tot niet-ondersteunt trombocytenherstel in vergelijking met allogene beenmergtransplantaties.

Eén retrospectief Europees onderzoek dat het gebruik van G-CSF na allogene beenmergtransplantatie evalueerde bij patiënten met acute leukemie suggereert een verhoogd risico op GvHD, op behandelingsgerelateerde mortaliteit en op mortaliteit wanneer G-CSF werd toegediend. In een separaat retrospectief internationaal onderzoek bij patiënten met acute en chronische myeloïde leukemie, werd geen effect op het risico op GvHD, op

behandelingsgerelateerde mortaliteit en mortaliteit gezien. Een meta-analyse van allogene transplantatie-onderzoeken, met inbegrip van de resultaten van 9 prospectieve gerandomiseerde onderzoeken, 8 retrospectieve onderzoeken en 1 case-gecontroleerd onderzoek, werd geen effect waargenomen op het risico op acute GvHD, chronische GvHD of vroege, aan de behandeling gerelateerde, mortaliteit.

Relatief Risico (95% CI) op GvHD en aan de behandeling gerelateerde mortaliteit na behandeling met G-CSF na beenmergtransplantatie

Publicatie	Onderzoeks periode	N	Acute Graad II-IV GvHD	Chronische GvHD	TRM
Meta-Analysis (2003)	1986-2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Europees Retrospectief Onderzoek (2004)	1992-2002 ^b	1789	1,33 (1,0; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Internationaal Retrospectief Onderzoek (2006)	1995-2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^aAnalyse omvat onderzoek met beenmergtransplantatie gedurende deze periode; enkele onderzoeken gebruikten GM-CSF

^bAnalyse omvat patiënten die beenmergtransplantatie ondergingen gedurende deze periode

Gebruik van filgrastim voor de mobilisatie van perifere bloedvoorlopercellen bij gezonde donoren voorafgaand aan allogene perifere bloedvoorloperceltransplantatie

Bij gezonde donoren is het mogelijk om met een subcutane toediening van een dosis van 10 µg/kg/dag gedurende 4 tot 5 opeenvolgende dagen, bij de meerderheid van de donoren, na twee leukaferesen $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ cellen/kg lichaamsgewicht van de ontvanger te verkrijgen.

Het gebruik van filgrastim bij patiënten, kinderen of volwassenen, met ernstige chronische neutropenie (ernstige congenitale, cyclische en idiopathische neutropenie) induceert een aanhoudende toename van het absolute aantal neutrofielen in het perifere bloed en een daling van infecties en hiermee samenhangende gebeurtenissen.

Gebruik van filgrastim bij HIV-geïnfecteerde patiënten handhaaft een normaal aantal neutrofielen wat geplande dosering van antivirale en/of andere myelosuppressieve medicatie mogelijk maakt. Er is geen bewijs dat de HIV replicatie toeneemt in HIV-geïnfecteerde patiënten die worden behandeld met filgrastim.

Zoals bij andere bloedgroeifactoren zijn bij G-CSF *in vitro* stimulerende eigenschappen voor humane endotheelcellen gezien.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Het is aangetoond dat de klaring van filgrastim zowel na subcutane als na intraveneuze toediening volgens eerste orde farmacokinetiek verloopt. De serum eliminatiehalfwaardetijd van filgrastim is ongeveer 3,5 uur met een klaringssnelheid van ongeveer 0,6 ml/min/kg. Continue infusie van Neupogen gedurende een periode van maximaal 28 dagen bij patiënten die herstellende waren van een autologe beenmergtransplantatie gaf geen aanwijzingen voor geneesmiddelcumulatie en de eliminatiehalfwaardetijden waren vergelijkbaar. Er is een positieve lineaire correlatie tussen de dosis en de serumconcentratie van filgrastim zowel na intraveneuze als na subcutane toediening. Na subcutane toediening van de aanbevolen doses werden gedurende 8 tot 16 uur serumconcentraties gemeten van meer dan 10 ng/ml. Het verdelingsvolume in het bloed is ongeveer 150 ml/kg.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn voor de voorschrijver geen relevante preklinische gegevens die iets toevoegen aan de gegevens die reeds in andere delen van deze Samenvatting van de Productkenmerken staan.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumacetaat*

Sorbitol (E420)

Polysorbaat 80

Water voor injecties

* Natriumacetaat wordt gevormd door titratie van ijsazijn met natriumhydroxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Neupogen mag niet worden verdund met zoutoplossingen.

Verdund filgrastim kan worden geadsorbeerd aan glas en plastic materialen.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn onder rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden.

Chemische en fysische stabiliteit van de gebruiksklare verdunde oplossing voor infusie werd aangetoond gedurende 24 uur bij 2 °C tot 8 °C. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt zijn de bewaartijden en condities van de gebruiksklare verdunde oplossing, voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en deze zijn normaal niet langer dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C –8 °C).

Voor de bewaarcondities van het verdunde geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

Accidentele blootstelling aan temperaturen beneden het vriespunt heeft geen negatief effect op de stabiliteit van Neupogen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De verpakking bevat één of vijf voorgevulde spuitjes á 0,5 ml Neupogen oplossing voor injectie.

De voorgevulde spuitjes zijn gemaakt van kleurloos Type I glas met ingegoten naald. De naaldbeschermers van de voorgevulde spuitjes bevatten droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex). Zie rubriek 4.4.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Indien nodig kan Neupogen in 5% glucose worden verdund.

Verdunning tot een eindconcentratie van minder dan 0,2 x 1.000.000 E (2 µg) per ml wordt nimmer aanbevolen.

De oplossing dient voor gebruik visueel te worden geïnspecteerd. Alleen heldere oplossing zonder deeltjes dient te worden gebruikt.

Voor patiënten die worden behandeld met filgrastim dat is verdund tot een concentratie lager dan 1,5 x 1.000.000 E (15 µg) per ml dient humaan serum albumine (HSA) te worden toegevoegd tot een eindconcentratie van 2 mg/ml.

Voorbeeld: In een uiteindelijk injectievolume van 20 ml dient, bij een totale dosis van filgrastim van minder dan 30 x 1.000.000 E (300 µg) 0,2 ml 20% humaan albumine oplossing Ph.Eur. te worden toegevoegd.

Neupogen bevat geen conserveermiddel. Gelet op het mogelijke risico van microbiële contaminatie zijn Neupogen voorgevulde spuiten alleen bestemd voor eenmalig gebruik.

Indien verdund in 5% glucose oplossing, is Neupogen verenigbaar met glas en een verscheidenheid aan plastics waaronder PVC, polyolefin (een co-polymeer van polypropyleen en polyethyleen) en polypropyleen.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK BREDA

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 26386 en 26387

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 juli 2001

Datum hernieuwing van de vergunning: 20 april 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

De laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 2, 4.2, 4.4, 4.8, 6.1: 24 september 2010.

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (www.cbg-meb.nl).