

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

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 (30 x 10⁶ E/0,5 ml)/300 microgram (µg) filgrastim in 0,5 ml (0,6 mg = 1 ml).

Neupogen Singleject 48: Elke voorgevulde spuit bevat 48 miljoen eenheden (48 x 10⁶ E/0,5 ml)/480 microgram (µg) filgrastim in 0,5 ml (0,96 mg = 1 ml).

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

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke ml oplossing bevat 0,0015 tot 0,0023 mmol of 0,035 tot 0,052 mg natrium en 50 mg sorbitol (E420).

Voor de 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 febriele 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 absoluut aantal neutrofielen (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

De behandeling met Neupogen mag alleen worden gegeven in samenwerking met een oncologisch centrum dat ervaring heeft met G-CSF behandeling en hematologie en dat over de noodzakelijke diagnostische faciliteiten beschikt. De mobilisatie en aferese procedures dienen te worden uitgevoerd in samenwerking met een oncologisch-hematologisch centrum met voldoende ervaring op dit gebied en waar de monitoring van hematopoëtische voorlopercellen correct kan worden uitgevoerd.

Gangbare cytotoxische chemotherapie

Dosering

De aanbevolen dosis Neupogen is $0,5 \times 10^6$ E ($5 \mu\text{g}$)/kg/dag. De eerste dosis Neupogen dient ten minste 24 uur na de cytotoxische chemotherapie te worden toegediend. In gerandomiseerde klinische onderzoeken 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.

Wijze van toediening

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.

Patiënten behandeld met myelo-ablatieve therapie gevolgd door beenmergtransplantatie

Dosering

De aanbevolen aanvangsdosis van Neupogen is $1,0 \times 10^6$ E ($10 \mu\text{g}$)/kg/dag. De eerste dosis Neupogen zou ten minste 24 uur na de cytotoxische chemotherapie moeten worden toegediend en ten minste 24 uur na de beenmerginfusie.

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

| Aantal neutrofielen | Neupogen dosisaanpassing |
|---|---|
| $> 1,0 \times 10^9/l$ gedurende 3 opeenvolgende dagen | Reduceer tot $0,5 \times 10^6 E (5 \mu g)/kg/dag$ |
| Vervolgens, indien ANC $> 1,0 \times 10^9/l$ blijft gedurende 3 daarop volgende dagen | Onderbreek Neupogen |
| Indien ANC daalt tot $< 1,0 \times 10^9/l$ gedurende de behandelingsperiode dient de dosis Neupogen weer verhoogd te worden volgens de stappen hierboven. | |

ANC = Absolute Neutrophil Count (absoluut aantal neutrofielen)

Wijze van toediening

Neupogen mag gegeven worden als een intraveneuze infusie gedurende 30 minuten of 24 uur of 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).

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

Dosering

De aanbevolen dosis van Neupogen alleen voor PBPC-mobilisatie is $1,0 \times 10^6 E (10 \mu g)/kg/dag$ gedurende 5 tot 7 opeenvolgende dagen. 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 $0,5 \times 10^6 E (5 \mu g)/kg/dag$ te beginnen op de eerste dag na het beëindigen van de chemotherapie totdat het verwachte neutrofiel nadir is gepasseerd en het aantal neutrofielen de normaalwaarde heeft bereikt. Leukaferese dient te worden uitgevoerd in de periode dat de ANC stijgt van $< 0,5 \times 10^9/l$ tot $> 5,0 \times 10^9/l$. Voor patiënten die geen uitgebreide chemotherapie hebben gekregen, is één leukaferese vaak voldoende. Onder andere omstandigheden worden extra leukafereses aanbevolen.

Wijze van toediening

Neupogen alleen voor PBPC-mobilisatie:

Neupogen mag gegeven worden 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).

Neupogen voor PBPC-mobilisatie na myelosuppressieve chemotherapie:

Neupogen dient door middel van een subcutane injectie toegediend te worden.

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

Dosering

Voor PBPC-mobilisatie bij gezonde donoren dient Neupogen te worden toegediend in een dosis van $1 \times 10^6 E/0,5 ml (10 \mu g)/kg/dag$ 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 $4 \times 10^6 CD34^+$ cellen/kg lichaamsgewicht van de ontvanger te verkrijgen.

Wijze van toediening

Neupogen dient door middel van een subcutane injectie toegediend te worden.

Patiënten met ernstige chronische neutropenie (SCN)

Dosering

Congenitale neutropenie: de aanbevolen aanvangsdosis is $1,2 \times 10^6$ E (12 µg)/kg/dag, als enkelvoudige dosis of verdeeld over de dag.

Idiopathische of cyclische neutropenie: de aanbevolen aanvangsdosis is $0,5 \times 10^6$ E (5 µg)/kg/dag, als enkelvoudige dosis of verdeeld 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 $10 \times 10^9/l$ te handhaven. Een snellere dosisverhoging kan worden overwogen bij patiënten met ernstige infecties. In klinische onderzoeken 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.

Wijze van toediening

Congenitale, idiopathische of cyclische neutropenie: Neupogen dient door middel van een subcutane injectie toegediend te worden

Patiënten met een HIV-infectie

Dosering

Ter correctie van neutropenie:

De aanbevolen aanvangsdosis van Neupogen is $0,1 \times 10^6$ E (1 µg)/kg/dag met titratie tot een maximum van $0,4 \times 10^6$ E (4 µg)/kg/dag totdat een normaal aantal neutrofielen is bereikt en kan worden gehandhaafd ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). In klinische onderzoeken 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 $1,0 \times 10^6$ 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 30×10^6 E (300 µg)/dag om de dag. Verdere dosisaanpassingen om het aantal neutrofielen $> 2,0 \times 10^9/l$ te handhaven kunnen noodzakelijk zijn op basis van de ANC van de patiënt. In klinische onderzoeken was toediening van 30×10^6 E (300 µg)/dag gedurende 1 tot 7 dagen per week noodzakelijk om het aantal neutrofielen $> 2,0 \times 10^9/l$ te handhaven, met een mediane frequentie van 3 keer per week. Langdurig gebruik kan noodzakelijk zijn om een $ANC > 2,0 \times 10^9/l$ te handhaven.

Wijze van toediening

Ter correctie van neutropenie of handhaving van een normaal aantal neutrofielen: Neupogen dient door middel van een subcutane injectie toegediend te worden.

Ouderen

In klinische onderzoeken 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.

Patiënten met een verminderde nierfunctie

Uit onderzoeken 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 onderzoeken 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.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen voor alle indicaties

Overgevoeligheid

Overgevoeligheid, inclusief anafylactische reacties, opgetreden tijdens een eerste of volgende behandeling, zijn gerapporteerd bij patiënten die behandeld zijn met Neupogen. Staak behandeling met Neupogen permanent bij patiënten met klinisch significante overgevoeligheid. Dien Neupogen niet toe aan patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor pegfilgrastim of filgrastim.

Pulmonale effecten

Na toediening van G-CSF zijn nadelige pulmonale effecten, in het bijzonder interstitiële longziekte, 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 Syndrome' (ARDS). De toediening van Neupogen dient te worden gestaakt en een passende behandeling dient te worden gegeven.

Glomerulonefritis

Glomerulonefritis is gerapporteerd bij patiënten die filgrastim en pegfilgrastim kregen toegediend. In het algemeen verdwenen gevallen van glomerulonefritis na verlaging van de dosis of stopzetting van de behandeling met filgrastim en pegfilgrastim. Periodiek urineonderzoek wordt aanbevolen.

Capillaire-lek-syndroom

Het capillaire-lek-syndroom, dat levensbedreigend kan zijn als behandeling wordt uitgesteld, is gerapporteerd na toediening van een granulocyt-kolonie stimulerende factor en wordt gekenmerkt door hypotensie, hypoalbuminemie, oedeem en bloedindikking. Patiënten die symptomen van het capillaire-lek-syndroom ontwikkelen, dienen nauwgezet gevolgd te worden en standaard symptomatische behandeling te ontvangen, wat een behoefte aan intensieve zorg zou kunnen betekenen (zie rubriek 4.8).

Splenomegalie en miltruptuur

Algemeen asymptomatische gevallen van splenomegalie en gevallen van miltruptuur zijn gemeld na toediening van Neupogen aan patiënten en gezonde donoren. Sommige gevallen van miltruptuur waren fataal. Daarom dient de grootte van de milt nauwgezet 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. Dosisverlagingen van Neupogen bleken de progressie van miltvergroting te vertragen of te stoppen bij patiënten met ernstige chronische neutropenie en bij 3% van de patiënten was een splenectomie noodzakelijk.

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.

Myelodysplastisch syndroom of chronische myeloïde leukemie

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.

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.

Trombocytopenie

Trombocytopenie is gemeld bij patiënten die Neupogen gebruiken. Trombocytenaantallen dienen nauwlettend te worden gecontroleerd, vooral tijdens de eerste paar weken van de behandeling met Neupogen. Tijdelijke stopzetting of dosisverlaging van Neupogen dient te worden overwogen bij patiënten met ernstige chronische neutropenie die een trombocytopenie ontwikkelen (trombocytenaantallen $< 100 \times 10^9/l$).

Leukocytose

Leukocyten aantallen van $100 \times 10^9/l$ of meer zijn waargenomen bij minder dan 5% van de kankerpatiënten die doses van Neupogen kregen van meer dan $0,3 \times 10^6$ 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. Wanneer 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.

Immunogeniciteit

Zoals bij alle therapeutische eiwitten, is er een mogelijkheid tot immunogeniciteit. De mate van ontwikkeling van antilichamen tegen filgrastim is over het algemeen laag. Bindende antilichamen treden op, zoals verwacht, met alle biologicals, maar zijn op dit moment niet geassocieerd met een neutraliserende werking.

Aortitis

Na toediening van G-CSF bij gezonde proefpersonen en bij kankerpatiënten is aortitis gemeld. De symptomen die optraden omvatten koorts, buikpijn, malaise, rugpijn en verhoogde ontstekingsmarkers (bijv. C-reactief proteïne en wittebloedceltelling). In de meeste gevallen werd aortitis door middel van een CT-scan vastgesteld en doorgaans verdween het nadat G-CSF was stopgezet. Zie ook rubriek 4.8.

Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen geassocieerd met co-morbiditeiten

Bijzondere voorzorgen bij dragers van het sikkelcelgen en patiënten met sikkelcelanemie

Bij gebruik van Neupogen bij dragers van het sikkelcelgen en patiënten met sikkelcelanemie werden, in sommige gevallen fatale, sikkelcelcrises gerapporteerd. Artsen dienen het voorschrijven van Neupogen bij dragers van het sikkelcelgen en patiënten met sikkelcelanemie met voorzichtigheid te overwegen.

Osteoporosis

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

Bijzondere voorzorgen bij patiënten met kanker

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

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/productinformatie van de desbetreffende chemotherapeutica).

Effect van chemotherapie op erythrocyten en trombocyten

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).

Bloedvataandoeningen, inclusief veno-occlusieve ziekte en verstoringen van de vochtbalans, zijn incidenteel gemeld bij patiënten die hoge dosis chemotherapie ondergingen gevolgd door transplantatie.

Gevallen van ‘*Graft versus Host Disease*’ (GvHD) en gevallen met dodelijke afloop zijn gerapporteerd bij patiënten die G-CSF ontvingen na allogene beenmergtransplantatie (zie rubriek 4.8 en 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 trombocytetherstel 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, geogst 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.

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. Niettemin kan het risico op het stimuleren van een maligne myeloïde kloon niet worden uitgesloten. Het is aanbevolen dat het

aferesecentrum de gegevens van de stamceldonoren systematisch bijhoudt gedurende ten minste 10 jaar om de monitoring van de veiligheid op lange termijn te kunnen garanderen.

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)

Neupogen dient niet te worden toegediend aan patiënten met ernstige congenitale neutropenie met leukemie of aanwijzingen hiervoor.

Bloedcellaantallen

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 onderzoeken 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. 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.

Hematurie kwam vaak voor en proteïnurie kwam 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 30×10^6 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.

Alle patiënten

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

Neupogen bevat sorbitol (E420). Dit geneesmiddel mag niet worden toegediend aan patiënten met erfelijke fructose-intolerantie, tenzij strikt noodzakelijk.

Bij zuigelingen en jonge kinderen (jonger dan 2 jaar) kan erfelijke fructose-intolerantie nog niet zijn gediagnosticeerd. Intraveneus toegediende geneesmiddelen (die fructose bevatten) kunnen levensbedreigend zijn en zijn bij deze patiëntgroep gecontra-indiceerd, tenzij er sprake is van een dwingende klinische noodzaak en er geen alternatieven beschikbaar zijn.

Er moet bij iedere patiënt een uitgebreide anamnese met betrekking tot symptomen van erfelijke fructose-intolerantie worden afgenomen voordat dit geneesmiddel wordt toegediend.

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 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 onderzoeken.

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 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van filgrastim in zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken. Een verhoogde incidentie van embryooverlies is waargenomen in konijnen bij hoge veelvoud van de klinische blootstelling en in aanwezigheid van maternale toxiciteit (zie rubriek 5.3). Er zijn gegevens in de literatuur waar de transplacentale passage van filgrastim bij zwangere vrouwen is aangetoond.

Neupogen wordt niet aangeraden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van filgrastim/metaboliëten in de moedermelk. Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of behandeling met Neupogen moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Filgrastim had geen effect op de voortplantingsprestaties of vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten (zie rubriek 5.3).

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

Neupogen kan een lichte invloed hebben op uw vermogen om een voertuig te besturen of machines te bedienen. Duizeligheid kan optreden na toediening van Neupogen (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De ernstige bijwerkingen die het meest kunnen optreden tijdens de behandeling met Neupogen omvatten anafylactische reactie, ernstige pulmonale bijwerkingen (inclusief interstitiële pneumonie en 'Acute Respiratory Distress Syndrome' (ARDS)), capillaire-lek-syndroom, ernstige splenomegalie/miltruptideur, transformatie naar myelodysplastisch syndroom of leukemie bij patiënten met ernstige chronische neutropenie (SCN), 'Graft versus Host Disease' (GvHD) bij patiënten die een allogene beenmergtransfer of perifere bloedvoorloperceltransplantatie kregen en sikkelcelcrisis bij patiënten met sikkelcelanemie.

Bijwerkingen die het vaakst gemeld werden zijn koorts, skeletspierstelselpijn (inclusief botpijn, rugpijn, artralgie, myalgie, pijn in de extremiteiten, skeletspierstelselpijn, skeletspierstelselpijn op de borst, nekpijn), anemie, braken en misselijkheid. In klinische onderzoeken bij patiënten met kanker skeletspierstelselpijn, die mild of matig was bij 10% van de patiënten en ernstig bij 3% van de patiënten.

b. Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

De gegevens in onderstaande tabel beschrijven bijwerkingen gerapporteerd in klinische onderzoeken en spontaan gerapporteerde bijwerkingen. Binnen elke frequentiegroep staan de bijwerkingen in volgorde van afnemende ernst.

| MedDRA-systeem/orgaan-klasse | Bijwerkingen | | | | |
|--|---|---|--|---|------------------------------|
| | Zeer vaak ($\geq 1/10$) | Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) | Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) | Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) | Zeer zelden ($< 1/10.000$) |
| Infecties en infestaties | | Sepsis Bronchitis Infectie van de bovenste luchtwegen Urineweginfectie | | | |
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | Trombocytopenie Anemie ^e | Splenomegalie ^a Verlaagd hemoglobine ^e | Leukocytose ^a | Miltruptuur ^a Sikkelcelanemie met crisis | |
| Immuunsysteemaandoeningen | | | Overgevoeligheid Geneesmiddel-overgevoeligheid ^a 'Graft versus Host Disease' ^b | Anafylactische reactie | |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | | Verminderde eetlust ^e Verhoogd lactaatdehydrogenase in het bloed | Hyperuricemie Verhoogd urinezuur in het bloed | Verlaagd glucose in het bloed Pseudogicht ^a (Chondrocalcinosis pyrofosfaat) Verstoringen van de vochtbalans | |
| Psychiatrische stoornissen | | Insomnia | | | |
| Zenuwstelselaandoeningen | Hoofdpijn ^a | Duizeligheid Hypo-esthesie Paresthesie | | | |
| Bloedvataandoeningen | | Hypertensie Hypotensie | Veno-occlusieve ziekte ^d | Capillaire-lek-syndroom ^a Aortitis | |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | | Hemoptoë Dyspneu Hoesten ^a Oropharyngeale pijn ^{a, e} Epistaxis | ARDS ('Acute Respiratory Distress Syndrome') ^a Respiratoir falen ^a Longoedeem ^a Longbloeding Interstitiële longziekte ^a Longinfiltraten ^a Hypoxie | | |
| Maagdarmstelselaandoeningen | Diarree ^{a, e} Braken ^{a, e} Misselijkheid ^a | Orale pijn Obstipatie ^e | | | |
| Lever- en gal-aandoeningen | | Hepatomegalie Verhoogd alkalische fosfatase in het bloed | Verhoogd aspartaat-aminotransferase Verhoogd gamma-glutamyltransferase | | |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Alopecia ^a | Uitslag ^a Erytheem | Maculeuze en papuleuze uitslag | Cutane vasculitis ^a Sweet syndroom (acute febrile neutrofiële dermatose) | |
| Skeletspier-stelsel- en bindweefsel-aandoeningen | Skeletspierstelsel-pijn ^c | Spierspasmen | Osteoporosis | Verminderde botdichtheid Exacerbatie reumatoïde artritis | |

| MedDRA-systeem/orgaan-klasse | Bijwerkingen | | | | |
|--|---|---|-------------------------------------|--|------------------------------|
| | Zeer vaak ($\geq 1/10$) | Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) | Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) | Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) | Zeer zelden ($< 1/10.000$) |
| Nier- en urineweg-aandoeningen | | Dysurie Hematurie | Proteinurie | Glomerulonefritis Urine-afwijkingen | |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen | Vermoeidheid ^a Mucosale ontsteking ^a Koorts | Pijn op de borst ^a Pijn ^a Asthenie ^a Malaise ^e Perifeer oedeem ^e | Reactie op de injectieplaats | | |
| Letsels, intoxicaties en verrichtingencomplicaties | | Transfusiereactie ^e | | | |

^a Zie rubriek c (Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen)

^b Gevallen van GvHD en gevallen met dodelijke afloop zijn gerapporteerd bij patiënten na allogene beenmergtransplantatie (zie rubriek c)

^c Omvat botpijn, rugpijn, artralgie, myalgie, pijn in de extremiteiten, skeletspierstelselpijn, skeletspierstelselpijn op de borst, nekpijn

^d Gevallen zijn waargenomen in de post-marketing setting bij patiënten die een beenmergtransplantatie of PBPC mobilisatie ondergingen

^e Bijwerkingen met een hogere incidentie bij Neupogen patiënten in vergelijking met placebo en geassocieerd met de gevolgen van onderliggende maligniteiten of cytotoxische chemotherapie

c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Overgevoeligheid

Overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie, uitslag, urticaria, angio-oedeem, dyspneu en hypotensie bij initiële of daaropvolgende toediening, zijn gerapporteerd in klinische onderzoeken en in de post-marketing setting. Over het algemeen is dit vaker gerapporteerd na i.v. toediening. In sommige gevallen zijn symptomen opnieuw opgetreden na een nieuwe toediening, wat een causale relatie suggereert. Neupogen dient permanent gestaakt te worden bij patiënten die een ernstige allergische reactie ervaren.

Pulmonale bijwerkingen

In klinische onderzoeken en in de post-marketing setting zijn pulmonale bijwerkingen, waaronder interstitiële longziekte, longoedeem en longinfiltraten, gerapporteerd; in een aantal gevallen met respiratoir falen en ARDS, wat fataal kan verlopen (zie rubriek 4.4).

Splenomegalie en miltruptuur

Gevallen van splenomegalie en miltruptuur zijn soms gemeld na toediening van filgrastim. Sommige gevallen van miltruptuur waren fataal (zie rubriek 4.4).

Capillaire-lek-syndroom

Het capillaire-lek-syndroom is gemeld bij gebruik van een granulocyt-kolonie stimulerende factor. Over het algemeen is dit opgetreden bij patiënten met gevorderde maligne aandoeningen, bij patiënten met sepsis, bij patiënten die meerdere chemotherapie regimes toegediend kregen of bij patiënten die aferese hebben ondergaan (zie rubriek 4.4).

Cutane vasculitis

Cutane vasculitis is gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met Neupogen. Het mechanisme achter vasculitis bij patiënten die Neupogen krijgen, is niet bekend. Tijdens langdurig gebruik is cutane vasculitis gemeld in 2% van de patiënten met ernstige chronische neutropenie.

Leukocytose

Leukocytose ($WBC > 50 \times 10^9/l$) is waargenomen bij 41% van de gezonde donoren en een voorbijgaande trombocytopenie (trombocyten $< 100 \times 10^9/l$) na toediening van filgrastim en leukaferese is waargenomen bij 35% van de donoren (zie rubriek 4.4).

Sweet syndroom

Gevallen van Sweet syndroom (acute febriële neutrofiele dermatosis) zijn gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met Neupogen.

Pseudojicht (chondrocalcinosis pyrofosfaat)

Pseudojicht (chondrocalcinosis pyrofosfaat) is gerapporteerd bij patiënten met kanker die behandeld werden met Neupogen.

'Graft versus Host Disease' (GvHD)

Gevallen van GvHD en gevallen met dodelijke afloop zijn gerapporteerd bij patiënten die G-CSF ontvingen na allogene beenmergtransplantatie (zie rubriek 4.4 en 5.1).

d. Pediatrische patiënten

Gegevens uit klinische onderzoeken bij pediatrische patiënten wijzen erop dat de veiligheid en werkzaamheid van Neupogen vergelijkbaar zijn bij volwassenen en kinderen die cytotoxische chemotherapie krijgen. Dit suggereert dat er geen leeftijdsafhankelijke verschillen in de farmacokinetiek van filgrastim zijn. De enige consistent gerapporteerde bijwerking was skeletspierstelselpijn, wat niet afwijkt van de ervaring bij de volwassen populatie.

Er zijn onvoldoende gegevens om het gebruik van Neupogen bij pediatrische patiënten verder te evalueren.

e. Andere specifieke populaties

Gebruik bij ouderen

Er zijn geen verschillen in veiligheid of werkzaamheid waargenomen tussen patiënten ouder dan 65 jaar die chemotherapie ondergingen en jongere volwassenen (ouder dan 18 jaar). Klinische ervaring heeft geen verschillen aangetoond in de respons tussen oudere en jongere volwassen patiënten. Er zijn niet genoeg gegevens beschikbaar om het gebruik van Neupogen door geriatrische patiënten bij andere geregistreerde indicaties te evalueren.

Pediatrische SCN patiënten

Gevallen van afname van de botdichtheid en osteoporose zijn gerapporteerd bij pediatrische patiënten met ernstige chronische neutropenie die chronisch behandeld werden met Neupogen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

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 febriële neutropenie. Behandeling met filgrastim vermindert significant de duur van febriële 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 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 trombocytenerstel 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 | 1.198 | 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 | 1.789 | 1,33 (1,08; 1,64) | 1,29 (1,02; 1,61) | 1,73 (1,30; 2,32) |
| Internationaal Retrospectief Onderzoek (2006) | 1995-2000 ^b | 2.110 | 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

Filgrastim werd onderzocht in herhaalde dosis toxiciteitsstudies die tot 1 jaar duurden. Deze lieten veranderingen zien die toe te schrijven waren aan de te verwachten farmacologische acties, waaronder stijging van leukocyten, myeloïde hyperplasie in het beenmerg, extramedullaire granulopoëse en

vergroting van de milt. Deze veranderingen werden ongedaan gemaakt na het staken van de behandeling.

Het effect van filgrastim op prenatale ontwikkeling is onderzocht in ratten en konijnen. Intraveneuze (80 µg/kg/dag) toediening van filgrastim aan konijnen tijdens de periode van organogenese veroorzaakte maternale toxiciteit en een verhoogde kans op spontane abortus, post-implantatie verlies en verminderde gemiddelde nestgrootte en foetaal gewicht werden waargenomen.

Op basis van gerapporteerde data voor een ander product met filgrastim dat vergelijkbaar is met Neupogen, werden vergelijkbare bevindingen plus verhoogde foetale misvormingen waargenomen bij 100 µg/kg/dag, een maternaal toxische dosis die overeen kwam met een systemische blootstelling van ongeveer 50-90 keer de blootstelling geobserveerd in patiënten die met de klinische dosis van 5 µg/kg/dag werden behandeld. Het niveau waarbij geen schadelijk effect meer wordt waargenomen (no observed adverse effect level) voor embryo-foetale toxiciteit in deze studie was 10 µg/kg/dag, wat overeenkomt met een systemische blootstelling van ongeveer 3-5 keer de blootstelling geobserveerd in patiënten die met de klinische dosis werden behandeld.

In zwangere ratten werd geen maternale of foetale toxiciteit waargenomen bij doses tot 575 µg/kg/dag. Nakomelingen van ratten die tijdens de perinatale en lactatie periodes filgrastim toegediend hadden gekregen, vertoonden een vertraging in externe differentiatie en groeiretardatie (≥ 20 µg/kg/dag) en een enigszins lagere overleving (100 µg/kg/dag).

Filgrastim heeft geen waargenomen effect op de vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten.

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 welke vermeld zijn in 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 tot 8°C).

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

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

De container in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

De voorgevulde spuiten zijn gemaakt van kleurloos Type I glas met ingegoten naald. De naaldbeschermers van de voorgevulde spuit bevat droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex) of synthetisch rubber. 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 $0,2 \times 10^6$ 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 $1,5 \times 10^6$ 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 30×10^6 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.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient 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
Nederland

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

RVG 26386 en 26387

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 juli 2001

Datum van laatste verlenging: 5 april 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.6 en 9: 4 maart 2019.

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