## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Neupogen 30 Mio U (0,3 mg/ml) oplossing voor injectie
filgrastim

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 30 miljoen eenheden (Mio U)/300 microgram (µg) filgrastim in 1 ml (0,3 mg/ml).

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

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke ml oplossing bevat 50 mg sorbitol (E420).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Concentraat voor oplossing voor infusie.

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 standaard cytotoxische chemotherapie voor maligniteiten (met uitzondering van chronische myeloïde leukemie en myelodysplastische syndromen) en voor de reductie van de duur van de neutropenie bij patiënten die een myelo-ablatieve behandeling gevolgd door een 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's).

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

Neupogen is geïndiceerd voor de behandeling van aanhoudende neutropenie (ANC minder dan of gelijk aan 1,0 × $10^9$/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.

Standaard cytotoxische chemotherapie

*Dosering*

De aanbevolen dosis Neupogen bedraagt 0,5 miljoen eenheden (5 µg)/kg/dag. De eerste dosis Neupogen dient ten minste 24 uur na de cytotoxische chemotherapie te worden toegediend. In gerandomiseerde klinische studies werd een subcutane dosis gebruikt van 230 µg/m²/dag (4,0 - 8,4 µg/kg/dag).

Neupogen zal dagelijks toegediend worden tot het verwachte nadirpunt voor de neutrofielen overschreden is en tot het normale aantal neutrofielen terug bereikt wordt. Na standaard chemotherapie voor solide tumoren, lymfomen en lymfoïde leukemieën, kan men verwachten dat de behandeling tot 14 dagen zal duren om aan deze criteria te kunnen voldoen. Na inductie- en consolidatiebehandeling voor acute myeloïde leukemie kan de duur van de behandeling aanzienlijk langer zijn (tot 38 dagen), afhankelijk van het type, de dosis en het doseringsschema van de toegepaste cytotoxische chemotherapie.

Bij patiënten die cytotoxische chemotherapie krijgen, ziet men gewoonlijk een voorbijgaande verhoging van het aantal neutrofielen 1 tot 2 dagen na het starten van de behandeling met Neupogen. Echter, om een aanhoudende therapeutische respons te bekomen mag men de behandeling met Neupogen niet stopzetten vooraleer het verwachte nadirpunt is overschreden en het aantal neutrofielen terug de normale waarde heeft bereikt. Vroegtijdige stopzetting van behandeling met Neupogen, voor het verwachte nadirpunt voor de neutrofielen, is niet aan te raden.

*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 studie met eenmalige toediening, dat de werkingsduur korter kan zijn na intraveneuze toediening. De klinische relevantie van dit resultaat in geval van toediening van meerdere doses is niet duidelijk. De keuze van de toedieningswijze zal afhangen van de individuele klinische toestand.

Patiënten behandeld met myelo-ablatieve therapie gevolgd door beenmergtransplantatie

*Dosering*

De aanbevolen aanvangsdosis van Neupogen bedraagt 1,0 miljoen eenheden (10 µg)/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.

Van zodra het nadirpunt van de neutrofielen overschreden is, dient de dagelijkse dosis Neupogen te worden getitreerd in functie van de neutrofielenrespons, als volgt:

| Aantal neutrofielen | Neupogen dosisaanpassing |
|---|---|
| > 1,0 × $10^9$/l gedurende 3 opeenvolgende dagen | Verminder tot 0,5 miljoen eenheden (5 µg)/kg/dag |
| Vervolgens, indien ANC > 1,0 × $10^9$/l blijft gedurende de 3 daaropvolgende dagen | Stop met Neupogen |
| Indien het ANC daalt tot < 1,0 × $10^9$/l gedurende de behandelingsperiode, dient de dosis Neupogen opnieuw verhoogd te worden volgens de hierboven vermelde stappen | |

ANC = Absolute Neutrophil Count (absoluut aantal neutrofielen)

*Wijze van toediening*

Neupogen mag gegeven worden door middel van een intraveneuze infusie gedurende 30 minuten of 24 uur, of door middel van een continue subcutane infusie gedurende 24 uur. Neupogen dient verdund te worden in 20 ml 5% glucose-oplossing (zie rubriek 6.6).

Voor de mobilisatie van PBPC's bij patiënten die een myelosuppressieve of een myelo-ablatieve behandeling ondergaan, gevolgd door een transplantatie van autologe PBPC's

*Dosering*

De aanbevolen dosis van Neupogen, in monotherapie, voor PBPC mobilisatie bedraagt 1,0 miljoen eenheden (10 µg)/kg/dag, toegediend gedurende 5 tot 7 opeenvolgende dagen. Tijdstip van leukaferese: één of twee leukafereses op dag 5 en 6 zijn meestal voldoende. In andere omstandigheden kunnen additionele leukafereses nodig zijn. Dosering met Neupogen dient te worden voortgezet tot aan de laatste leukaferese.

De aanbevolen dosis Neupogen voor PBPC mobilisatie na een myelosuppressieve chemotherapie bedraagt 0,5 miljoen eenheden (5 µg)/kg/dag vanaf de eerste dag na stopzetting van de chemotherapie totdat het verwachte neutrofielennadir overschreden is en het aantal neutrofielen de normaalwaarde heeft bereikt. Leukaferese dient te worden uitgevoerd in de periode dat het ANC stijgt van < 0,5 × $10^9$/l tot > 5,0 × $10^9$/l. Voor patiënten die geen uitgebreide chemotherapie hebben gekregen, is één leukaferese vaak voldoende. In de andere gevallen wordt aanbevolen aanvullende leukaferesen uit te voeren.

*Wijze van toediening*

Neupogen in monotherapie voor PBPC mobilisatie:
Neupogen mag gegeven worden door middel van een continue subcutane infusie gedurende 24 uur of door middel van een subcutane injectie. Voor infusies dient Neupogen verdund te worden in 20 ml 5% glucose-oplossing (zie rubriek 6.6).

Neupogen voor PBPC mobilisatie na een myelosuppressieve chemotherapie:
Neupogen dient door middel van een subcutane injectie toegediend te worden.

Voor de mobilisatie van PBPC's bij gezonde donoren voorafgaand aan allogene PBPC transplantatie

*Dosering*

Voor PBPC mobilisatie bij gezonde donoren dient Neupogen te worden toegediend in een dosis van 1,0 miljoen eenheden (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 dag 6 om 4 × $10^6$ $CD34^+$-cellen/kg lichaamsgewicht van de recipiënt te verkrijgen.

*Wijze van toediening*

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

Bij patiënten met ernstige chronische neutropenie (SCN)

*Dosering*

Congenitale neutropenie: De aanbevolen aanvangsdosis bedraagt 1,2 miljoen eenheden (12 µg)/kg/dag in één enkele dosis of verdeeld over meerdere doses.

Idiopathische of cyclische neutropenie: De aanbevolen aanvangsdosis bedraagt 0,5 miljoen eenheden (5 µg)/kg/dag in één enkele dosis of verdeeld over meerdere doses.

Dosisaanpassing: Neupogen dient dagelijks te worden toegediend door middel van een subcutane injectie totdat het aantal neutrofielen 1,5 × $10^9$/l of meer bereikt en op dit niveau kan worden gehandhaafd. Wanneer deze respons bereikt is, dient de minimale effectieve dosis die nodig is om dit niveau te handhaven, te worden bepaald. Een dagelijkse toediening gedurende lange tijd is nodig om het aantal neutrofielen op een adequaat niveau te handhaven. Na één tot twee weken behandeling mag de aanvangsdosis naargelang de respons van de patiënt worden verdubbeld of gehalveerd. Daarna mag de dosis om de 1 tot 2 weken individueel worden aangepast om het gemiddelde aantal neutrofielen tussen 1,5 × $10^9$/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 respons vertoonden, een volledige respons bij doses van ≤ 24 µg/kg/dag. De veiligheid van Neupogen op lange termijn in een dosis hoger dan 24 µg/kg/dag bij patiënten met SCN is niet vastgesteld.

*Wijze van toediening*

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

Bij patiënten met een HIV infectie

*Dosering*

Ter correctie van een neutropenie:
De aanbevolen aanvangsdosis van Neupogen bedraagt 0,1 miljoen eenheden (1 µg)/kg/dag met titratie tot een maximum van 0,4 miljoen eenheden (4 µg)/kg/dag totdat een normaal aantal neutrofielen is bereikt en kan worden gehandhaafd (ANC > 2,0 × $10^9$/l). In klinische studies reageerde > 90% van de patiënten op deze doses met een correctie van de neutropenie na een mediane behandelingsduur van 2 dagen.

Bij een klein aantal patiënten (< 10%) waren doses tot 1,0 miljoen eenheden (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 miljoen eenheden (300 µg)/dag om de andere dag. Verdere dosisaanpassingen om het aantal neutrofielen > 2,0 × $10^9$/l te handhaven kunnen noodzakelijk zijn op basis van het ANC van de patiënt. In klinische studies was toediening van 30 miljoen eenheden (300 µg)/dag gedurende 1 tot 7 dagen per week noodzakelijk om het ANC > 2,0 × $10^9$/l te handhaven, met een mediane dosis frequentie van 3 keer per week. Langdurig gebruik kan noodzakelijk zijn om het ANC > 2,0 × $10^9$/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 studies met Neupogen werd een klein aantal oudere patiënten geïncludeerd, maar specifieke studies in deze groep werden niet uitgevoerd waardoor specifieke doseringsaanbevelingen niet kunnen worden gegeven.

Patiënten met een verminderde nierfunctie

Uit studies met Neupogen bij patiënten met een ernstig verminderde nier- of leverfunctie blijkt dat het farmacokinetisch en farmacodynamisch profiel van deze patiënten vergelijkbaar is met dat van gezonde individuen. Aanpassing van de dosis is niet vereist in deze omstandigheden.

Gebruik in de pediatrie bij SCN en kanker

Vijfenzestig procent van de patiënten bestudeerd in het SCN studieprogramma, 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 SCN.

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

De doseringsaanbevelingen 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 bijwerkingen*

Na toediening van G-CSF zijn pulmonale bijwerkingen, in het bijzonder interstitiële longziekte, gerapporteerd. Patiënten met een recente geschiedenis van longinfiltraten of pneumonie lopen een hoger risico. Het ontstaan van pulmonale verschijnselen, zoals hoest, koorts en dyspneu, die gepaard gaan met radiologische kenmerken van longinfiltraten en verslechtering van de longfunctie, kunnen voortekenen zijn van “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. 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 (bv. 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. Neupogen dosisverlagingen 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 kunnen *in vitro* 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 werkzaamheidgegevens 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. Het aantal bloedplaatjes dient 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 (aantal bloedplaatjes < 100 × $10^9$/l).

*Leukocytose*

Leukocyten aantallen van 100 × $10^9$/l of meer zijn waargenomen bij minder dan 5% van de kankerpatiënten die doses van Neupogen kregen van meer dan 0,3 miljoen eenheden/kg/dag (3 µg/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 × $10^9$/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 × $10^9$/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.

<u>Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen geassocieerd met co-morbiditeiten</u>

*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.

*Osteoporose*

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

<u>Bijzondere voorzorgen bij patiënten met kanker</u>

Neupogen dient niet te worden gebruikt om de dosis 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/product informatie van de desbetreffende chemotherapeutica).

*Effect van chemotherapie op erytrocyten en trombocyten*

Behandeling met Neupogen alleen sluit trombocytopenie en anemie ten gevolge van myelosuppressieve chemotherapie niet uit. Gezien de mogelijkheid om hogere doses chemotherapeutica te ontvangen (bv. volledige doses volgens voorgeschreven schema) kan de patiënt een groter risico lopen op trombocytopenie en anemie. Regelmatige controle van het aantal bloedplaatjes en de hematocrietwaarden 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's heeft aangetoond dat de diepte en de duur van de trombocytopenie na myelosuppressieve of myelo-ablatieve chemotherapie verminderen.

*Myelodysplastisch syndroom en acute myeloïde leukemie bij borst- en longkankerpatiënten*

In een observationeel post-marketingonderzoek zijn myelodysplastisch syndroom (MDS) en acute myeloïde leukemie (AML) in verband gebracht met het gebruik van pegfilgrastim, een alternatieve G-CSF, in combinatie met chemotherapie en/of radiotherapie bij borst- en longkankerpatiënten. Een vergelijkbaar verband is niet waargenomen tussen filgrastim en MDS/AML. Niettemin moeten patiënten met borstkanker en patiënten met longkanker gecontroleerd worden op tekenen en symptomen van MDS/AML.

*Overige bijzondere voorzorgen*

De effecten van Neupogen bij patiënten met een substantiële verlaging van het aantal myeloïde voorlopercellen zijn niet bestudeerd. Neupogen werkt hoofdzakelijk op de neutrofielvoorlopercellen waardoor het aantal neutrofielen stijgt. Daarom kan bij patiënten met een verminderd aantal voorlopercellen de neutrofielenrespons verminderd zijn (zoals bij patiënten onder zware radiotherapie of chemotherapie, of bij patiënten met een beenmerginfiltratie door een tumor).

Bloedvataandoeningen, inclusief veno-occlusieve ziekte en verstoringen van de vochtbalans, werden occasioneel 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 botscans, 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 PBPC mobilisatie 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 studies moeilijk is. Het is daarom moeilijk een optimale methode aan te bevelen. 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 herstel in bloedplaatjes in dezelfde mate te bereiken.

Sommige 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 in combinatie met Neupogen is doeltreffend gebleken bij de mobilisatie van voorlopercellen. Indien PBPC transplantatie 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 de flowcytometrische analyse van aantallen $CD34^+$-cellen variëren afhankelijk van welke methodiek exact is toegepast en aanbevelingen van aantallen gebaseerd op studies van andere laboratoria dienen met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd.

Statistische analyse van de relatie tussen het aantal gereïnfundeerde $CD34^+$-cellen en de snelheid van het herstel van de bloedplaatjes na hoge dosis chemotherapie wijst op een complexe, doch continue relatie.

De aanbeveling van een minimale opbrengst van $\geq 2{,}0 \times 10^6$ $CD34^+$-cellen/kg is gebaseerd op gepubliceerde ervaringen resulterend in een 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 PBPC mobilisatie ondergaan

Mobilisatie van PBPC biedt geen direct klinisch voordeel voor gezonde donoren en mag slechts in overweging worden genomen met het oog op een 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 (bloedplaatjes < 100 × $10^9$/l) na toediening van filgrastim en leukaferese werd waargenomen bij 35% van de bestudeerde personen. Hierbij werden twee gevallen van bloedplaatjes < 50 × $10^9$/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 bloedplaatjes < 100 × $10^9$/l voorafgaand aan de leukaferese; over het algemeen dient een aferese niet te worden uitgevoerd indien bloedplaatjes < 75 × $10^9$/l.

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

Donoren die G-CSF's voor PBPC mobilisatie toegediend krijgen, dienen te worden opgevolgd tot de hematologische parameters normaliseren.

*Bijzondere voorzorgen bij ontvangers van allogene PBPC's gemobiliseerd met Neupogen*

Huidige gegevens tonen aan dat immunologische interacties tussen de allogene PBPC transplant en de recipiënt kan samengaan met een verhoogd risico op acute en chronische GvHD in vergelijking met beenmergtransplantatie.

Bijzondere voorzorgen bij patiënten met SCN

Neupogen dient niet te worden toegediend aan patiënten met ernstige congenitale neutropenie die leukemie ontwikkelen of tekenen vertonen van leukemie-ontwikkeling.

*Bloedcelaantallen*

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 SCN om deze te onderscheiden van andere hematopoëtische afwijkingen, zoals aplastische anemie, myelodysplasie en myeloïde leukemie. Een volledige controle van het bloedbeeld, inclusief differentiële telling en telling van bloedplaatjes 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 SCN 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 SCN deze patiënten vatbaar maakt voor cytogenetische afwijkingen, MDS of transformatie naar leukemie. Aanbevolen wordt om morfologisch en cytogenetisch beenmergonderzoek bij patiënten uit te voeren op regelmatige tijdstippen (ongeveer om de 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 plaats te vinden om dit te controleren.

De veiligheid en werkzaamheid bij neonaten en bij patiënten met een auto-immuunneutropenie zijn niet vastgesteld.

Bijzondere voorzorgen bij patiënten met een HIV infectie

*Bloedcelaantallen*

Het absoluut 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 ANC gedurende de eerste 2-3 dagen van de toediening van Neupogen wordt aanbevolen. Daarna wordt aanbevolen dat gedurende de eerste twee weken het 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 miljoen eenheden (300 µg)/dag Neupogen kunnen er in de tijd grote schommelingen in het 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 Neupogen alleen kan het optreden van trombocytopenie en anemie ten gevolge van myelosuppressieve medicatie niet verhinderen. Aangezien door de behandeling met Neupogen de mogelijkheid bestaat om hogere doses of een groter aantal van deze geneesmiddelen 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 gekende 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

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 sorbitol/fructose bevatten) kunnen levensbedreigend zijn en zijn bij deze patiëntengroep 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 injectieflacon van 0,3 mg/ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Om de traceerbaarheid van granulocyt-kolonie stimulerende factoren (G-CSF's) te verbeteren, dient de merknaam van het toegediende product 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 een 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 vóór 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 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 embryoverlies is waargenomen in konijnen bij hoge veelvouden 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/metabolieten 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 ARDS), capillaire-lek-syndroom, ernstige splenomegalie/miltruptuur, transformatie naar myelodysplastisch syndroom of leukemie bij patiënten met SCN, GvHD bij patiënten die een allogene beenmergtransfer of PBPC transplantatie 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 studies en spontaan gerapporteerde bijwerkingen. Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

| **MedDRA-systeem/orgaan-klasse** | **Bijwerkingen** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Zeer vaak (≥ 1/10)** | **Vaak (≥ 1/100, < 1/10)** | **Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)** | **Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)** |
| **Infecties en infestaties** | | Sepsis<br>Bronchitis<br>Infectie van de bovenste luchtwegen<br>Urineweginfectie | | |
| **Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen** | Trombocytopenie<br>Anemie[e] | Splenomegalie[a]<br>Verlaagd hemoglobine[e] | Leukocytose[a] | Miltruptuur[a]<br>Sikkelcelanemie met crisis<br>Extramedullaire hematopoëse |
| **Immuunsysteemaandoeningen** | | | Overgevoeligheid<br>Geneesmiddel-overgevoeligheid[a]<br>Graft versus Host Disease[b] | Anafylactische reactie |
| **Voedings- en stofwisselings-stoornissen** | | Verminderde eetlust[e]<br>Verhoogd lactaat dehydrogenase in het bloed | Hyperuricemie<br>Verhoogd urinezuur in het bloed | Verlaagd glucose in het bloed<br>Pseudojicht[a] (Chondrocalcinosis pyrofosfaat)<br>Verstoringen van de vochtbalans |
| **Psychiatrische stoornissen** | | Insomnia | | |
| **Zenuwstelselaandoeningen** | Hoofdpijn[a] | Duizeligheid<br>Hypo-esthesie<br>Paresthesie | | |
| **Bloedvataandoeningen** | | Hypertensie<br>Hypotensie | Veno-occlusieve ziekte[d] | Capillaire-lek-syndroom[a]<br>Aortitis |
| **Ademhalings-stelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen** | | Hemoptoë Dyspneu<br>Hoesten[a]<br>Oropharyngeale pijn[a, e]<br>Epistaxis | Acute respiratory distress syndrome[a]<br>Respiratoir falen[a]<br>Longoedeem[a]<br>Longbloeding Interstitiële longziekte[a]<br>Longinfiltraten[a]<br>Hypoxie | |
| **Maagdarmstelselaan-doeningen** | Diarree[a, e]<br>Braken[a, e]<br>Misselijkheid[a] | Orale pijn<br>Obstipatie[e] | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Lever- en gal-aandoeningen** | | Hepatomegalie<br>Verhoogd alkalische fosfatase in het bloed | Verhoogd aspartaat-aminotransferase<br>Verhoogd gamma-glutamyltransferase | |
| **Huid- en onderhuid-aandoeningen** | Alopecia[a] | Uitslag[a]<br>Erytheem | Maculeuze en papuleuze uitslag | Cutane vasculitis[a]<br>Sweet syndroom (acute febriele neutrofiele dermatose) |
| **Skeletspier-stelsel- en bindweefsel-aandoeningen** | Skeletspierstelsel-pijn[c] | Spierspasmen | Osteoporose | Verminderde botdichtheid<br>Exacerbatie reumatoïde artritis |
| **Nier- en urineweg-aandoeningen** | | Dysurie<br>Hematurie | Proteïnurie | Glomerulonefritis<br>Urine-afwijkingen |
| **Algemene aandoeningen en toedienings-plaats-stoornissen** | Vermoeidheid[a]<br>Mucosale ontsteking[a]<br>Koorts | Pijn op de borst[a]<br>Pijn[a]<br>Asthenie[a]<br>Malaise[e]<br>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, exantheem, 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*

Gevallen van het capillaire-lek-syndroom zijn gemeld bij gebruik van een granulocyt-kolonie stimulerende factor. Over het algemeen zijn deze 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 × $10^9$/l) is waargenomen bij 41% van de gezonde donoren en een voorbijgaande trombocytopenie (bloedplaatjes < 100 × $10^9$/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 febriele 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.

*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 studies met 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 zijn in de farmacokinetiek van filgrastim. De enige consistent gerapporteerde bijwerking was skeletspierstelselpijn, wat niet afwijkt van de ervaring bij de volwassen populatie.

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

e. Andere bijzondere populaties

*Gebruik in geriatrie*

Er zijn geen verschillen in veiligheid of werkzaamheid waargenomen tussen patiënten ouder dan 65 jaar en jongere volwassenen (> 18 jaar) die cytotoxische chemotherapie ondergingen. Klinische ervaring heeft geen verschillen aangetoond in de respons tussen ouderen en jongere volwassen patiënten. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om het gebruik van Neupogen in geriatrie voor andere geregistreerde Neupogen indicaties te evalueren.

*Pediatrische SCN patiënten*

Gevallen van verminderde 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 wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem.

**België**
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

**Luxemburg**
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Website: www.guichet.lu/pharmacovigilance

## 4.9 Overdosering

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

# 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

## 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Cytokines, ATC-code: L03AA02

Humaan G-CSF is een glycoproteïne dat de productie en het vrijkomen van functionele neutrofielen uit het beenmerg reguleert. Neupogen, dat r-metHuG-CSF (filgrastim) bevat, veroorzaakt binnen vierentwintig uur een duidelijke toename van het aantal neutrofielen in het perifere bloed met minimale stijgingen van monocyten. Bij sommige SCN patiënten kan filgrastim ook een geringe stijging veroorzaken van het aantal circulerende eosinofielen en basofielen ten opzichte van de uitgangswaarde; sommige van deze patiënten hebben mogelijks reeds vóór behandeling een eosinofilie of basofilie. 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 tot 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 ondergaan, leidt tot significante verminderingen van de incidentie, de ernst en de duur van neutropenie en febriele neutropenie. Behandeling met filgrastim vermindert significant de duur van febriele 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.

Het gebruik van filgrastim, ofwel alleen, ofwel na chemotherapie, mobiliseert de hematopoëtische voorlopercellen naar het perifere bloed. Deze autologe PBPC's kunnen worden geoogst en na een behandeling met hoge dosis cytotoxische therapie worden geïnjecteerd via een infusie, hetzij ter vervanging van, hetzij als aanvulling op beenmergtransplantatie. Door infusie van PBPC versnelt het hematopoëtisch herstel waardoor de duur van het risico op bloedingscomplicaties en de noodzaak voor transfusies van bloedplaatjes wordt verminderd.

Recipiënten van met Neupogen gemobiliseerde allogene PBPC's hebben een significant sneller hematologisch herstel, wat leidt tot een significant kortere periode tot niet-ondersteund herstel in bloedplaatjes in vergelijking met allogene beenmergtransplantatie.

Eén retrospectieve Europese studie dat het gebruik van G-CSF na allogene beenmergtransplantatie evalueerde bij patiënten met acute leukemie, suggereerde een verhoogd risico op GvHD, op behandelingsgerelateerde mortaliteit (TRM) en op mortaliteit wanneer G-CSF werd toegediend. In een aparte retrospectieve internationale studie bij patiënten met acute en chronische myeloïde leukemie, werd geen effect op het risico op GvHD, op TRM en op mortaliteit gezien. Een meta-analyse van allogene transplantatie-studies, met inbegrip van de resultaten van 9 prospectieve gerandomiseerde studies, 8 retrospectieve studies en 1 case-gecontroleerde studie, 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 TRM**
**na behandeling met G-CSF na beenmergtransplantatie**

| **Publicatie** | **Studieperiode** | **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) |
| Europese Retrospectieve Studie (2004) | 1992-2002[b] | 1.789 | 1,33 (1,08; 1,64) | 1,29 (1,02; 1,61) | 1,73 (1,30; 2,32) |
| Internationale Retrospectieve Studie (2006) | 1995-2000[b] | 2.110 | 1,11 (0,86; 1,42) | 1,10 (0,86; 1,39) | 1,26 (0,95; 1,67) |

[a]Analyse omvat studies met beenmergtransplantatie gedurende deze periode; enkele studies gebruikten GM-CSF
[b]Analyse omvat patiënten die beenmergtransplantatie ondergingen gedurende deze periode

Gebruik van filgrastim voor de mobilisatie van PBPC's bij gezonde donoren voorafgaand aan allogene PBPC transplantatie

Bij gezonde donoren laat een subcutane toediening van een dosis van 10 µg/kg/dag gedurende 4 tot 5 opeenvolgende dagen toe om, bij de meerderheid van de donoren, na twee leukaferesen een opbrengst van ≥ 4 × $10^6$ $CD34^+$-cellen/kg lichaamsgewicht van de recipiënt te verkrijgen.

Het gebruik van filgrastim bij patiënten, kinderen of volwassenen met SCN (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.

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

Zoals bij andere hematopoëtische groeifactoren zijn bij G-CSF *in vitro* stimulerende eigenschappen op humane endotheelcellen gezien.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Het is aangetoond dat de klaring van filgrastim zowel na subcutane als na intraveneuze toediening volgens een 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 accumulatie van het geneesmiddel en de eliminatiehalfwaardetijden waren gelijkaardig. 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 “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/day) en een enigszins lagere overleving (100 µg/kg/day).

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 zouden normaal niet langer zijn 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 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 injectieflacon(s) van 1 ml Neupogen oplossing voor injectie.

De injectieflacons zijn gemaakt van Type I glas met rubberen stop.

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 miljoen eenheden (2 µg) per ml wordt nooit aanbevolen.

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

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

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

Neupogen bevat geen conserveermiddel. Gezien het mogelijke risico op microbiële contaminatie zijn Neupogen injectieflacons 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

**België:** BE154847
**Luxemburg:** 2004058256

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

A. Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 juli 1991
B. Datum van laatste verlenging: 27 februari 2018

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

A. Datum van de laatste herziening van de SKP: 03/2025
B. Datum van de laatste goedkeuring van de SKP: 03/2025