

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Neupogen, 300 mikrogrammi (0,6 mg/ml), süstelahus süstlis
filgrastiim

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks süstel sisaldab 30 miljonit ühikut (MÜ)/300 mikrogrammi (μg) filgrastiimi 0,5 ml-s (0,6 mg/ml).

Filgrastiim (rekombinant-metionüül inimese granülotsüütide kolooniat stimuleeriv faktor) on toodetud r-DNA tehnoloogia abil *E. coli* bakteri tüves (K12).

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Iga süstelahuse ml sisaldab 0,0015...0,0023 mmol ehk 0,035...0,052 mg naatriumi ja 50 mg sorbitooli (E420).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus süstlis.

Kontsentraat süstlis infusioonilahuse valmistamiseks.

Selge, värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Neutropeenia kestuse lühendamine ja feбриilse neutropeenia esinemissageduse vähendamine pahaloomuliste kasvajat (välja arvatud kroonilise müeloidse leukeemia ja müelodüsplastiliste sündroomide) raviks tsütotoksilist keemiaravi saavatel patsientidel ning neutropeenia kestuse lühendamine patsientidel, kes saavad müeloablatiivset ravi, millele järgneb luuüdi siirdamine, ning kellel on suurenenud risk pikaajalise raske neutropeenia tekkeks.

Neupogen'i ohutus ja efektiivsus on sarnased nii tsütotoksilist keemiaravi saavatel täiskasvanutel kui lastel.

Vereloome tüvirakkude mobiliseerimine perifeersesse verre (PBPC).

Neupogen'i pikaajaline manustamine neutrofiilide hulga suurendamiseks ning infektsioosete tüsistuste esinemissageduse ja kestuse vähendamiseks raskekujulise kaasasündinud, tsüklilise või idiopaatilise neutropeeniaga lastel ja täiskasvanud patsientidel, kelle neutrofiilide absoluutarv on $\leq 0,5 \times 10^9/l$ ning on esinenud raskekujulisi või retsidiveeruvaid infektsioone.

Püsiva neutropeenia (neutrofiilide absoluutarv $\leq 1,0 \times 10^9/l$) ravi kaugelearenenud HIV-infektsiooniga patsientidel bakteriaalsete infektsioonide riski vähendamiseks, kui teised neutropeenia ravivõimalused ei ole sobivad.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Neupogen'i tohib manustada ainult koostöös onkoloogiakeskusega, kus on kogemusi ravis granulotsüütide kolooniaid stimuleerivate faktoritega (G-CSF) ja hematoloogias ning kus on vajalikud diagnostikavõimalused. Mobilisatsioon- ja afereesiprotseduure peab tegema koostöös hematoloogia-onkoloogiakeskusega, kus on vajalik kogemus selles valdkonnas ja kus on võimalik õigesti monitorida hematopoeetilisi tüvirakke.

Tsütotoksiline keemiaravi kehtestatud annustes

Annustamine

Soovitatav Neupogen'i annus on 0,5 MÜ (5 µg)/kg ööpäevas. Esimest Neupogen'i annust ei tohi manustada enne, kui tsütotoksilisest keemiaravist on möödunud vähemalt 24 tundi. Randomiseeritud kliinilistes uuringutes on nahaalusi manustamisel kasutatud annust 230 µg/m² ööpäevas (4,0...8,4 µg/kg ööpäevas).

Neupogen'i igapäevast manustamist tuleb jätkata seni, kui arvatav madalaim neutropeenia staadium on möödunud ja neutrofiilide hulk on tõusnud normaalse tasemeni. Soliidtuumorite, lümfoomide ja lümfoidse leukeemia puhul kasutatava keemiaravi järgselt on eeldatav ravi kestus nimetatud kriteeriumide täitmiseks kuni 14 päeva. Ägeda müeloidse leukeemia puhul kasutatud induktsioon- ja konsolideeriva ravi järgselt võib ravi kestus olla oluliselt pikem (kuni 38 päeva), olenedes kasutatud tsütotoksilise keemiaravi tüübist, annustest ja manustamisskeemist.

Tsütotoksilist keemiaravi saanud patsientide puhul täheldatakse tavaliselt 1...2 päeva pärast ravi alustamist Neupogen'iga neutrofiilide arvu mööduvat tõusu. Püsiva ravivastuse saamiseks tuleb ravi Neupogen'iga jätkata seni, kui arvatav madalaim neutropeenia staadium on möödunud ja neutrofiilide hulk on tõusnud normaalse tasemeni. Neupogen'iga ravi enneaegne katkestamine (enne arvatava madalaima neutropeenia staadiumi möödumist) ei ole soovitatav.

Manustamisviis

Neupogen'i manustatakse üks kord ööpäevas nahaaluse süstena või intravenoosse infusioonina. Infusiooniks lahjendatakse ravim 5% glükoosilahuses ja manustatakse 30 minuti jooksul (vt lõik 6.6). Enamikul juhtudest on eelistatum manustamine nahaalusi. Ühekordse annuse manustamise uuringus on saadud mõningaid viiteid, et veenisisesel manustamisel võib ravimi toime kestus lüheneda. Selle leiu kliiniline tähtsus korduvannuste puhul ei ole veel selge. Manustamisviisi valimisel tuleb lähtuda konkreetsest kliinilisest situatsioonist.

Luuüdi siirdamisele järgnev müeloablatiivne ravi

Annustamine

Neupogen'i soovitatav algannus on 1,0 MÜ (10 µg)/kg ööpäevas. Neupogen'i esimese annuse tohib manustada vähemalt 24 tundi pärast tsütotoksilist keemiaravi ja vähemalt 24 tundi pärast luuüdi infusiooni.

Pärast neutrofiilide madalseisu ületamist tuleb Neupogen'i annust tiitrida vastavalt neutrofiilide arvule:

| Neutrofiilide arv | Neupogen'i annus |
|--|---|
| >1,0x10 ⁹ /l kolmel järjestikusel päeval | Vähendada annust kuni 0,5 MÜ (5 µg)/kg/päevas |
| Kui neutrofiilide absoluutarv püsib seejärel >1,0x10 ⁹ /l kolmel järjestikusel päeval | Lõpetada ravi Neupogen'iga |
| Kui neutrofiilide absoluutarv langeb raviperioodi jooksul <1,0x10 ⁹ /l, peab annust taas suurendama vastavalt eelpool kirjeldatule. | |

Manustamisviis

Neupogen'i manustatakse intravenoosse infusioonina kas 30 minuti või 24 tunni jooksul või nahaalusi 24-tunnise püsiinfusioonina. Neupogen'i tuleb lahjendada 20 ml 5% glükoosilahuses (vt lõik 6.6).

Vereloome tüvirakkude mobiliseerimine perifeersesse verre patsientidel, kes saavad müelosupressiivset või müeloablatiivset ravi, millele järgneb perifeerses verest separeeritud vereloome tüvirakkude autoloogne siirdamine

Annustamine

Vereloome tüvirakkude mobiliseerimisel perifeersesse verre on Neupogen'i soovitatav annus monoterapiana 1,0 MÜ (10 µg)/kg päevas 5...7 järjestikuse päeva jooksul. Leukafereesi ajad: enamasti piisab ühest või kahest leukafereesist, mis teostatakse 5. ja 6. päeval. Teistel juhtudel võib olla vajalik täiendav leukaferees. Neupogen'i manustamine peab jätkuma kuni viimase leukafereesini.

Müelosupressiivsele keemiaravile järgneval vereloome tüvirakkude mobiliseerimisel perifeersesse verre on soovitatav Neupogen'i annus 0,5 MÜ (5 µg)/kg päevas alates esimesest keemiaravijärgsest päevast kuni neutrofiilide madalseisu ületamiseni ja neutrofiilide arvu taastumiseni. Sobiv aeg leukafereesiks on periood, mil leukotsüütide üldarv tõuseb $<0,5 \times 10^9/l \dots >5,0 \times 10^9/l$. Patsientide puhul, kes ei ole saanud ulatuslikku keemiaravi, piisab tavaliselt ühest leukafereesist. Muudel juhtudel soovitatakse täiendavat leukafereesi.

Manustamisviis

Neupogen'i kasutamine monoterapiana vereloome tüvirakkude mobiliseerimisel perifeersesse verre: Neupogen'i manustatakse 24-tunnise püsiinfusioonina või nahaaluse süstena. Neupogen'i infusioonilahuse valmistamiseks tuleb seda lahjendada 20 ml 5% glükoosilahuses (vt lõik 6.6).

Neupogen'i kasutamine vereloome tüvirakkude mobiliseerimisel perifeersesse verre pärast müelosupressiivset keemiaravi:
Neupogen'i tuleb manustada nahaaluse süstena.

Vereloome tüvirakkude mobiliseerimine perifeersesse verre tervetel doonoritel enne vereloome tüvirakkude allogeenset siirdamist

Annustamine

Tervetele doonoritele manustatakse vereloome tüvirakkude perifeersesse verre mobiliseerimiseks Neupogen'i 4...5 järjestikusel päeval nahaalusi annustes 1,0 MÜ (10 µg)/kg ööpäevas. Leukafereesi alustatakse 5. päeval ja jätkatakse vajadusel kuni 6. päevani, et koguda 4×10^6 CD34⁺ rakku/kg retsiipiendi kehakaalu kohta.

Manustamisviis

Neupogen'i tuleb manustada nahaaluse süstena.

Raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsiendid

Annustamine

Kaasasündinud neutropeenia: soovitatav algannus on 1,2 MÜ (12 µg)/kg päevas ühekordse annusena või jaotatud annustena.

Idiopaatiline või tsükliline neutropeenia: soovitatav algannus on 0,5 MÜ (5 µg)/kg päevas ühekordse annusena või jaotatud annustena.

Annuste kohandamine: Neupogen'i manustatakse iga päev nahaaluse süstena kuni neutrofiilide arv on tõusnud püsivalt üle taseme $1,5 \times 10^9/l$. Ravi jätkatakse minimaalse efektiivse annusega, mis säilitab saavutatud taset. Adekvaatse neutrofiilide arvu säilitamiseks on vajalik ravimi pikaajaline igapäevane manustamine. Patsiendil saavutatud ravivastusest lähtuvalt võib esialgset annust pärast ühe- kuni kahe nädalast ravi kahekordistada või poole võrra vähendada. Seejärel korrigeeritakse annust individuaalselt iga 1...2 nädala järel, et säilitada keskmist neutrofiilide arvu vahemikus $1,5 \times 10^9/l$... $10 \times 10^9/l$. Kiirem annuse suurendamise ajakava võib olla näidustatud raskekujuliste infektsioonidega patsientidel. Kliiniliste uuringute käigus saavutati 97% ravile allunud patsientidest täielik ravivaste annusega ≤ 24 µg/kg päevas. Neupogen'i pikaajalise manustamise ohutust raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsientidele annustes üle 24 µg/kg päevas ei ole kindlaks tehtud.

Manustamisviis

Kaasasündinud, idiopaatiline või tsükliline neutropeenia: Neupogen'i tuleb manustada nahaaluse süstena.

HIV-nakkusega patsiendid

Annustamine

Neutropeenia korrigeerimine.

Neupogen'i soovitatav algannus on 0,1 MÜ (1 µg)/kg päevas, mida tiitritakse maksimaalse annuseni 0,4 MÜ (4 µg)/kg päevas kuni neutrofiilide arv on tõusnud püsivalt üle taseme $2,0 \times 10^9/l$. Kliinilistes uuringutes saadi nende annuste kasutamisel ravivastus > 90% patsientidest ning neutropeenia pöördumine saavutati keskmiselt 2 päevaga.

Väikesel arvul patsientidest (<10%) vajati neutropeenia pöördumiseks annuseid kuni 1,0 MÜ (10 µg)/kg päevas.

Neutrofiilide normaalse arvu säilitamine.

Kui on saavutatud neutropeenia pöördumine, tuleks kindlaks teha minimaalne efektiivne annus neutrofiilide normaalse arvu säilitamiseks. Esialgse annuse kohandamisena soovatakse manustamist üle päeva annuses 30 MÜ (300 µg)/ööpäevas. Vajadusel võib annuseid edaspidi kohandada vastavalt patsiendi neutrofiilide absoluutarvule, et neutrofiilide arv püsiks $> 2,0 \times 10^9/l$. Kliinilistes uuringutes oli vaja manustada 30 MÜ (300 µg) päevas 1...7 päeval nädalas, et säilitada neutrofiilide absoluutarvu tasemel $> 2,0 \times 10^9/l$. Annutamissageduse mediaan oli 3 korda nädalas. Neutrofiilide absoluutarvu säilitamiseks tasemel $> 2,0 \times 10^9/l$ võib olla vajalik pikaajaline ravi.

Manustamisviis

Neutropeenia korrigeerimiseks või neutrofiilide normaalse arvu säilitamiseks tuleb Neupogen'i manustada nahaaluse süstena.

Eakad

Neupogen'i kliinilised uuringud hõlmasid väikse arvu eakaid patsiente, kuid spetsiaalseid uuringuid selles vanusegrupis ei ole teostatud ja seetõttu ei saa anda annustamise erijuhiseid.

Neerukahjustusega patsiendid

Uuringute põhjal ei erine Neupogen'i farmakokineetiline ja farmakodünaamiline profiil raskekujulise neeru- või maksapuudulikkusega patsientidel tavapärasest, mistõttu annuse kohandamine nimetatud asjaoludel ei ole vajalik.

Raskekujulise kroonilise neutropeenia ja pahaloomuliste kasvajate ravi lastel

Kuuskümmend viis protsenti raskekujulise kroonilise neutropeenia uuringuprogrammis osalenud patsientidest olid nooremad kui 18 aastat. Ravi efektiivsus selles vanuserühmas, mis hõlmas enamikku kaasasündinud neutropeeniaga patsientidest, oli ilmne. Ohutusprofiil raskekujulise kroonilise neutropeenia tõttu ravi saanud lastel ei erinenud millegi poolest.

Lastega tehtud kliiniliste uuringute andmed näitavad, et Neupogen'i ohutus ja efektiivsus on tsütotoksilist keemiaravi saavatel täiskasvanutel ja lastel sarnased.

Annustamisjuhised lastele on samad, mis müeol-supressiivset tsütotoksilist keemiaravi saavatele täiskasvanutele.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abivainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Neupogen'i ei tohi kasutada tsütotoksilise keemiaravi kehtestatud annuste ületamiseks.

Neupogen'i ei tohi manustada raske kaasasündinud neutropeeniaga patsientidele, kellel tekib leukopeenia või on tõendid selle kujunemisest.

Neupogen'iga ravitud patsientidel on teatatud ülitundlikkuse, k.a anafülaktiliste reaktsioonide, tekkest esmase või korduva ravi käigus. Kliiniliselt olulise ülitundlikkusega patsientide ravi Neupogen'iga tuleb jäädavalt lõpetada. Ärge manustage Neupogen'i patsientidele, kes on olnud ülitundlikud filgrastiimile või pegfilgrastiimile.

Sarnaselt kõikidele raviotstarbelistele valkudele, on võimalik immunogeensuse teke. Filgrastiimivastaste antikehade teke tõenäosus on üldiselt väike. Võivad tekkida seonduvad antikehad, nagu võib eeldada kõikide bioloogiliste ravimite puhul, kuid praeguseks ei ole neil seost neutraliseeriva toimega.

Pahaloomuliste rakkude kasv

In vitro võib granulotsüütide koloonia stimulatsioonifaktor soodustada müeloidsete rakkude ning ka mõnede mittemüeloidsete rakkude kasvu.

Müelodüsplaasia või kroonilise müeloidse leukeemiaga patsientidel ei ole Neupogen'i kasutamise ohutust ja efektiivsust tõestatud.

Nendel juhtudel ei ole Neupogen'i kasutamine näidustatud. Eriline tähelepanu on vajalik kroonilise müeloidse leukeemia blastse faasi eristamisel ägedast müeloidsest leukeemiast.

Kuna vastavad andmed ohutuse ja efektiivsuse kohta on piiratud, tuleb sekundaarse ägeda müeloidse leukeemiaga patsientidele manustada Neupogen'i ettevaatusega.

Neupogen'i ohutus ja efektiivsus ei ole tõestatud alla 55-aastastel *de novo* ägeda müeloidse leukeemiaga patsientidel, kellel on head tsütogeneetilised näitajad (t(8;21), t(15;17) ja inv(16)).

Muud erilised ettevaatusabinõud.

Kui osteoporoosilist luuhaigust põdevatele patsientidele manustatakse Neupogen'i pidevalt kauem kui 6 kuud, tuleb jälgida luutiheduse näitajaid.

Pärast G-CSF-i manustamist on teatatud pulmonaalsetest kõrvaltoimetest, eriti interstitsiaalsest kopsuhaigusest. Patsiendid, kellel on hiljuti olnud kopsuinfiltmaat või pneumoonia, võivad olla enam ohustatud. Hingamisteede kaebuste tekkimine (köha, palavik, düspnoe) koos kaasneva röntgenleiuga kopsuinfiltmaatide näol ja kopsufunktsiooni halvenemine võivad olla ägeda respiratoorse distressi sündroomi (ARDS) eelnähtudeks. Neupogen'i manustamine tuleb lõpetada ja anda asjakohast ravi.

Granulotsüütide kolooniat stimuleeriva faktori manustamise järgselt on teatatud kapillaaride lekke sündroomist, mida iseloomustab hüpotensioon, hüpoalbumineemia, ödeem ja hemokontsentratsioon. Patsiente, kellel tekivad kapillaaride lekke sündroomi sümptomid, peab hoolikalt jälgima ja nad peavad saama tavapärasest sümptomaatilist ravi, mis võib hõlmata ka intensiivravi vajadust (vt lõik 4.8).

Süstli nõelakate võib sisaldada kuiva naturaalselt kummi (lateksi derivaat), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

Spetsiaalsed ettevaatusabinõud kasvajaga patsientide puhul

Filgrastiimi manustamise järgselt on aeg-ajalt teatatud splenomegalia ja põrnarebendi juhtudest. Põrnarebendi mõned juhud lõppesid surmaga. Filgrastiimi saavaid isikuid, kes kaebavad valu vasakul ülakõhus ja/või õlas, tuleb uurida põrna suurenemise või rebendi suhtes.

Leukotsütoos

Vähem kui 5% Neupogen'iga (annus üle 0,3 MÜ (3 µg)/kg päevas) ravitud patsientidest on täheldatud leukotsütoosi $100 \times 10^9/l$ või enam. Seni ei ole teatatud ebasoovitavatest toimetest, mida võiks otseselt seostada sellise leukotsütoosi tasemega. Siiski, arvestades raske leukotsütoosiga seotud võimalikke ohte, peab ravi käigus Neupogen'iga regulaarselt kontrollima leukotsüütide arvu. Ravi Neupogen'iga tuleb lõpetada kohe, kui leukotsüütide arv tõuseb arvatava madalseisu järgselt uuesti tasemeni üle $50 \times 10^9/l$. Kui Neupogen'i manustatakse vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks perifeersesse verre, tuleks juhtudel, kui leukotsüütide arv tõuseb $>70 \times 10^9/l$ Neupogen'i manustamine lõpetada või annuseid vähendada.

Keemiaravi suurendatud annustega seotud ohud

Patsientide ravimisel tsütostaatikumide suurendatud annustega peab olema eriti ettevaatlik, sest kasvajavastase toime paranemine sel puhul on tõestamata ning tsütostaatikumide suurendatud annused võivad lisada toksilisi kõrvaltoimeid, sh südamele, kopsudele, närvisüsteemile ja nahale (palun tutvuda vastava tsütostaatikumi ravimi omaduste kokkuvõttega).

Ravi Neupogen'iga ei välista müelosupressiivse keemiaravi mõjul tekkivat trombotsütopeeniat ja aneemiat. Tulenevalt tsütostaatikumide suuremate annuste võimalikust manustamisest (nt määratud raviskeemi täisannused) on suurem oht trombotsütopeenia ja aneemia tekkeks. Soovitav on regulaarselt jälgida trombotsüütide arvu ja hematokriti väärtust. Eriti hoolikas peab olema, kui manustatakse eraldi või kombineeritult tsütostaatikume, mis teadaolevalt põhjustavad raskekujulist trombotsütopeeniat.

On leidnud kinnitust, et müelosupressiivse või müeloablatiivse keemiaravi järgse trombotsütopeenia kestus ja raskusaste vähenevad Neupogen'iga mobiliseeritud vereloome tüvirakkude mõjul.

Teised erilised ettevaatusabinõud

Neupogen'i mõju oluliselt vähenenud müeloidsete eelrakkude arvuga patsientidele ei ole uuritud. Neupogen suurendab neutrofiilide hulka, toimides eelkõige neutrofiilide prekursoritele. Seetõttu võib vähenenud neutrofiilide prekursorite hulgaga patsientidel olla neutrofiilide hulga tõus oodatust madalam (nt patsiendid, kes on suurtes annustes ja pikka aega saanud kiiritusravi või keemiaravi või kellel on luuüdi infiltreeritud kasvaja poolt).

Patsientidel, kes on saanud suureannuselise keemiaravi koos järgneva siirdamisega, on aeg-ajalt teatatud vaskulaarsetest häiretest, sealhulgas oklusiivsed veenihaigused ning vedelikumahu häired.

Allogeense luuüdi transplantatsiooni järgselt on G-CSF saavatel patsientidel esinenud transplantaatperemehe vastu haiguse juhte ja surmaga lõppenud juhte (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Seoses luuüdi suurenenud hematopoeetilise aktiivsusega vastusena ravile kasvufaktoriga on täheldatud mööduvaid kõrvalekaldeid luukoe skaneeringutes. Seda peab arvestama uuringutulemuste interpreteerimisel.

Erilised ettevaatusabinõud vereloome tüvirakkude mobiliseerimisel perifeersesse verre patsientidel

Mobilisatsioon

Kaht soovitatavat mobilisatsiooni meetodikat (filgrastiim üksi või kombinatsioonis müelosupressiivse keemiaraviga) võrdlevaid randomiseeritud prospektiivseid uuringuid samas patsientide populatsioonis ei ole teostatud. Variaabelsuse tõttu individuaalsete patsientide hulgas ja CD34⁺ rakkude määramiseks kasutatavates laboratoorses uuringutes on erinevate uuringute võrdlemine raske. Seetõttu ei ole võimalik soovitada ka optimaalset meetodit. Mobilisatsioonimeetodika tuleb valida iga individuaalse patsiendi puhul püstitatud ravieesmärgist lähtudes.

Eelnev tsütotoksiline keemiaravi

Eelneva väga intensiivse müelosupressiivse ravi korral võib vereloome tüviraku mobilisatsioon perifeersesse verre osutada ebapiisavaks, et saavutada soovitud minimaalset raku hulka ($\geq 2,0 \times 10^6$ /CD34⁺ rakku/kg) või trombotsüütide taastumist samale tasemele.

Mõned tsütotoksilised ained on tüvirakkudele eriti toksilised ja raskendavad seetõttu nende mobilisatsiooni. Näiteks melfalaani, karmustiini (BCNU) ja karboplatiini pikemaajaline manustamine enne mobilisatsiooni võib vähendada mobiliseeritavate tüvirakkude hulka. Sellegipoolest on tõestatud, et melfalaani, BCNU või karboplatiini manustamine koos Neupogen'iga on efektiivne tüvirakkude mobilisatsiooni seisukohalt. Juhul, kui on ette näha vajadust vereloome tüvirakkude mobilisatsiooniks, on soovitatav koguda tüvirakud varases ravistaadiumis. Enne suureannuselise keemiaravi kasutamist on oluline hinnata kogutud tüvirakkude hulka. Kui saadud kogus on väiksem eelpoolmainitud miinimumist, tuleb kaaluda alternatiivseid ravivõimalusi, mis ei nõua tüviraku siirdamist.

Kogutud tüvirakkude hulga määramine

Neupogen'iga ravitud patsientidelt kogutud tüvirakkude hulga hindamisel peab olema eriti tähelepanelik koguse määramise meetodika suhtes. CD34⁺ rakkude voolutsütoomeetrilise analüüsi tulemused varieeruvad, sõltuvalt täpsest metodoloogiast ja eri laboratooriumides teostatud uuringutel põhinevatest tõlgendamissoovitustest. Seetõttu on tulemuste tõlgendamisel vajalik ettevaatus.

Statistiline analüüs viitab komplekssele, kuid pidevale sõltuvusele tagasimanustatud CD34⁺ rakkude hulga ja trombotsütaarse taastumise kiiruse vahel.

Minimaalne soovitatav kogus $\geq 2,0 \times 10^6$ /CD34⁺ rakku/kg põhineb avaldatud kogemustel saavutatud adekvaatse hematoloogilise taastumise kohta. Nimetatud koguse suurendamisel näib taastumine olevat kiirem ja vastupid.

Erilised ettevaatusabinõud vereloome tüvirakkude mobiliseerimisel perifeersesse verre tervetel doonoritel

Vereloome tüvirakkude perifeersesse verre mobiliseerimisest ei saa doonorid otseselt kasu ja selle kasutamist tuleks kaaluda ainult tüvirakkude allogeense siirdamise eesmärgil.

Vereloome tüvirakkude perifeersesse verre mobiliseerimist tohib kaaluda ainult nende doonorite puhul, kes vastavad normaalsetele kliinilistele ja laboratoorsetele valikukriteeriumidele tüvirakkude doneerimiseks, pöörates erilist tähelepanu hematoloogilistele näitajatele ja infektsioonhaigusele.

Neupogen'i ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud tervetel doonoritel vanuses alla 16 ja üle 60 eluaasta.

Neupogen'i saavatel patsientidel on väga sageli teatatud trombotsütopeeniast. Seetõttu tuleb hoolikalt jälgida trombotsüütide arvu.

Filgrastiimi manustamise ja leukaferesi järgselt täheldati 35% uuringus osalejaist mööduvat trombotsütopeeniat (trombotsüütide arv $<100 \times 10^9/l$). Nende seas kahel uuritava vahel vähenes trombotsüütide arv alla $50 \times 10^9/l$ ja vajalik oli leukaferes.

Kui leukaferesi vajatakse rohkem kui üks kord, tuleks enne leukaferesi läbiviimist pöörata erilist tähelepanu doonoritele, kelle trombotsüütide arv on $<100 \times 10^9/l$. Üldiselt ei soovitata afereesi, kui trombotsüütide arv on $<75 \times 10^9/l$.

Leukaferesi ei tohi teostada doonoritel, kes saavad antikoagulantravi või kellel on teadaolev vere hüübimishäire.

Neupogen'i manustamine tuleb katkestada või annuseid vähendada, kui leukotsüütide arv tõuseb $>70 \times 10^9/l$.

Vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks perifeersesse verre G-CSF preparaate saavaid doonoreid tuleb jälgida kuni hematoloogiliste näitajate normaliseerumiseni.

Pärast G-CSF manustamist tervetele doonoritele on täheldatud mööduvaid tsütogeneetilisi muutusi. Nende muutuste olulisus ei ole teada. Siiski ei saa välistada pahaloomulise müeloidse kasvajaklooni edendamise ohtu. Afereesi teostamise keskuses on soovitatav süstemaatiliselt registreerida ja jälgida andmeid tüviraku doonorite kohta vähemalt 10 aastat, et oleks ülevaade pikaajalise ohutuse kohta.

Tervetel doonoritel (ja patsientidel) on G-CSF manustamise järgselt sageli teatatud asümptomaatilise splenomegalia ja aeg-ajalt põrnarebendi tekkest. Mõned põrnarebendi juhtumid on lõppenud surmaga. Seetõttu tuleb hoolikalt jälgida põrna suurust (nt arstlikul läbivaatusel, ultraheliuuringul). Põrnarebendit tuleks kahtlustada doonoritel ja/või patsientidel, kes kaebavad valu vasakul ülakõhus või õlas.

Sageli on teatatud düspnoe ja aeg-ajalt pulmonaalsete kõrvaltoimete (hemoptüüs, kopsuverejooks, kopsuinfiltraadid ja hüpoksia) esinemisest tervetel doonoritel. Pulmonaalsete kõrvaltoimete kahtlusel või nende esinemisel tuleb kaaluda Neupogen'i manustamise katkestamist ja anda asjakohast meditsiinilist abi.

Erilised ettevaatusabinõud Neupogen'iga mobiliseeritud allogeensete vereloome tüvirakkude retsipientide puhul

Olemasolevate andmete põhjal võivad immunoloogilised koostoimed siirdatud allogeensete vereloome tüvirakkude ja retsipiendi vahel suurendada riski ägeda ja kroonilise siirik-peremehe vastu haiguse tekkeks, võrreldes luuüdi siirdamisega.

Ettevaatusabinõud raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsientide puhul

Vererakkude arv

Neupogen'i saavatel patsientidel on sageli teatatud trombotsütoopeeniast. Trombotsüütide hulka peab hoolikalt jälgima, eriti Neupogen'iga ravi esimestel nädalatel. Patsientidel, kellel tekib trombotsütoopeenia (s.o trombotsüütide arv on püsivalt $<100\,000/\text{mm}^3$), peab kaaluma Neupogen'i manustamise ajutist katkestamist või annuse vähendamist.

Võivad tekkida teised vererakkude muutused, sh aneemia ning müeloidsete eelrakkude arvu mööduv suurenemine, mis nõuavad vererakkude arvu täpset jälgimist.

Transformatsioon leukeemiaks või müelodüsplastiliseks sündroomiks

Raskekujulise kroonilise neutropeenia diagnoosimisel peab olema eriti hoolikas, eristamaks seda teistest hematoloogilistest haigustest nagu aplastiline aneemia, müelodüsplaasia ja müeloidne leukeemia. Enne ravi alustamist peab tegema täieliku vereanalüüsi, koos „verevalemi” ja trombotsüütide hulga kindlaksmääramisega ning hindama luuüdi morfoloogiat ja kariotüüpi.

Uuringute käigus Neupogen'iga ravitud raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsientidel esines harva (ligikaudu 3% juhtudest) müelodüsplastilisi sündroomi (MDS) või leukeemiat. Need andmed puudutavad ainult kaasasündinud neutropeeniaga patsiente. MDS ja leukeemiad on haiguse loomulikud komplikatsioonid ning nende seos Neupogen'iga on ebaselge. Ligikaudu 12% patsientidest, kelle tsütogeneetilised näitajad olid uuringu alustamisel normaalsed, täheldati rutiinsel korduval hindamisel rakulisi muutusi, sh monosoomia 7. Praegu on ebaselge, kas raskekujulise kongenitaalse neutropeeniaga patsiendid, kes saavad pikaajalist ravi Neupogen'iga, on disponeeritud tsütogeneetiliste muutuste, MDS-le või leukeemilisele transformatsioonile. Soovitav on regulaarsete intervallide (ligikaudu iga 12 kuu järel) teha morfoloogiline ja tsütogeneetiline luuüdi uuring.

Teised erilised ettevaatusabinõud

Muud mööduva neutropeenia põhjused, nagu näiteks viirusinfektsioonid, peavad olema välistatud.

Filgrastiimi manustamise järgselt on teatatud väga sageli splenomegaalia ja sageli põrnarebendi juhtudest. Filgrastiimi saavaid isikuid, kes kaebavad valu vasakul ülakõhus ja/või õlas, tuleb uurida põrna suurenemise või rebendi suhtes.

Neupogen'iga ravimise otsene tagajärg on splenomegaalia. 31% raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsientidest täheldati palpeeritavat splenomegaaliat. Radiograafiliselt määratud põrna mahu suurenemist täheldati kohe ravi alustamisel Neupogen'iga ja see püsis platoona. Annuse vähendamisel põrna edasine suurenemine aeglustus või peatus, 3% patsientidest oli vajalik splenektomia. Põrna suurust peab regulaarselt jälgima. Kõhu palpatsioon peaks olema piisav põrna mahu ebanormaalse suurenemise kindlakstegemiseks.

Hematuuria oli sage ja väiksel arvul patsientidel tekkis proteiinuuria. Nende muutuste jälgimiseks tuleb regulaarselt teha uriinianalüüs.

Ohutus ja efektiivsus ei ole tõestatud vastsündinute ja autoimmuunse neutropeeniaga patsientide ravi korral.

Erilised ettevaatusabinõud HIV-nakkusega patsientidel

Neupogen'i manustamise järgselt on sageli teatatud splenomegaaliast. Filgrastiimi saavaid isikuid, kes kaebavad valu vasakul ülakõhus ja/või õlas, tuleb uurida põrna suurenemise või rebendi suhtes.

Vererakkude arv

Hoolikalt tuleb jälgida neutrofiilide absoluutarvu, eelkõige esimestel ravinädalatel Neupogen'iga. Osadel patsientidel võib väga kiiresti tekkida ravivastus ja oluline neutrofiilide arvu tõus pärast

Neupogen'i algannuse manustamist. Neupogen'i manustamise esimesel 2...3 päeval soovitatakse neutrofiilide absoluutarvu määrata üks kord päevas. Edaspidi soovitatakse neutrofiilide absoluutarvu määramist säilitusravi ajal vähemalt kaks korda nädalas esimesel kahel nädalal ja järgnevalt üks kord nädalas või igal teisel nädalal. Tsüklilise ravi korral Neupogen'i annustega 30 MÜ (300 µg)/kg päevas võivad ilmnedu ulatuslikud kõikumised patsiendi neutrofiilide absoluutarvus. Madalaima neutrofiilide absoluutarvu kindlaks tegemiseks soovitatakse võtta vereanalüüsid neutrofiilide absoluutarvu määramiseks vahetult enne iga Neupogen'i annuse manustamist.

Müelosupressiivsete ravimite suurendatud annustega seotud ohud

Ravi Neupogen'iga ei välista müelosupressiivsetest ravimitest tingitud trombotsütopeeniat ega aneemiat. Kuna koos Neupogen'i manustamisega suureneb võimalus nimetatud ravimite annuste või arvu suurendamiseks, suureneb oht trombotsütopeenia ja aneemia tekkeks. Soovitav on regulaarne verepildi jälgimine (vt eestpoolt).

Müelosupressiooni põhjustavad infektsioonid ja pahaloolumulised kasvaja

Neutropeeniat võivad põhjustada luuüdi infiltratsioonid oportunistlikud infektsioonid (nagu *Mycobacterium avium*'i kompleks) või pahaloolumulised kasvaja (lümfoom). Teadaoleva luuüdi infektsioosse või kasvaja infiltratsiooniga patsientidel peab kaaluma põhihaiguse ravi lisaks neutropeenia ravile Neupogen'iga. Neupogen'i mõju infektsioonist või pahaloolumulisest kasvajast tingitud luuüdi infiltratsiooni tagajärjel tekkinud neutropeeniale ei ole välja selgitatud.

Erilised ettevaatusabinõud sirprakulise aneemia sümptomaatilise kandluse ja sirprakulise aneemia puhul

Teatatud on sirprakuliste kriiside tekkest, mis mõnel juhul on lõppenud surmaga, seoses Neupogen'i kasutamisega sirprakulise aneemia sümptomaatilise kandlusega või sirprakulise aneemiaga patsientide raviks. Arst peab olema ettevaatlik Neupogen'i kasutamisel sirprakulise aneemia sümptomaatilise kandlusega või sirprakulise aneemiaga patsientidel.

Kõik patsiendid

Neupogen sisaldab sorbitooli (E420). Seda ravimit ei tohi manustada kaasasündinud fruktoositalumatusega patsientidele.

Neupogen sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatiumi 0,6 mg/ml kohta, st on põhimõtteliselt naatriumivaba.

Granulotsüütide kolooniat stimuleerivate faktorite (G-CSF) jälitavuse parandamiseks tuleb patsiendi haigusluku selgelt märkida manustatud ravimi kaubanduslik nimetus.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja teised koostoimed

Neupogen'i ohutus ja efektiivsus, manustatuna samal päeval müelosupressiivse tsütotoksilise keemiaraviga, on tõestamata. Arvestades kiiresti jagunevate müeloidsete rakkude tundlikkust müelosupressiivsele tsütostaatilisele ravile, ei soovitata ravi Neupogen'iga 24 tundi enne ja 24 tundi pärast keemiaravi. Esialgsed andmed väikese arvu patsientide kohta, kes on saanud ravi samaaegselt Neupogen'i ja 5-fluorouratsiiliga näitavad, et neutropeenia raskusaste võib ägeneda.

Võimalikke koostoimeid teiste hematopoeetiliste kasvufaktorite ja tsütokiinidega ei ole kliiniliste uuringute käigus kindlaks tehtud.

Kuna liitium soodustab neutrofiilide vabanemist, võib liitium tugevdada Neupogen'i toimeid. Kuigi sellist koostoimet ei ole uuritud, puuduvad tõendid selle koostoime ohtlikkuse kohta.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Filgrastiimi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele. Suurte annuste korduval manustamisel täheldati küülikutel tiinuse katkemise sagenemist ja toksilisust emasloomal (vt lõik 5.3). Kirjanduses on avaldatud viiteid, mille järgi läbib filgrastiim naistel platsentaarbarjääri.

Neupogen'i ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal.

Naisi, kes rasestuvad ravi ajal Neupogen'iga, kutsutakse osalema Amgen'i raseduse jälgimise programmis. Kontaktandmed on selle infolehe lõpus.

Imetamine

Ei ole teada, kas filgrastiim ja metaboliidid erituvad rinnapiima. Ohtu vastsündinule ja imikule ei saa välistada. Tuleb otsustada, kas lõpetada rinnaga toitmine või lõpetada (mitte alustada) ravi Neupogen'iga, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Naisi, kes imetavad ravi ajal Neupogen'iga, kutsutakse osalema Amgen'i imetamise jälgimise programmis. Kontaktandmed on selle infolehe lõpus.

Fertiilsus

Filgrastiim ei avaldanud kahjulikku toimet isas- ega emasrottide reproduktiivsusele ega fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

a. Ohutusprofili kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes oli pahaloomulise kasvajaga patsientidel kõige sagedasem kõrvaltoime lihas-skeleti valu, mis oli 10% patsientidest kerge või mõõdukas ja 3% patsientidest tugev.

Teatatud on ka siirik-peremehe vastu haigusest (vt lõik c, allpool).

Vereloome tüvirakkude mobiliseerimisel perifeersesse verre tervetel doonoritel oli kõige sagedamini teatatud kõrvaltoime lihas-skeleti valu. Doonoritel täheldati leukotsütoosi ning filgrastiimi manustamise ja leukafereesi järgselt ka trombotsütopeeniat. Teatatud on ka splenomegaliast ja põrnarebendist. Mõned põrnarebendi juhud olid fataalsed.

Raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsientidel olid kõige sagedasemad Neupogen'iga seotud kõrvaltoimed luuvalu, üldine lihas-skeleti valu ja splenomegalia. Neupogen'iga ravitud kaasasündinud neutropeeniaga patsientidel on tekkinud müelodüsplastiline sündroom või leukeemia (vt lõik 4.4).

Pärast granulotsüütide kolooniat stimuleeriva faktori manustamist keemiaravi saavatele kasvajaga patsientidele ja tervetele doonoritele, kellel mobiliseeritakse vereloome tüvirakke perifeersesse verre, on aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) teatatud kapillaaride lekke sündroomist, mis võib olla eluohtlik, kui seda ei ravita õigeaegselt; vt lõik 4.4 ja lõik 4.8, alalõik c.

Kliinilistes uuringutes olid HIV-infektsiooniga patsientidel ainsateks Neupogen'i manustamisega seostatud kõrvaltoimeteks lihas-skeleti valu, luuvalu ja müalgia.

b. Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

Allolevates tabelites kirjeldatud kõrvaltoimed pärinevad kliinilistest uuringutest ja kõrvaltoime teatistest. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras. Andmed on esitatud eraldi pahaloomulise kasvajaga patsientide kohta, tervete doonorite kohta, kellel mobiliseeriti vereloome tüvirakke perifeersesse verre, raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsientide ja HIV-infektsiooniga patsientide kohta, kajastades erinevaid kõrvaltoimeprofile nendes populatsioonides.

Pahaloomulise kasvajaga patsiendid

| MedDRA organsüsteemi klass | Kõrvaltoimed | | | | |
|---|--|---|---|--------------------------------------|--------------------------|
| | Väga sage (≥ 1/10) | Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10) | Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100) | Harv (≥ 1/10000 kuni < 1/1000) | Väga harv (< 1/10000) |
| Vere ja lümfisüsteemi häired | | | Põrnarebend ^a Splenomegalia ^{a, c} Sirprakuline kriis ^a | | |
| Immuunsüsteemi häired | | Ülitundlikkus ravimi suhtes ^a | Siirik-peremehe vastu haigus ^b | | |
| Ainevahetus- ja toitumishäired | Kusihappe tõus veres Laktaat- dehüdrogenaasi tõus veres Söögiisu vähenemine ^a | | Pseudopodagra ^a | | |
| Närvisüsteemi häired | Peavalu ^a | | | | |
| Vaskulaarsed häired | | Hüpotensioon | Okluusivne veenihaigus ^d Vedelikumahu häired Kapillaaride lekke sündroom ^a | | |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired | Orofarüingeaalne valu ^a Kõha ^a Düsnoe | Hemoptüüs ^c | Äge respiratoorne distress-sündroom ^a Hingamis- puudulikkus ^a Kopsuturse ^a Interstitsiaalne kopsuhaigus ^a Kopsuinfiltraadid ^a Kopsuverejooks | | |
| Seedetrakti häired | Diarröa ^a Oksendamise ^a Kõhukinnisus ^a Iiveldus ^a | | | | |
| Maksa ja sapiteede häired | Gamma- glutamüül- transferaasi tõus Alkaalse fosfataasi tõus veres | | | | |

| MedDRA organsüsteemi klass | Kõrvaltoimed | | | | |
|---|---|----------------------------------|---|--------------------------------------|--------------------------|
| | Väga sage (≥ 1/10) | Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10) | Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100) | Harv (≥ 1/10000 kuni < 1/1000) | Väga harv (< 1/10000) |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | Lööve ^a Alopeetsia ^a | | Sweet'i sündroom Naha vaskuliit ^a | | |
| Lihaskoe ja sidekoe kahjustused | Lihaskoe valu ^c | | Rematoidartriidi ägenemine | | |
| Neerude ja kuseteede häired | | Düsuuria | Kõrvalekalded uriinis | | |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | Asteenia ^a Jõuetus ^a Limaskesta põletik ^a | Valu rindkeres ^a | Valu ^a | | |

^a Vt lõik c

^b Allogeense luuüdi transplantatsiooni järgselt on teatatud siirik-peremehe vastu haiguse juhtudest ja surmaga lõppenud juhtudest (vt lõik c).

^c Sh luuvalu, seljavalu, artralgiat, müalgia, käte-jalgade valu, lihas-skeleti valu, lihas-skeleti valu rindkeres, kaelapiirkonna valu.

^d Juhte on täheldatud turuletulekujärgselt patsientidel luuüdi transplantatsioonil või vereloome tüvirakkude mobiliseerimisel perifeersesse verre.

^e Juhte täheldati kliinilistes uuringutes.

Vereloome tüvirakkude mobiliseerimine perifeersesse verre tervetel doonoritel

| MedDRA organsüsteemi klass | Kõrvaltoimed | | | | |
|---|---|---|--|--------------------------------------|--------------------------|
| | Väga sage (≥ 1/10) | Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10) | Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100) | Harv (≥ 1/10000 kuni < 1/1000) | Väga harv (< 1/10000) |
| Vere ja lümfisüsteemi häired | Trombotsütopeenia ^a Leukotsütoos ^a | Splenomegalia ^a | Põrnarebend ^a Sirprakulise aneemia kriis ^a | | |
| Immuun- süsteemi häired | | | Anafülaktiline reaktsioon | | |
| Ainevahetus- ja toitumishäired | | Laktaat- dehüdrogenaasi tõus veres ^a | Hüperurikeemia (kusiha sisalduse tõus veres) | | |
| Närvisüsteemi häired | Peavalu | | | | |
| Vaskulaarsed häired | | | Kapillaaride lekke sündroom ^a | | |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired | | Düspnoe | Kopsuverejooks Hemoptüüs Kopsuinfiltraadid Hüpkopsia | | |
| Maksa ja sapiteede häired | | Alkaalse fosfataasi tõus veres | Aspartaat- aminotransferaasi sisalduse tõus ^a | | |
| Lihaskoe ja sidekoe kahjustused | Lihaskoe valu ^b | | Reumatoidartriidi ägenemine | | |

^a vt lõik c

^b sh luuvalu, seljavalu, artralgiat, müalgia, valu jalgades ja kätes, lihas-skeleti valu, lihas-skeleti valu rindkeres, kaelavalu.

Raske kroonilise neutropeeniaga patsiendid

| MedDRA organsüsteemi klass | Kõrvaltoimed | | | | |
|---|---|--|--|--------------------------------------|--------------------------|
| | Väga sage (≥ 1/10) | Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10) | Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100) | Harv (≥ 1/10000 kuni < 1/1000) | Väga harv (< 1/10000) |
| Vere ja lümfisüsteemi häired | Splenomegalia ^a Aneemia | Põrnarebend ^a Trombo- tsütopenia ^a | Sirprakulise aneemia kriis ^a | | |
| Ainevahetus- ja toitumishäired | Hüperurikeemia Vere glükoosisisalduse langus Laktaat- dehüdrogenaasi tõus veres | | | | |
| Närvisüsteemi häired | Peavalu | | | | |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired | Epistaksis | | | | |
| Seedetrakti häired | Diarröa | | | | |
| Maksa ja sapiteede häired | Hepatomegalia Alkaalse fosfataasi tõus veres | | | | |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | Lööve | Naha vaskuliit Alopeetsia | | | |
| Lihaskoe ja sidekoe kahjustused | Lihaskoe valu ^b Artralgia | Osteoporoos | | | |
| Neerude ja kuseteede häired | | Hematuuria | Proteiinuuria | | |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | | Süstekoha reaktsioon | | | |

^a vt lõik c

^b sh luuvalu, seljavalu, artralgia, müalgia, valu jalgades ja kätes, lihas-skeleti valu, lihas-skeleti valu rindkeres, kaelavalu.

HIV-infektsiooniga patsiendid

| MedDRA organsüsteemi klass | Kõrvaltoimed | | | | |
|---------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|--|--------------------------------------|--------------------------|
| | Väga sage (≥ 1/10) | Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10) | Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100) | Harv (≥ 1/10000 kuni < 1/1000) | Väga harv (< 1/10000) |
| Vere ja lümfisüsteemi häired | | Splenomegalia ^a | Sirprakulise aneemia kriis ^a | | |
| Lihaskoe ja sidekoe kahjustused | Lihaskoe valu ^b | | | | |

^a vt lõik c

^b sh luuvalu, seljavalu, artralgia, müalgia, valu jalgades ja kätes, lihas-skeleti valu, lihas-skeleti valu rindkeres, kaelavalu.

c. Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Allogeense luuüdi transplantatsiooni järgselt on G-CSF'iga ravitavatel patsientidel teatatud siirik-peremehe vastu haigusjuhtudest ja surmajuhtudest (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Granulotsüütide kolooniat stimuleeriva faktori kasutamisel on turuletulekujärgselt teatud kapillaaride lekke sündroomi juhtudest. Need on üldiselt tekkinud kaugelearenenud pahaloomulise haigusega, sepsisega, mitme tsütotoksilise keemiaravimiga ravitavatel või afereesi saavatel patsientidel (vt lõik 4.4).

Pahaloomulise kasvajaga patsiendid

Randomiseeritud, platseebokontrolliga kliiniliste uuringute põhjal ei suurenda Neupogen tsütotoksilise keemiaravi kõrvaltoimete esinemissagedust. Nendes kliinilistes uuringutes esinesid nii Neupogen/keemiaravi kui platseebo/keemiaravi korral võrdse sagedusega järgmised kõrvaltoimed: iiveldus ja oksendamine, alopeetsia, kõhulahtisus, kurnatus, anoreksia (söögiisu vähenemine), limaskestapõletik, peavalu, köha, nahalööve, valu rindkeres, asteenia, farüngolarüngeaalne valu (neelu-kõripiirkonna valu), kõhukinnisus ja ebamäärase lokaliseerimisega valud.

Turuletulekujärgselt on Neupogen'iga ravitud patsientidel teatatud naha vaskuliidist. Vaskuliidi tekkemehhanism Neupogen'iga ravitavatel patsientidel ei ole teada. Kliiniliste uuringute alusel on oodatav esinemissagedus „aeg-ajalt“.

Turuletulekujärgselt on teatatud Sweet'i sündroomi (äge febriline dermatoos) juhtudest. Kliiniliste uuringute alusel on oodatav esinemissagedus „aeg-ajalt“.

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt on teatatud kopsukõrvaltoimetest, sh interstitsiaalne kopsuhaigus, kopsuõdem ja kopsuinfiltraadid, mille järgselt tekkis mõnel juhul hingamispuudulikkus või äge respiratoorne distress-sündroom, mis võib lõppeda surmaga (vt lõik 4.4).

Filgrastiimi manustamise järgselt on aeg-ajalt teatatud splenomegalia ja põrnarebendi juhtudest. Põrnarebendi mõned juhud lõppesid surmaga (vt lõik 4.4).

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt on teatatud ülitundlikkuselaadsetest reaktsioonidest, k.a anafülaksia, nahalööve, urtikaaria, angioõdem, düspnoe ja hüpotensioon, mis tekkisid esmasel või korduval ravil. Üldiselt teatati neist kõrvaltoimetest sagedamini pärast intravenooset manustamist. Mõnikord põhjustas korduv manustamine sümptomite taastekke, viidates põhjuslikule seosele. Tõsise allergilise reaktsiooni saanud patsientidel peab ravi Neupogen'iga püsivalt lõpetama.

Turuletulekujärgselt on sirprakulise aneemia sümptomaatilise kandlusega või sirprakulise aneemiaga patsientidel teatatud sirprakulise aneemia kriisi üksikjuhtudest (vt lõik 4.4). Kliiniliste uuringute alusel on oodatav esinemissagedus „aeg-ajalt“.

Neupogen'iga ravitud pahaloomulise kasvajaga patsientidel on teatatud pseudopodagra juhtudest. Kliiniliste uuringute alusel on oodatav esinemissagedus „aeg-ajalt“.

Vereloome tüvirakkude mobiliseerimine perifeersesse verre tervetel doonoritel

Tervetel doonoritel ja patsientidel on filgrastiimi manustamise järgselt sageli teatatud asümptomaatilise splenomegalia ja aeg-ajalt põrnarebendi tekkest. Põrnarebendi mõned juhud lõppesid surmaga (vt lõik 4.4).

Teatud on kõrvalnähtudest kopsudes (hemoptüüs, kopsuverejooks, kopsuinfiltraadid, düspnoe ja hüpoksia; vt lõik 4.4).

Aeg-ajalt on kirjeldatud artriidisümptomite ägenemist.

Leukotsütoosi (leukotsüüdid $>50 \times 10^9/l$) täheldati 41% doonoritest ning filgrastiimi ja leukafereesi järgset mööduvat trombotsütopeeniat (trombotsüüdid $<100 \times 10^9/l$) täheldati 35% doonoritest (vt lõik 4.4).

Raske kroonilise neutropeeniaga patsiendid

Kõrvaltoimetena on muuhulgas täheldatud splenomegaaliat, mis võib harvadel juhtudel progresseeruda, põrnarebendit ja trombotsütopeeniat (vt lõik 4.4).

Neupogen'iga võimalikult seotud kõrvaltoimed, mis tüüpiliselt tekkisid $<2\%$ raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsientidest, olid süstekoha reaktsioon, peavalu, hepatomegalia, artralgia, alopeetsia, osteoporoos ja nahalööve.

Pikaajalisel kasutamisel teatati naha vaskuliidi tekkest 2% raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsientidest.

HIV-infektsiooniga patsiendid

Splenomegaaliast teatati seoses Neupogen'iga $<3\%$ patsientidest. Kõikide patsientide puhul oli põrna suurenemine arstliku läbivaatuse hinnangul kerge kuni keskmise raskusastmega, kliiniliselt healoomulise kuluga ja ühelgi juhul ei olnud vajalik põrna eemaldamine. Splenomegalia on HIV-infektsiooniga patsientide puhul tavaliseks muutuseks, mida esineb erinevas raskusastmes enamikul AIDS-iga patsientidest. Seos Neupogen'iga on seetõttu ebaselge (vt lõik 4.4).

d. Lapsed

Lastega tehtud kliiniliste uuringute andmed näitavad, et tsütotoksilist keemiaravi saavatel täiskasvanutel ja lastel on Neupogen'i ohutus ja efektiivsus sarnased, mille põhjal võib arvata, et filgrastiimi farmakokineetikas ei ole east tingitud erinevusi. Ainuke pidevalt teatatud kõrvaltoime oli lihas-skeleti valu, mis ei erinenud täiskasvanute populatsiooni kogemustest.

Neupogen'i kasutamise kohta lastel ei ole piisavalt andmeid.

e. Teised eripopulatsioonid

Kasutamine eakatel

Üle 65-aastastel isikutel ei täheldatud ohutuse või efektiivsuse üldisi erinevusi, võrreldes nooremate täiskasvanutega (>18 -aastased), kes said tsütotoksilist keemiaravi, ning kliinilise kogemuse põhjal ei ole eakate ja nooremate täiskasvanud patsientide ravivastuses erinevusi. Neupogen'i hindamiseks eakatel teiste kinnitatud näidustuse korral ei ole piisavalt andmeid.

Raske kroonilise neutropeeniaga lapsed

Neupogen'iga pikaajaliselt ravitavatel raske kroonilise neutropeeniaga lastel on teatatud luutiheduse languse ja osteoporoosi juhtudest. Kliiniliste uuringute andmete põhjal hinnatud sagedusmääratlus on „sage“.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Neupogen'i üleannustamisest tulenevad toimed on kindlaks tegemata. Neupogen'iga ravi katkestamisel langeb tsirkuleerivate neutrofiilide hulk 1...2 päeva jooksul tavaliselt 50%, saavutades normaalse taseme 1...7 päevaga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: tsütokiinid,
ATC-kood: L03AA02.

Inimese G-CSF on glükoproteiin, mis reguleerib küpsete neutrofiilide produktsiooni ja vabanemist luuüdist. Neupogen'is sisalduv r-metHuG-CSF (filgrastiim) põhjustab 24 tunni jooksul märkimisväärse neutrofiilide ja vähemal määral monotsüütide arvu tõusu perifeerses veres. Mõnedel raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsientidel võib Neupogen esile kutsuda tsirkuleerivate eosinofiilide ja basofiilide arvu vähese relatiivse tõusu võrreldes algnäitajaga, mõnedel neist patsientidest võib eosinofiilide või basofiilide hulk olla tõusnud juba enne ravi.

Soovitatud annuste kasutamisel sõltub neutrofiilide hulga tõus annuse suurusest. Kemotaktilise ja fagotsütoosifunktsiooni uuringud on näidanud, et filgrastiimi mõjul produtseeritud neutrofiilid on normaalsete või võimendatud omadustega. Ravi lõpetamisel filgrastiimiga väheneb tsirkuleerivate neutrofiilide hulk 50% võrra 1...2 päeva jooksul, normaalne tase saabub 1...7 päeva jooksul.

Tsütotoksilist keemiaravi saavate patsientide ravi filgrastiimiga vähendab oluliselt neutropeenia ja febrilise neutropeenia esinemissagedust ja raskusastet ning lühendab selle kestust. Ägeda müeloidse leukeemiaga patsientide induktsioonravile või müeloablatiivsele ravile koos pärastise luuüdi transplantaatsiooniga järgnev ravi filgrastiimiga vähendab febrilise neutropeenia kestust, antibiootikumide kasutamist ja hospitaliseerimist. Kummalgi juhul ei vähenenud palaviku esinemissagedus ega registreeritud infektsioonide arv. Müeloablatiivse ravi järgselt luuüdi siirdamise läbi teinud patsientidel palaviku kestus ei lühenenud.

Ravi filgrastiimiga nii ükski kui keemiaravi järgselt mobiliseerib hematopoeetilised tüvirakud perifeersesse verre. Neid autoloogseid perifeerses veres olevaid vereloome tüvirakke on võimalik koguda ja pärast suureannuselise tsütotoksilise keemiaravi tagasi manustada nii täiendavalt luuüdi siirdamisele kui selle asendusena. Vereloome tüvirakkude infusioon kiirendab hematopoeetilist taastumist, lühendades hemorraagiliste komplikatsioonide võimaliku tekke perioodi ja vähendades trombotsüütide infusiooni vajadust.

Neupogen'iga mobiliseeritud allogeensete vereloome tüvirakkude retsipientidel oli hematoloogiline taastumine oluliselt kiirem, mis lühendas olulisel määral trombotsüütide iseenesliku taastumise aega, võrreldes allogeense luuüdi siirdamisega.

Euroopas läbi viidud retrospektiivses uuringus hinnati G-CSF kasutamist ägeda leukeemiaga patsientidel allogeense luuüdi transplantaatsiooni järgselt, G-CSF manustamisel suurenes siirik-peremehe vastu haiguse (GvHD – *graft versus host disease*) tekkerisk, raviga seotud suremus (RSS) ja üldine suremus. Teises rahvusvahelises retrospektiivses uuringus ägeda ja kroonilise müelogeense leukeemiaga patsientidel ei esinenud muutust transplantaat-peremehe vastu haiguse tekkeriski, RSS ja üldise suremuse osas. Allogeense transplantaadi uuringute metaanalüüsis, sealhulgas 9 prospektiivset randomiseeritud uuringut, 8 retrospektiivset uuringut ja 1 kontrollitud juhuga uuring, ei täheldatud muutust ägeda või kroonilise siirik-peremehe vastu haiguse tekkeriski või raviga seotud varajase suremuse osas.

**GvHD ja RSS suhteline risk (95% usaldusvahemik) G-CSF-ravi korral luuüdi
transplantatsiooni järgselt**

| Publikatsioon | Uuringu aeg | Arv | Äge II-IV GvHD | Krooniline GvHD | RSS |
|--|------------------------|------------|---------------------------|----------------------------|----------------------|
| Meta-analüüs (2003) | 1986-2001 ^a | 1198 | 1,08 (0,87; 1,33) | 1,02 (0,82; 1,26) | 0,70 (0,38; 1,31) |
| Euroopa retrospektiivne uuring (2004) | 1992-2002 ^b | 1789 | 1,33 (1,08; 1,64) | 1,29 (1,02; 1,61) | 1,73 (1,30; 2,32) |
| Rahvusvaheline retrospektiivne uuring (2006) | 1995-2000 ^b | 2110 | 1,11 (0,86; 1,42) | 1,10 (0,86; 1,39) | 1,26 (0,95; 1,67) |

^aAnalüüs hõlmab luuüdi transplantaadi uuringuid sel perioodil, mõned GM-CSF kasutamisega uuringud.

^bAnalüüs hõlmab luuüdi transplantaadiga patsiente sel perioodil.

Filgrastiimi kasutamine vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks perifeersesse verre tervetel doonoritel enne allogeensete perifeerselt kogutud tüvirakkude siirdamist

Tervetel doonoritel võimaldab 10g/kg päevas annuse nahaalusi manustamine 4...5 järjestikusel päeval koguda $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ rakku/kg retsiptendi kehakaalu kohta enamustel doonoritest pärast kahte leukafereesi.

Raskekujulise kroonilise neutropeeniaga (raskekujuline kaasasündinud, tsükliline ja idiopaatiline neutropeenia) laste ja täiskasvanud patsientide ravimisel filgrastiimiga tõuseb püsivalt neutrofiilide absoluutarv perifeerses veres ning väheneb infektsioonide ja nendega seotud tüsistuste oht.

Filgrastiimi kasutamine HIV-nakkusega patsientidel säilitab normaalset neutrofiilide arvu, mis võimaldab ettenähtud viirusevastase ja/või teiste müelosupressiivsete ravimite kasutamist. Puuduvad tõendid, et filgrastiimiga ravitud HIV-nakkusega patsientidel suureneks HI-viiruse replikatsioon.

Sarnaselt teistele hematopoeetilistele kasvufaktoritele on ka G-CSF puhul täheldatud *in vitro* stimuleerivaid omadusi inimese endoteelirakkudele.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Filgrastiimi eliminatsioon on korrelatsioonis esmase farmakokineetikaga nii nahaaluse kui veenisese manustamise korral. Filgrastiimi eliminatsiooni poolväärtusaeg seerumis on ligikaudu 3,5 tundi ja kliirens ligikaudu 0,6 ml/min/kg. Neupogen'i kuni 28 päeva kestev püsiinfusioon luuüdi transplantatsioonist taastuvatele haigetele ei kutsunud esile ravimi akumulatsiooni ega poolväärtusaja pikendamist. Filgrastiimi kontsentratsioon vereseerumis on annusega positiivses lineaarses sõltuvuses nii veenisese kui nahaaluse manustamise korral. Soovitatud annuste manustamisel nahaalusi püsib kontsentratsioon vereseerumis 8...16 tunni vältel üle 10 ng/ml. Jaotusruumala veres on ligikaudu 150 ml/kg.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Filgrastiimi uuriti korduva manustamise toksilisusuuringutes kestusega kuni 1 aasta, mis näitasid farmakoloogilise toimega seostatavaid muutusi, k.a leukotsüütide arvu tõusu, müeloidset hüperplaasiat luuüdis, luuüdiväliseid granulotsüütide loomet ja põrna suurenemist. Kõik nimetatud muutused taandusid pärast ravi lõpetamist.

Filgrastiimi toimet loote arengule on uuritud rottidel ja küülikutel. Filgrastiimi intravenoosne manustamine (80 µg/kg/ööpäevas) küülikutele organogeneesi ajal oli emasloomadele toksiline, suurendas tiinuse iseeneslikku katkemist, implanteerumisjärgset tiinuse katkemist ning vähendas elusalt sündinud pesakonna keskmist arvukust ja loote kehakaalu.

Neupogen'iga sarnase, filgrastiimi sisaldava ravimiga on teatatud andmete põhjal täheldatud samasuguseid leide ning loote väärarengute lisandumist annusega 100 µg/kg/ ööpäevas, mis on emasloomale toksiline annus ning vastab süsteemsele saadavusele, mis ületab kliiniliste annustega, 5 µg/kg/ ööpäevas, ravitud patsientidel täheldatud süsteemset saadavust 50...90 korda. Kõrvaltoimeid mitte põhjustav tase embrüo- ja lootetoksilisuse seisukohalt oli 10 µg/kg/ ööpäevas, mis vastab kliiniliste annustega ravitavatel patsientidel täheldatud süsteemset saadavust 3...5 korda ületavale süsteemsele saadavusele.

Tiinetel rottidel ei täheldatud toksilisust emasloomale ja lootele annustega kuni 575 µg/kg/ööpäevas. Filgrastiimi manustamisel rottidele perinataalses ja laktatsiooniperioodis täheldati järglastel välistunnuste väljakujunemise aeglustumist ja kasvu pidurdumist (>20 µg/kg/ööpäevas) ja elusate järglaste määra vähest langust (100 µg/kg/ööpäevas).

Filgrastiim ei avaldanud toimet emaste või isaste rottide fertiilsusele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumatsetaat*,
Sorbitool (E420)
Polüsorbaat 80
Süstevesi.

* Naatriumatsetaat on saadud jää-äädikhappe tiitrimisel naatriumhüdroksiidiga.

6.2 Sobimatus

Neupogen'i ei tohi lahjendada soolalahustes.

Lahjendatud filgrastiim võib adsorbeeruda klaasile ja plastmaterjalidele.

Seda ravimit ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

30 kuud.

Lahjendatud infusioonilahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2°C...8°C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb lahus kohe ära kasutada. Kui lahust ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2°C...8 °C, v.a juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

Lühiajaline külmumine ei mõjuta pöördumatult Neupogen'i stabiilsust.

Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pakendi suurused:

Süstelahus 0,5 ml süstlis, 1 tk pakendis.

Süstelahus 0,5 ml süstlis, 5 tk pakendis.

Süstlid I tüüpi klaasist püsivalt ühendatud roostevabast terasest süstlanõelaga. Süstli nõelakate sisaldab kuiva naturaalsel kummi (lateksi derivaat) või sünteetilist kummi. Vt lõik 4.4.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Vajadusel võib Neupogen'i lahjendada 5% glükoosilahuses.

Lahjenduse lõplik kontsentratsioon ei tohiks olla väiksem kui 0,2 MÜ (2 µg)/ml.

Enne kasutamist tuleb lahust visuaalselt kontrollida. Manustada tohib ainult selget lahust, mis ei sisalda osakesi.

Kui filgrastiim on lahjendatud kontsentratsioonini alla 1,5 MÜ (15 µg)/ml, tuleb lahusele lisada inimese seerumalbumiini (HSA) kuni saavutatakse lõplikuks kontsentratsiooniks 2 mg/ml.

Näide: kui 20 ml lõplikku süstelahust sisaldab filgrastiimi vähem kui 30 MÜ (300 µg), peab sellele enne manustamist lisama 0,2 ml 20% inimese seerumialbumiini lahust (Ph.Eur.).

Neupogen ei sisalda säilitusaineid. Bakteriaalse kontaminatsiooni riski vähendamiseks on süstlad mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

5% glükoosilahuses lahjendatud Neupogen sobib klaasi ning mitmesuguste plastikutega, sealhulgas polüvinüülkloriidiga (PVC), polüolefiiniga (polüpropüleen ja polüetüleen kopolümeer) ja polüpropüleeniga.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER

087394

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26.08.2005

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.06.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud veebruaris 2015