**NEUPOGEN® (filgrastim)**

Læs produktresuméet inden ordinering af produktet, ATC-kode:L03AA02.

**Lægemiddelform:** Neupogen® filgrastim er en klar, farveløs opløsning til subkutan eller intravenøs injektion i hætteglas eller forfyldte sprøjter indeholdende en enkelt dosis.

**Indikationer:** Neupogen® filgrastim er indiceret til reduktion i varigheden af neutropeni og tilfælde af febril neutropeni hos patienter behandlet med etableret cytotoksisk kemoterapi for malignitet (med undtagelse af kronisk myeloid leukæmi og myelodysplastisk syndrom) samt til reduktion i varigheden af neutropeni hos patienter i myeloablativ behandling efterfulgt af knoglemarvstransplantation bedømt til at have en øget risiko af forlænget alvorlig neutropeni. Sikkerhed og effekt er ens hos voksne og børn i cytotoksisk kemoterapi. Neupogen® filgrastim er indiceret til mobilisering af perifere blodstamceller (PBPC).

Neupogen® filgrastim er indiceret til langtidsbehandling af patienter, børn eller voksne, med svær medfødt, cyklisk eller idiopatisk neutropeni med et absolut neutrofiltal (ANC) på ≤0,5 x 109/l, og en anamnese med alvorlige eller tilbagevendende infektioner for at øge neutrofiltallet og reducere incidens og varighed af infektionstilstande. Neupogen® filgrastim er indiceret til behandling af persisterende neutropeni (ANC ≤1,0 x 109/l) hos patienter med avanceret HIV infektion, for at reducere risikoen for bakteriel infektion, hvis der ikke findes andre muligheder for behandling af neutropeni.

**Kontraindikationer:** Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne: natriumacetat (fremkommer ved titrering af koncentreret eddikesyre med natriumhydroxid), sorbitol (E420), polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

**Dosis og administration:** Behandling bør kun gives i samarbejde med en onkologisk afdeling, som har erfaring i G-CSF behandling og hæmatologi og er i besiddelse af de nødvendige diagnostiske faciliteter. Mobiliserings- og afereseprocedurer bør udføres i samarbejde med en onkologisk-hæmatologisk afdeling med en acceptabel erfaring, og hvor monitoreringen af hæmatopoietiske blodstamceller kan udføres korrekt. Den første dosis filgrastim skal administreres mindst 24 timer efter cytotoksisk kemoterapi og mindst 24 timer efter knoglemarvsinfusion. ***Patienter i cytotoksisk kemoterapi:*** 0,5 mio. IE (5 μg)/kg/dag ved subkutan injektion eller intravenös infusion over 30 min, fortyndet i 5% glukose-opløsning. Daglig dosering bør fortsættes, indtil det forventede nadir vedrørende neutrofiltal er passeret, og neutrofiltallet er normaliseret. ***Patienter som er i myeloablativ behandling efterfulgt af knoglemarvstransplantation:*** Kan gives som en 30 min. eller 24 timers intravenøs infusion eller som en kontinuerlig 24 timers subkutan infusion. Bør fortyndes i 20 ml 5% glukose-opløsning. Når neutrofil-nadir er passeret, bør den daglige dosis af Neupogen® filgrastim titreres overfor det neutrofile respons. ***Mobilisering af perifere blodstamceller (PBPC):*** 1,0 mio. IE (10 μg)/kg/dag. Når det anvendes alene: Gives som en 24 timers subkutan kontinuerlig infusion eller subkutan injektion i 5-7 dage. Skal fortyndes i 20 ml 5% glukose-opløsning. Mobilisering af perifere blodstamceller efter myolosuppresiv kemoterapi: Gives som subkutan injektion. ***Perifer blodstamcelle mobilisering efter myelosupressiv kemoterapi:*** 0,5 mio. IE (5 μg)/kg/dag indgivet som daglige subkutane injektioner fra den første dag efter ophør af kemoterapi indtil det forventede neutrofile nadir er passeret og neutrofiltallet er normaliseret. ***Mobilisering af perifere blodstamceller hos raske donorer:*** 1,0 mio. IE (10 μg)/kg/dag subkutant i 4 til 5 på hinanden følgende dage. ***Patienter med svær kronisk neutropeni (SCN):*** *Medfødt Idiopatisk eller cyklisk*: Den anbefalede initiale dosering er 1,2 mio. IE (12 μg)/kg/dag indgivet subkutant som en enkelt dosis eller delt i flere doser. Gives som subkutan injektion. Den anbefalede initiale dosering er 0,5 mio. IE (5 μg)/kg/dag indgivet som en enkelt dosis eller delt i flere doser. För dosisjustering se produktresumeet. ***Patienter med HIV infektion:*** *Til behandling af neutropeni:* Den anbefalede startdosis af Neupogen® filgrastim er 0,1 mio. IE (1 μg)/kg/dag med titrering op til maksimum 0,4 mio. IE (4 μg)/kg/dag indtil et stabilt neutrofiltal er opnået og kan opretholdes (ANC > 2,0 x 109/l). *For at fastholde normal neutrofil værdi:* Når et stabilt niveau er opnået, bør den mindste effektive dosis fortsat anvendes. Initial dosisregulering til en dosis hver anden dag på 30 mio. IE (300 μg)/dag er rekommanderet. Senere dosis regulering kan blive nødvendig afhængig af patientens ANC, for at fastholde en neutrofil værdi på > 2,0 x 109/l. *Neutropeni eller opretholdelse af normale neutrofiltal:* Neupogen® filgrastim skal gives som subkutan injektion. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen:** Neupogen® filgrastim bør ikke anvendes til at øge dosis af kemoterapi med cytotoksika udover de fastlagte doseringsregimener. Neupogen® filgrastim bør ikke indgives til patienter med alvorlig kongenit neutropeni, der udvikler leukæmi eller har tegn på udvikling af leukæmi. Som det er tilfældet med alle terapeutiske proteiner, er der mulighed for immunogenicitet. **Malign cellevækst:** Sikkerhed og effekt af Neupogen® filgrastim administration til patienter med myelodysplasi eller kronisk myeloid leukæmi er ikke påvist. Neupogen® filgrastim er ikke registreret til disse indikationer. Da der foreligger begrænsede data på sikkerhed og effekt hos patienter med sekundær AML, bør forsigtighed udøves ved Neupogen® filgrastim administrering. Sikkerhed og effekt af Neupogen® filgrastim administrering hos *de novo* ALM patienter < 55 år med god cytogenetik (t(8;21), t(15;17) og inv(16)) er ikke fastlagt. **Andre specielle forsiktighedsregler:** Kontrol af knogletæthed kan være indiceret hos patienter med samtidig osteoporotisk knoglesygdom i kontinuerlig behandling med Neupogen® filgrastim i mere end 6 måneder. Der er rapporteret interstitiel lungesygdom, patienter med nylig forekomst af lungeinfiltrater eller pneumoni kan have større risiko. Debut af pulmonale symptomer som hoste, feber og dyspnø sammen med radiologiske fund af lungeinfiltrat eller nedsat lungefunktion kan være begyndende tegn på acute respiratory distress syndrome (ARDS). Neupogen® filgrastim behandling bør stoppes og nødvendig behandling gives. Der er indberettet kapillær lækage-syndrom efter indgift af granulocyt-kolonistimulerende faktor, og dette er kendetegnet ved hypotension, hypoalbuminæmi, ødem og hæmokoncentration. Patienter, der udvikler symptomer på kapillær lækage-syndrom, bør monitoreres nøje og have symptomatisk standardbehandling, som kan omfatte behovet for intensiv behandling. Der er indberettet glomerulonefritis hos patienter, der fik filgrastim og pegfilgrastim. Monitorering med urinalyse anbefales. Nålebeskyttelseshætten på den forfyldte injektionssprøjte kan indeholde tørt naturgummi (et derivat af latex), eller syntetisk gummi som kan fremkalde allergiske reaktioner. **Specielle forsigtighedsregler hos cancer patienter:** *Risici forbundet med øgede doser kemoterapi:* Speciel forsigtighed bør udvises ved behandling af patienter med højdosis kemotera­pi, idet der ikke er demonstreret øget tumor-respons, og intensiv kemoterapi kan medføre øget tok­sicitet, herunder kardielle, pulmonale, neurologiske og der­matologiske bivirk­ninger (der henvises til information om de enkelte anvendte kemoterapi-præparater. På grund af mulighed for at behandle med højere doser af kemoterapi, kan patienter være i større risiko for at udvikle trombocytopeni og anæmi. Der anbefales derfor regelmæssig kontrol af trombocyttal og hæmatokrit. **Andre specielle forsiktighedsregler:** Neupogen® filgrastims virkning i form af øget neutrofiltal sker primært ved påvirkning af de umodne neutrofile granulocytter. Hos patienter med nedsat antal umodne neutrofile granulocytter kan effekten derfor være formindsket. Vaskulære lidelser, inkl. veneokklusive lidelser og væskeforstyrrelser, er lejlighedsvist rapporteret hos patienter i behandling med højdosis kemoterapi efterfulgt af transplantation. Tilfælde af ”graft versus host disease” (GvHD) og fataliteter er blevet indberettet for patienter, der fik G-CSF efter allogen knoglemarvs-transplantation. Neupogen® filgrastim indeholder sorbitol (E420). **Specielle forsigtighedsregler ved mobilisering af perifere blodstamceller:** *Tidligere behandling med cytostatika:* Patienter som tidligere har fået omfattende myelosuppressiv kemoterapi vil ikke altid opnå tilstrækkelig mobilisering af perifere blodstamceller til at opnå den anbefalede minimumshøst (≥2,0 x 106 CD34+ celler/kg) eller acceleration af øgning af trombocytter i samme grad. **Særlige forsigtighedsregler hos raske donorer ved mobilisering af perifere blodstamceller:** Mobilisering af perifere blodstamceller giver ikke nogen direkte klinisk fordel for raske donorer og skal kun anvendes ved allogen stamcelle transplantation. Sikkerheden og effekten af Neupogen® filgrastim er ikke undersøgt hos raske donorer < 16 år og > 60 år. Forbigående trombocyttopeni (plader <100 x 109/l) efter filgrastim administration og leukaferese blev set hos 35% af donorerne. Neupogen® filgrastim administration skal stoppes eller dosis nedsættes hvis leukocyttallet stiger til >70 x 109/l. Donorerne skal monitoreres til deres hæmatologiske værdier er normale. Alligevel kan risiko for påvirkning af en malign myeloid cellelinie ikke udelukkes. Almindelige, men generelt asymptomatiske tilfælde af splenomegali og ikke almindelige tilfælde af miltruptur er blevet rapporteret hos raske donorer (og patienter) efter administration af granulocyt-kolonistimulerende faktorer (G-CSFs). Nogle tilfælde af miltruptur var dødelige. Milt størrelsen bør derfor monitoreres og diagnosen milt ruptur skal overvejes hvis donorer og/eller patienter klager over smerter i venstre side af abdomen eller i nederste del af skulderbladet. *Særlige forsigtighedsregler hos modtagere af allogene perifere blodstamceller mobiliseret med Neupogen® filgrastim:* Nuværende data tyder på at immunologiske interaktioner mellem det allogene PBPC transplantat og modtageren kan være forbundet med en øget risiko for akut eller kronisk GvHD sammenlignet med en knoglemarvstransplantation. ***Særlige forsigtighedsregler hos patienter med svær kronisk neutropeni (SCN):*** *Blodcelletal:* Trombocyttallet bør monitoreres nøje, især i de første få uger af behandlingen. Det bør overvejes at behandle intermitterende eller nedsætte Neupogen® filgrastim dosis hos patienter, som udvikler trombocytopeni. Andre blodcelle forandringer kan forekomme, inkl. anæmi og forbigående stigninger af myeloide stamceller, som nødvendiggør tæt monitorering af celletal. *Andre specielle forsigtighedsregler:* Årsager til forbigående neutropeni, såsom virus infektioner bør ekskluderes. Hæmatouri var almindeligt, og proteinuri forekom hos et mindre antal patienter. Regelmæssige urinanalyser bør udføres for at monitorere disse hændelser*.* ***Særlige forsigtighedsregler hos patienter med HIV infektion:*** *Blodværdier:*Absolut neutrofiltal (ANC) skal monitoreres ofte, specielt i de første uger af behandling. Nogle patienter responderer med en hurtig stigning i neutrofiltal allerede på den første dosis. Det anbefales at ANC måles dagligt de første 2-3 dage af behandlingen. Derefter, mindst to gange ugentligt de første 2 uger og 1 gang ugentligt eller 1 gang hver anden uge under resten af behandlingen. *Risici associeret til stigende dosis af myelosuppresiv behandling:*Behandling med Neupogen® filgrastim forhindrer ikke trombocytopeni og anæmi under den myelosuppresive behandling. Men da patienten under behandling har mulighed for at tolerere højere doser og andre kombinationer af terapi, kan patienten have højere risiko for at udvikle trombocytopeni og anæmi. Regelmæssig monitorering af blodværdier er anbefalet. *Infektioner og maligniteter som forårsager myelosuppresion:*Neutropeni kan forekomme i forbindelse med opportunistiske infektioner i knoglemarven som *Mycobakterie avium* eller ved malignitet som lymfom. **Særlige forsigtighedsregler hos patienter med seglcelletræk og seglcelleanæmi:** Seglecellekrise, i visse tilfælde dødbringende, er rapporteret ved behandling med Neupogen® filgrastim hos patienter med seglcelletræk eller seglcelleanæmi. Lægen skal udvise forsigtighed ved ordination af behandling med Neupogen® filgrastim hos patienter med seglcelletræk eller seglcelleanæmi. **Alle patienter:** Patienter med sjældne arvelige problemer med fructoseintolerans bør ikke anvende dette lægemiddel. For at forbedre sporbarheden af G-CSF’ere (granulocyte-colony stimulating factors) bør det indgivne produkts varebetegnelse fremgå tydeligt af patientens journal. **Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion:** Behandling anbefales ikke i perioden 24 timer før til 24 timer efter kemoterapi. Præliminære oplysninger fra et mindre antal patienter behandlet samtidigt med Neupogen® filgrastim og med 5-fluorouracil tyder på at sværhedsgraden af neutropeni kan forværres. Da litium øger frisætningen af neutrofile granulocytter, kan det ikke udelukkes, at litium øger effekten af Neupogen® filgrastim.

**Bivirkninger: *Cancerpatienter:*** Meget almindelig: *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet,* Asteni. Slimhinde-inflammation. Smerter. Træthed. *Hud og subkutane væv,* Alopeci. Udslæt. *Knogler, led, muskler og bindevæv,* Smerter i muskler og knogler. *Lever og galdeveje,* Forhøjet alkalisk phosphatase i blodet. Forhøjet gamma-glutamyl-transferease. *Luftveje, thorax og mediastinum,* Dyspnø. Hoste. Smerter i mund og svælg. *Mave-tarm-kanalen,* Diarré. Nausea. Obstipation. Opkastning. *Metabolisme og ernæring,* Forhøjet lactatdehydro-genase i blodet. Forhøjet urinsyre i blodet. Nedsat appetit. *Nervesystemet,* Hovedpine. Almindelig: *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet,* Brystsmerter. *Immunsystemet,* Lægemiddel-overfølsomhed. *Luftveje, thorax og mediastinum,* Hæmoptyse. *Nyrer og urinveje,* Dysuri. *Vaskulære sygdomme,* Hypotension. Ikke almindelig: *Blod og lymfesystem,* Miltruptur. Splenomegali. Seglcellekrise. *Hud og subkutane væv,* Kutan vasculitis. Sweet’s syndrome. *Immunsystemet,* Graft versus host disease. *Knogler, led, muskler og bindevæv,* Forværring af rheumatoid arthritis. *Luftveje, thorax og mediastinum,* Akut respiratorisk distress syndrome. Interstitiel lungesygdom. Lungeinfiltrater. Lungeødem. Pulmonal hæmoragi. Respirations-insufficiens. *Metabolisme og ernæring,* Pseudopodagra. *Nyrer og urinveje,* Glomerulonefritis, Urinnormalitet. *Vaskulære sygdomme,* Forstyrrelser i væskemængde. Kapillær lækage-syndrom. Venookklusiv sygdom. ***Ved mobilisering af perifere blodstamceller hos raske donorer:***Meget almindelig: *Blod og lymfesystem,* Leukocytose. Trombocytopeni. *Knogler, led, muskler og bindevæv,* Smerter i muskler og knogler. *Nervesystemet,* Hovedpine. Almindelig: *Blod og lymfesystem,* Splenomegali. *Lever og galdeveje,* Forhøjet niveau af alkalisk phosphatase i blodet. *Luftveje, thorax og mediastinum,* Dyspnø. *Metabolisme og ernæring,* Forhøjet lactatdehydro-genase i blodet. Ikke almindelig: *Blod og lymfesystem,* Miltruptur. Seglcellekrise. *Immunsystemet,* Anafylaktisk reaktion. *Knogler, led, muskler og bindevæv,* Forværring af rheumatoid arthritis. *Lever og galdeveje,* Forhøjet aspartataminotransferase. *Luftveje, thorax og mediastinum,* Hypoxia. Hæmoptyse. Lungeinfiltrat. Pulmonal blødning. *Metabolisme og ernæring,* Hyperurikæmi (forhøjet urinsyre i blodet). *Nyrer og urinveje,* Glomerulonefritis. *Vaskulære sygdomme,* Kapillær lækage-syndrom. ***SCN patienter:***Meget almindelig: *Blod og lymfesystem,* Anæmi. Splenomegali. *Hud og subkutane væv,* Udslæt. *Knogler, led, muskler og bindevæv,* Arthralgi. Smerter i muskler og knogler. *Lever og galdeveje,* Forhøjet niveau af alkalisk phosphatase i blodet. Hepatomegali. *Luftveje, thorax og mediastinum,* Epistaxis. *Mave-tarm-kanalen,* Diarré. *Metabolisme og ernæring,* Forhøjet lactatdehydro-genase i blodet. Hyperurikæmi. Reduceret glucose i blodet. *Nervesystemet,* Hovedpine. Almindelig: *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet,* Reaktion på injektionssted. *Blod og lymfesystem,* Miltruptur. Trombocytopeni. *Hud og subkutane væv,* Alopeci. Kutan vasculitis. *Knogler, led, muskler og bindevæv,* Osteoporose. *Nyrer og urinveje,* Glomerulonefritis. Hæmaturi. Ikke almindelig: *Blod og lymfesystem,* Seglcellekrise. *Nyrer og urinveje:* Proteinuri. ***HIV patienter:*** Meget almindelig: *Knogler, led, muskler og bindevæv,* Smerter i muskler og knogler. Almindelig: *Blod og lymfesystem,* Splenomegali. Ikke almindelig: Seglcellekrise. Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) *Nyrer og urinveje:* Glomerulonefritis. Se produktresumeet for en fuldstændig beskrivelse af bivirkninger.

**Udlevering:** BEGR.

**Tilskudsstatus:** Sygehusmedicin

**Varenummer, pakninger og pris:** For dagsaktuelle priser se www.medicinpriser.dk.

Varenr.: 004345 Neupogen® Novum filgrastim injektionsvæske, opløsning i sprøjte 0,6 mg/ml, 5x 0,5 ml.

Varenr.: 004367 Neupogen® Novum filgrastim injektionsvæske, opløsning i sprøjte 0,96 mg/ml, 5x 0,5 ml.

Varenr.: 167130 Neupogen® filgrastim injektionsvæske, opløsning i htgl 0,3 mg/ml, 5x 1 ml.

**Indehaver af markedsføringstilladelsen:** Amgen Europe B.V., Minervum 7061, 4817 ZK Breda, Holland.

**Fuldt produktresumé kan rekvireres ved henvendelse til:** Amgen AB, Strandvejen 70, 2. sal. 2900 Hellerup,

tlf.: 39 61 75 00.

**Revideret forkortet produktresumé dateret:** 18. mai 2016. Seneste fuldt opdateret produktresumé pr. Marts 2016.

Bivirkninger, både kendte og nyopdagede, bedes indberettes hurtigst muligt til Lægemiddelstyrelsen ([www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)) E-mail: [dkma@dkma.dk](mailto:dkma@dkma.dk).