

NEUPOGEN®
(FILGRASTIM)



Filgrastim

<http://www.neupogen.com/pi.html>

HAEMATOPOIETIC GROWTH FACTOR

Komposisi :

Zat aktif : Filgrastim (G-CSF)

Filgrastim adalah suatu protein "non-glycosylated" yang murni, terdiri dari 175 asam amino. Filgrastim dihasilkan dari strain bakteri *Escherichia coli* yang telah diubah secara genetik dengan penambahan suatu gen untuk menghasilkan "granulocyte-colony stimulated factor"

Zat tambahan : Buffer sodium acetate (pH 4,0), sorbitol, polysorbate 80, aqua untuk injeksi.
Larutan injeksi 1 syringe Neupogen 1,0 ml mengandung 30 juta unit (= 300 µg) filgrastim.
Larutan injeksi 1 syringe Neupogen 1,6 ml mengandung 48 juta unit (= 480 µg) filgrastim.

Khasiat dan efek :

Faktor perangsang koloni granulosit manusia adalah suatu glikoprotein yang mengatur produksi dan pelepasan neutrofil fungsional dari sumsum tulang. Neupogen mengandung recombinant G-CSF yang menyebabkan meningkatnya jumlah neutrofil darah tepi dalam waktu 24 jam, dengan sedikit peningkatan jumlah monosit. Peningkatan jumlah neutrofil dipengaruhi oleh jumlah dosis yang diberikan. Neutrofil yang dihasilkan sebagai respon terhadap Neupogen, menunjukkan fungsi normal atau meningkat, seperti yang terlihat pada uji fungsi kemotaktis fagositosis.

Pada penghentian terapi dengan Neupogen, jumlah neutrofil dalam sirkulasi berkurang 50% dalam waktu 1-2 hari dan mencapai normal dalam waktu 1-7 hari.

Pengobatan dengan Neupogen pada pasien yang sedang menjalani kemoterapi sitotoksik akan mengurangi secara bermakna insiden, keparahan dan lamanya neutropenia dan "febril Neutropenia".

Pengobatan dengan Neupogen dan kemoterapi sitotoksik diharapkan mengurangi jumlah pasien yang dirawat, mempersingkat lama perawatan di rumah sakit, dan mengurangi kebutuhan akan antibiotik dibandingkan bila pasien tersebut hanya diobati dengan kemoterapi sitotoksik.

FARMAKOKINETIK

Terdapat hubungan linear positif antara dosis dan konsentrasi G-CSF dalam serum, baik melalui i. v. atau s.c. Setelah pemberian dosis tunggal filgrastim 1,7 -69,0 µg/kg (infus intravena singkat, lebih dari 30 menit) kadar puncak G-CSF adalah sekitar 5 -1840 ng/ml. Setelah pemberian subkutan pada dosis yang dianjurkan, konsentrasi puncak dalam serum yang mencapai 118 ng/ml dipertahankan di atas 10 ng/ml selama 8 -16 jam. Volume distribusi dalam darah kira-kira 150 ml/kg.

Bersihan G-CSF mengikuti farmakokinetik orde I setelah pemberian S.C. dan I.V. Waktu paruh eliminasi serum dari G-CSF lebih kurang 3,5jam, dengan kecepatan bersihan rata-rata 0,6 ml/menit/kg. Pemberian infus Neupogen terus menerus selama 28 ,. hari pada pasien yang dalam masa pemulihan setelah transplantasi sumsum tulang .autolog tidak menyebabkan akumulasi obat dan waktu paruh eliminasi yang berbeda.

INDIKASI

Neupogen diindikasikan untuk mengurangi lamanya neutropenia dan insidens febril neutropenia pada pasien dengan penyakit "non-myeloid malignancy" yang diobati dengan, kemoterapi sitotoksik.

DOSIS DAN CARA PEMAKAIAN

Dosis

Dosis yang dianjurkan : 0,5 juta unit (5 ug) /kg berat badan (setara dengan 16,6µl larutan injeksi) , diberikan sekali sehari. Karena itu , 1 vial Neupogen 30 juta unit dapat diberikan pada pasien dengan berat badan 60 kg, per-hari.

"Complete Blood Count " (CBC) dan jumlah platelet harus diketahui lebih dahulu sebelum melakukan pengobatan dengan Neupogen dan dimonitor dua kali seminggu selama pengobatan .Dosis dapat ditingkatkan dengan kenaikan 5 mcg/kg pada tiap siklus kemoterapi, tergantung dari lamanya dan beratnya nadir "Absolut Neutrophil Count" (ANC).

Neupogen harus diberikan setiap hari selama 2 minggu, sampai ANC mencapai 10.000/mm³, setelah terjadi nadir neutrofil yang diinduksi/disebabkan kemoterapi. Lamanya pengobatan dengan Neupogen yang diperlukan untuk melemahkan neutropenia yang disebabkan kemoterapi, tergantung pada potensi myelosuppressive dari kemoterapi yang digunakan. Neupogen harus dihentikan jika ANC melampaui 10.000 /mm³ setelah terjadi nadir neutrofil akibat kemoterapi. Pada uji fase III , khasiat telah diamati pada dosis 4 -8 mcg /kg/hari.

INFORMASI LEBIH LANJUT

Walaupun uji klinis Neupogen mengikut sertakan sejumlah kecil pasien usia lanjut, tetapi studi khusus pada pasien golongan ini belum dilakukan,karena itu dosis yang dianjurkan belum dapat ditentukan. Keamanan dan khasiat Neupogen pada anak-anak belum diketahui dengan pasti.

CARA PEMBERIAN : I

Neupogen dapat diberikan sebagai injeksi subkutan atau infus intravena jangka pendek, diencerkan dalam larutan glukosa 5 % diberikan dalam waktu lebih dari 30 menit (lihat cara pengenceran). Dosis permulaan Neupogen tidak boleh diberikan kurang dari 24 jam setelah dan sebelum kemoterapi sitotoksik.

Dosis per-hari Neupogen harus diteruskan sampai nadir neutrofil yang diinginkan dilewati, dan jumlah neutrofil kembali pada batas-batas normal. Lama pengobatan diperkirakan sampai 14 hari, tergantung dari jenis, dosis dan jadwal kemoterapi sitotoksik yang digunakan.

Pada pasien penerima kemoterapi sitotoksik, kenaikan jumlah neutrofil biasanya terlihat dalam 1 -2 hari setelah permulaan terapi dengan Neupogen .

Akan tetapi, untuk memperoleh respon terapi yang terus menerus, pengobatan dengan Neupogen tidak boleh dihentikan sebelum nadir yang diinginkan dilewati, dan jumlah neutrofil normal kembali. Tidak dianjurkan penghentian pengobatan Neupogen sebelum nadir neutrofil yang diinginkan dicapai.

Pada pasien yang diobati dengan kemoterapi sitotoksik dan transplantasi sumsum tulang autolog, Neupogen dapat diberikan melalui infus subkutan atau infus intravena yang diencerkan dalam 20 -50 ml larutan glukosa 5 % (lihat Cara pengenceran dan Dosis). Dosis permulaan Neupogen tidak boleh diberikan kurang dari 24 jam setelah kemoterapi sitotoksik, tetapi harus diberikan dalam waktu 24 jam pada infus sum-sum tulang. Khasiat dan keamanan Neupogen yang diberikan lebih dari 28 hari pada keadaan ini belum diketahui dengan pasti.

Cara pengenceran :

Jika dibutuhkan, Neupogen dapat diencerkan dalam larutan glukosa 5%. Neupogen yang telah diencerkan dapat diserap oleh wadah gelas atau bahan-bahan plastik. Namun, bila diencerkan dengan baik, Neupogen cocok dengan wadah gelas dan berbagai plastik, termasuk PVC, polyolefin (suatu Co-polymer dari polypropylene dan polyethylene) dan polypropylene. Jika Neupogen diencerkan pada konsentrasi < 1,5 juta unit (15 µ g) perml, "human serum albumin" (HSA) harus ditambahkan sehingga dicapai konsentrasi akhir 2 mg/ml.

Contoh :

Dalam volume akhir injeksi 20 ml, dosis total Neupogen yang kurang dari 30 juta unit (300 µg) harus ditambahkan 0,2 ml 20% human albumin solution Ph.Eur.

Pengenceran hingga konsentrasi akhir kurang dari 0,2 juta unit (2 µg) perml tidak dianjurkan.

KONTRAINDIKASI

Neupogen tidak boleh diberikan pada pasien yang hipersensitif terhadap obat ini dan terhadap zat-zat lain di dalamnya. Neupogen tidak boleh diberikan jika dimaksudkan untuk meningkatkan dosis kemoterapi Sitotoksik yang dianjurkan.

PERINGATAN KHUSUS PADA PENGGUNAANngatan khusus pada penggunaan :

Pertumbuhan sel ganas.

"Granulocyte-colony stimulating factor" dapat menyebabkan pertumbuhan sel-sel myeloid secara in vitro dan efek yang sama dapat terlihat pada beberapa sel-sel non-myeloid secara in vitro,

Keamanan dan khasiat pemberian Neupogen pada pasien-pasien dengan "myelodysplasia" leukemia myelogenous akut atau leukemia myelogenous kronis, belum diketahui dengan pasti. Karena adanya kemungkinan pertumbuhan tumor, penggunaan Neupogen pada keganasan yang bersifat myeloid ,harus hati-hati.

Uji klinik belum membuktikan secara pasti bahwa Neupogen mempengaruhi perkembangan sindroma displasia myeloid menjadi leukemia myeloid akut.

Pemberian Neupogen harus hati-hati pada kondisi awal keganasan myeloid (pre-malignant myeloid condition).

Leukositosis :

Jumlah sel darah putih $100 \times 10^9 / l$ atau lebih ditemukan pada kurang dari 5% pasien pemakai Neupogen dengan dosis 0,3 juta unit/kg/hari (3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hari}$), Tidak ada akibat langsung yang merugikan yang timbul akibat leukositosis ini.

Meskipun demikian ,mengingat resiko yang dapat timbul pada leukositosis berat, hitung jumlah sel darah putih harus dilakukan secara teratur selama pengobatan dengan Neupogen.

Jika jumlah leukosit lebih dari $50 \times 10^9/l$ setelah nadir dicapai, pemberian Neupogen harus segera dihentikan.

Resiko sehubungan dengan peningkatan dosis kemoterapi :

Perhatian khusus harus dilakukan ketika mengobati pasien dengan kemoterapi dosis tinggi, karena perbaikan tumor belum terlihat dan peningkatan dosis dari obat kemoterapi dapat menyebabkan meningkatnya toksisitas terhadap jantung ,paru-paru, neurologi dan dermatologi (lihat "prescribing information" dari obat-obat kemoterapi spesifik yang digunakan) .

Pengobatan dengan Neupogen tidak menghambat trombositopenia dan anemia karena disebabkan oleh kemoterapi myelosuppressive. Karena kesanggupan untuk menerima dosis kemoterapi yang lebih tinggi (misalnya dosis penuh dari jadwal pengobatan), pasien mungkin mempunyai resiko terkena trombositopenia dan anemia. Dianjurkan pemantauan secara teratur jumlah sel pembeku darah dan hematokrit. Perlu perhatian khusus pada pemberian obat-obat kemoterapi tunggal atau kombinasi , yang dapat menyebabkan trombositopenia berat.

Pemantauan kepadatan tulang diperlukan pada penderita osteoporosis yang diobati dengan Neupogen selama lebih dari 6 bulan.

Penelitian penggunaan Neupogen pada penderita kegagalan fungsi ginjal dan kegagalan fungsi hati berat, belum dilakukan ,dan karena itu penggunaannya pada penderita ini tidak dianjurkan .

Efek Neupogen pada pasien dimana induk myeloidnya berkurang sangat banyak, belum diteliti. Neupogen bekerja terutama pada prekursor neutrofil dalam meningkatkan jumlah neutrofil. Karena itu pada pasien yang prekursor neutrofilnya berkurang (seperti penderita yang diobati dengan radioterapi atau kemoterapi), respons neutrofil dapat berkurang.

Penggunaan selama kehamilan dan menyusui :

Keamanan penggunaan Neupogen pada wanita hamil belum dibuktikan. Pada penelitian menggunakan tikus dan kelinci ,terbukti Neupogen tidak bersifat teratogenik.

Meningkatnya resiko keguguran telah diamati pada kelinci, tetapi tidak tampak adanya cacat. Pada kehamilan ,kemungkinan resiko pada fetus akibat pemakaian Neupogen harus dipertimbangkan terhadap manfaat terapi.

Belum diketahui apakah Neupogen diekskresi dalam air susu ibu. Neupogen tidak dianjurkan untuk digunakan oleh wanita menyusui.

Efek samping :

Pemberian Neupogen pada dosis yang dianjurkan ,seringkali dihubungkan dengan nyeri otot/ rangka, biasanya ringan atau sedang, tetapi kadang-kadang berat, dan hal ini dapat

diatasi dengan obat-obat analgesik standard.

Efek samping yang frekwensinya kurang termasuk gangguan berkemih (terutama disuria ringan atau sedang).

Penurunan tekanan darah, bersifat sementara tidak memerlukan pengobatan klinis.

Tergantung dari dosis, seringkali dapat terjadi peningkatan dari lactate dehydrogenase, alkali phosphatase, asam urat serum, dan gamma- glutamyl transpeptidase yang biasanya ringan atau sedang dan bersifat reversibel.

Telah diarnati jumlah sel darah putih $100 \times 10^9 / l$ atau lebih, pada kurang dari 5% pasien yang menerima Neupogen dengan dosis diatas 0,3 juta unit /kg/hari ($3 \mu g/kg/hari$), tidak ada akibat yang langsung merugikan yang timbul akibat leukositosis ini.

Pada uji klinis terkontrol dengan placebo, secara acak, Neupogen tidak meningkatkan efek klinis yang merugikan sehubungan dengan kemoterapi sitotoksik.

Efek samping yang dilaporkan terjadi dengan frekwensi yang sarna pada pasien yang diobati dengan Neupogen/kemoterapi dan placebo/kemoterapi adalah mual, dan muntah, kebotakan, diare, kelelahan, nafsu makan berkurang, radang selaput lendir, sakit kepala, batuk, kulit merah, nyeri dada, kelemahan, sakit tenggorokan, konstipasi dan nyeri-nyeri yang tidak spesifik.

Gangguan vaskular (misalnya "veno-occlusive disease" dan gangguan volume cairan) kadang-kadang ditemukan pada pasien yang diobati dengan kemoterapi dosis tinggi yang disertai dengan transplantasi sumsum tulang autolog. Hubungannya dengan Neupogen belum diketahui dengan pasti.

Interaksi dengan obat lain:

Keamanan dan khasiat Neupogen yang diberikan pada hari yang bersamaan dengan kemoterapi "myelosuppressive cytotoxic" belum diketahui dengan pasti. Mengingat kepekaan sel-sel myeloid yang membelah dengan cepat terhadap kemoterapi sitotoksik "myelosuppressive", penggunaan Neupogen tidak dianjurkan dalam waktu 24 jam sebelum sampai dengan 24 jam sesudah kemoterapi. Kemungkinan interaksi dengan "hematopoietic growth factor" yang lain belum diteliti pada uji klinis.

1. DOSIS BERLEBIH

Efek dosis berlebih dari Neupogen belum diketahui dengan pasti. Penghentian terapi Neupogen, biasanya menyebabkan penurunan neutrofil sebanyak 50 % dalam sirkulasi, dan akan normal kembali dalam 1 -7 hari.

Neupogen tidak boleh diencerkan dengan larutan salin. Wadah plastik yang sesuai untuk pengenceran Neupogen, lihat "Cara Pengenceran".

Penyimpanan :

Larutan injeksi harus disimpan dalam lemari pendingin pada suhu antara + 2 °C dan + 8°C. Tidak boleh dibekukan.

Penyimpanan sampai 7 hari pada suhu hingga 25°C tidak mempengaruhi stabilitas Neupogen. Sediaan larutan Neupogen encer tidak boleh dibuat lebih dari 24 jam sebelum digunakan dan harus disimpan dalam

pendinginan diantara suhu +2°C & +8°C

Obat harus digunakan sebelum kadaluarsa yang tertera pada kotak.

**OBAT JAUHKAN DARI JANGKA UAN ANAK-ANAK
HARUS DENGAN RESEP DOKTER**

Kemasan

Neupogen 30 mio Kotak I syringe No.reg :...

Neupogen 48 mio Kotak I syringe No.reg :...

Dibuat oleh

F .Hoffmann-La Roche Ltd.

Basel, Swiss

Diimport oleh : P. T. Roche Indonesia

Bogor ,Indonesia