

BILAG I
PRODUKTRESUME

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Biograstim 30 mio. IE/0,5 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml af opløsning til injektion eller infusion indeholder 60 millioner internationale enheder [mio. IE] (600 µg) af filgrastim.

En fyldt injektionssprøjte indeholder 30 mio. IE (300 µg) filgrastim i 0,5 ml injektions-/infusionsvæske.

Filgrastim (rekombinant methionyl human granulocytkolonistimulerende faktor) fremstilles i *Escherichia coli* K802 ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
1 ml injektions-/infusionsvæske indeholder 50 mg sorbitol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektions-/infusionsvæske, opløsning

Klar, farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Biograstim er indiceret til reduktion af varigheden af neutropeni og incidensen af febril neutropeni hos patienter, der behandles med standard cytotoxisk kemoterapi for malign sygdom (med undtagelse af kronisk myeloid leukæmi og myelodysplastiske syndromer), og til reduktion af neutropeni hos patienter, som behandles med myeloablativ terapi efterfulgt af knoglemarvstransplantation og anses for at have en øget risiko for at få langvarig svær neutropeni. Filgrastims sikkerhed og virkning er den samme hos voksne og børn, der får cytotoxisk kemoterapi.

Biograstim er indiceret til mobilisering af perifere blodstamceller (PBPC).

Hos patienter, såvel børn som voksne, med svær kongenit cyklisk eller idiopatisk neutropeni med et absolut neutrofiltal (ANC) på $\leq 0,5 \times 10^9/l$ og svære eller recidiverende infektioner i anamnesen er langtidsbehandling med Biograstim indiceret for at øge neutrofiltallet og reducere forekomst og varighed af hændelser relateret til infektionen.

Biograstim er indiceret til behandling af vedvarende neutropeni ($ANC \leq 1,0 \times 10^9/l$) hos patienter med fremskreden hiv-infektion for at reducere risikoen for bakterielle infektioner, når andre behandlingsmuligheder ved neutropeni ikke er hensigtsmæssige.

4.2 Dosering og administration

Særlige forholdsregler

Filgrastimterapi må kun gives i samarbejde med et onkologisk center, som har erfaring i at behandle med granulocytkolonistimulerende faktorer (G-CSF) og hæmatologi, og som har det nødvendige

diagnostiske udstyr. Mobiliserings- og aferese procedurer bør udføres i samarbejde med et onkologisk og hæmatologisk center med tilstrækkelig erfaring inden for dette område og kapacitet til at udføre korrekt monitorering af hæmatopoietiske stamceller.

Standard cytotoxisk kemoterapi

Den anbefalede dosis filgrastim er 0,5 mio. IE (5 µg)/kg/døgn. Den første dosis filgrastim må ikke administreres inden for de første 24 timer efter cytotoxisk kemoterapi. Filgrastim kan gives som en daglig subkutan injektion eller som en daglig intravenøs infusion efter fortynding med 50 mg/ml (5 %) glucose infusionsvæske over 30 minutter (se fortyndingsvejledningen i pkt. 6.6).

Subkutan administration foretrækkes i de fleste tilfælde. Det fremgik af et studie med administration af enkelt dosis, at intravenøs indgift kan afkorte virkningens varighed. Det står ikke klart, hvad den kliniske relevans af dette fund er ved administration af flere doser. Valg af administrationsvej bør afhænge af den enkelte patients kliniske situation. I randomiserede kliniske studier anvendtes en subkutan dosis på 23 mio. IE (230 µg)/m²/døgn (4,0 til 8,4 µg/kg/døgn).

Daglig administration af filgrastim bør fortsætte, indtil det forventede neutrofilnadir passerer, og neutrofiltallet atter ligger inden for normalområdet. Efter standard kemoterapi for solide tumorer, lymfomer og lymfatisk leukæmi forventes det, at den nødvendige behandlingsvarighed for at opfylde disse kriterier vil være op til 14 dage. Efter induktion og konsoliderende behandling for akut myeloid leukæmi kan behandlingsvarigheden være væsentligt længere (op til 38 dage) afhængigt af den anvendte type kemoterapi, dosering og behandlingsplan.

Hos patienter, der får kemoterapi, vil der typisk opstå en forbigående stigning i neutrofiltallet 1-2 dage efter indledning af behandling med filgrastim. For at opnå et vedvarende terapeutisk respons må filgrastimterapien dog ikke afbrydes, før det forventede nadir er passeret, og neutrofiltallet atter ligger inden for normalområdet. Det frarådes at seponere filgrastim præmaturo, d.v.s. før tidspunktet for det forventede nadir er indtruffet.

Patienter, der behandles med myeloablativ terapi efterfulgt af knoglemarvstransplantation

Den anbefalede initialdosis for filgrastim er 1,0 mio. IE (10 µg)/kg/døgn, der gives over 30 minutter eller som en 24 timers intravenøs infusion, eller 1,0 mio. IE (10 µg)/kg/døgn, der gives som kontinuerlig subkutan infusion over 24 timer. Filgrastim skal fortyndes med 20 ml 50 mg/ml (5 %) glucose infusionsvæske (se fortyndingsvejledningen i pkt. 6.6).

Den første dosis filgrastim bør ikke administreres, før der er gået 24 timer efter kemoterapi eller inden for 24 timer efter knoglemarvstransfusion.

Når neutrofiltallets nadir er passeret, bør filgrastims døgndosis atter titreres over for det neutrofile respons som følger:

Neutrofiltal	Justering af filgrastimdosis
> 1,0 x 10 ⁹ /l i 3 dage i træk	Reducer til 0,5 mio. IE (5 µg)/kg/døgn
Hvis det absolutte neutrofiltal holder sig > 1,0 x 10 ⁹ /l i over 3 dage i træk	Seponer filgrastim
Hvis det absolutte neutrofiltal falder til < 1,0 x 10 ⁹ /l i løbet af behandlingen, bør doseringen af filgrastim øges igen ved at følge ovennævnte procedure i omvendt rækkefølge.	

Til mobilisering af perifere blodstamceller(PBPC) hos patienter i myelosuppressiv eller myeloablativ terapi efterfulgt af autolog perifer blodstamcelletransfusion

Den anbefalede dosering af filgrastim til perifer blodstamcellemobilisering, når det gives alene, er 1,0 mio. IE (10 µg)/kg/døgn, der gives over 24 timer som subkutan kontinuerlig infusion eller som en enkelt daglig subkutan injektion 5-7 dage i træk. Til infusioner skal filgrastim fortyndes med 20 ml af 50 mg/ml (5 %) glucose infusionsvæske (se fortyndingsvejledningen i pkt. 6.6). Tidsplan for

leukaferese: Ofte vil 1-2 leukafereser på dag 5 og 6 være tilstrækkeligt. Under andre omstændigheder kan der være behov for flere leukafereser. Filgrastim skal gives indtil den sidste leukaferese.

Den anbefalede dosis filgrastim til perifer blodstamcellemobilisering efter myelosuppressiv kemoterapi er 0,5 mio. IE (5 µg)/kg/døgn, der gives dagligt som subkutan injektion fra den første dag efter afslutning af kemoterapien og indtil det forventede neutrofilnadir passerer, og neutrofiltallet atter ligger inden for normalområdet. Der bør gives leukaferese, mens det absolutte neutrofiltal stiger fra $< 0,5 \times 10^9/l$ til $> 5,0 \times 10^9/l$. Hos patienter, som ikke har fået omfattende kemoterapi, er en enkelt leukaferese ofte tilstrækkeligt. Under andre omstændigheder anbefales det at give flere leukafereser.

Mobilisering af PBPC hos raske donorer før alloge perifer blodstamcelletransplantation

Til perifer blodstamcellemobilisering hos raske donorer bør filgrastim administreres subkutan i doser på 1,0 mio. IE (10 µg)/kg/døgn i 4-5 dage i træk. Leukaferese skal indledes på dag 5 og fortsættes efter behov indtil dag 6, så der kan høstes 4×10^6 CD34⁺ celler/kg legemsvægt hos recipienten.

Hos patienter med svær kronisk neutropeni (SCN)

Medfødt neutropeni

Den anbefalede initialdosis er 1,2 mio. IE (12 µg)/kg/døgn, der gives subkutan som enkeltdosis eller fordelt på flere doser.

Idiopatisk eller cyklisk neutropeni

Den anbefalede initialdosis er 0,5 mio. IE (5 µg)/kg/døgn, der gives subkutan som enkeltdosis eller fordelt på flere doser.

Dosisjustering

Filgrastim bør administreres dagligt som subkutan injektion, indtil neutrofiltallet er over $1,5 \times 10^9/l$ og kan fastholdes på dette niveau. Når der er opnået respons, bør den mindste dosis, der effektivt kan opretholde dette niveau, fastlægges. Daglig administration over længere tid er nødvendig for at opretholde et tilstrækkeligt neutrofiltal. Efter 1-2 ugers behandling kan initialdosis fordobles eller halveres afhængigt af patientens respons. Efterfølgende kan dosis justeres individuelt hver eller hver anden uge for at opretholde et gennemsnitligt neutrofiltal mellem $1,5 \times 10^9/l$ og $10 \times 10^9/l$. Hurtigere dosisøgning kan overvejes hos patienter med svære infektioner. I kliniske studier opnåede 97 % af respondenterne fuldstændigt respons ved doser på $\leq 2,4$ mio. IE (24 µg)/kg/døgn. Langtidssikkerhed er ikke påvist for filgrastim ved administration af doser over 2,4 mio. IE (24 µg)/kg/døgn til patienter med SCN.

Patienter med hiv-infektion

Reversering af neutropeni

Den anbefalede initialdosis filgrastim er 0,1 mio. IE (1 µg)/kg/døgn, der gives dagligt som subkutan injektion med optitrering til maksimalt 0,4 mio. IE (4 µg)/kg/døgn, indtil neutrofiltallet atter er normalt og kan fastholdes på dette niveau ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). I kliniske studier responderede > 90 % af patienterne på disse doser og opnåede reversering af neutropeni på 2 dage i gennemsnit.

Hos et mindre antal patienter (< 10 %) var det nødvendigt at give doser på op til 1,0 mio. IE (10 µg)/kg/døgn for at reversere neutropeni.

Opretholdelse af normalt neutrofiltal

Efter reversering af neutropeni fastlægges den mindste effektive dosis, der kan opretholde et normalt neutrofiltal. Det anbefales at justere initialdosis til administration hver anden dag af 30 mio. IE (300 µg)/døgn som subkutan injektion. Der kan opstå behov for yderligere dosisjustering afhængigt af patientens ANC for at opretholde et neutrofiltal på $> 2,0 \times 10^9/l$. I kliniske studier var det nødvendigt at give 30 mio. IE (300 µg)/døgn i 1-7 dage om ugen for at opretholde $ANC > 2,0 \times 10^9/l$, med en gennemsnitlig doseringshyppighed på 3 dage om ugen. For at opretholde et $ANC > 2,0 \times 10^9/l$ kan langtidsbehandling være nødvendig.

Særlige befolkningsgrupper

Ældre

I kliniske studier med filgrastim indgik et mindre antal ældre patienter, men der foreligger ingen studier specielt med denne gruppe, hvorfor der ikke kan gives specifikke dosisanbefalinger.

Nedsat nyre- eller leverfunktion

Studier af filgrastim hos patienter med svært nedsat nyre- eller leverfunktion har vist, at stoffet udviser samme farmakokinetiske og farmakodynamiske profil som hos raske mennesker. Dosisjustering er ikke nødvendigt under disse omstændigheder.

Børn med SCN og cancer

65 % af de patienter, der indgik i SCN-studiesprogrammet, var under 18 år. Der sås en tydelig behandlingseffekt hos denne aldersgruppe, der omfattede de fleste patienter med medfødt neutropeni. Der var ingen forskelle i sikkerhedsprofilen hos børn, der blev behandlet for svær kronisk neutropeni.

Data fra kliniske studier med børn tyder på, at filgrastim udviser samme sikkerhed og virkning hos voksne og børn, der får cytotoxisk kemoterapi.

Dosisrekommandationerne til børn er de samme som til voksne, der får myelosuppressiv cytotoxisk kemoterapi.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Særlige advarsler

Filgrastim bør ikke anvendes til at øge dosis af cytotoxisk kemoterapi ud over de fastlagte behandlingsplaner (se nedenfor).

Filgrastim bør ikke gives til patienter med svær medfødt neutropeni (Kostmans syndrom) og anormal cytogenetik (se nedenfor).

Særlige forsigtighedsregler hos patienter med akut myeloid leukæmi

Ondartet cellevækst

Granulocytolonistimulerende faktor kan fremme væksten af myeloide celler in vitro, og lignende virkninger kan også ses på visse ikke-myeloide celler in vitro.

Filgrastims sikkerhed og virkning efter administration til patienter med myelodysplastisk syndrom eller kronisk myeloid leukæmi er ikke klarlagt. Derfor er filgrastim ikke indiceret til behandling af disse tilstande. Det er særlig vigtigt at skelne mellem diagnoserne blasttransformation ved kronisk myeloid leukæmi og akut myeloid leukæmi (AML).

Da der foreligger begrænsede data om sikkerhed og virkning hos patienter med sekundær AML, bør der udvises forsigtighed ved administration af filgrastim.

Sikkerhed og virkning af filgrastim ved administration til patienter < 55 år med de novo-AML og god cytogenetik [t(8;21), t(15;17) og inv(16)] er ikke klarlagt.

Andre særlige forsigtighedsregler

Kontrol af knogletæthed kan være indiceret hos patienter med samtidig osteoporotisk knoglesygdom, som har været i kontinuerlig behandling med filgrastim i over 6 måneder.

Der er rapporteret sjældne pulmonale bivirkninger, især interstitiel pneumoni, efter administration af G-CSF. Patienter med nylig forekomst af lungeinfiltrater eller pneumoni kan have en øget risiko. Debut af pulmonale symptomer som hoste, feber og dyspnø i forbindelse med radiologiske fund af lungeinfiltrater og nedsat lungefunktion kan være tidlige tegn på *adult respiratory distress syndrome* (ARDS). I så fald bør filgrastim seponeres, og der gives passende behandling.

Der er indberettet kapillærlækage-syndrom efter indgift af G-CSF, kendetegnet ved hypotension, hypoalbuminæmi, ødem og hæmokoncentration. Patienter, der udvikler symptomer på kapillærlækage-syndrom, bør monitoreres nøje og have symptomatisk standardbehandling, inklusive eventuel intensiv behandling efter behov (se pkt. 4.8).

Særlige forsigtighedsregler hos cancerpatienter

Leukocytose

Der er observeret leukocyttal på $100 \times 10^9/l$ eller større hos færre end 5 % af de patienter, der fik filgrastim i doser større end 0,3 mio. IE/kg/døgn ($3 \mu g/kg/døgn$). Der er ikke rapporteret bivirkninger, der direkte kunne tilskrives denne grad af leukocytose. Leukocyttallet bør dog kontrolleres regelmæssigt under filgrastimterapi på grund af den potentielle risiko, der er forbundet med svær leukocytose. Hvis leukocyttallet ligger over $50 \times 10^9/l$ efter det forventede nadir, skal filgrastimbehandlingen omgående seponeres. Ved administration af filgrastim til perifer blodstamcellemobilisering skal filgrastim seponeres eller doseringen af filgrastim reduceres, hvis leukocyttallet stiger til $> 70 \times 10^9/l$.

Risici forbundet med øgede doser kemoterapi

Der bør udvises særlig forsigtighed ved behandling af patienter med højdosis kemoterapi, da det ikke er påvist, at dette giver øget tumorrespons, og intensiv kemoterapi kan medføre øget toksicitet i form af påvirkning af hjerte, lunger, nervesystem og hud (se produktresuméet for de respektive kemoterapeutiske midler).

Behandling med filgrastim alene udelukker ikke trombocytopeni og anæmi fremkaldt af myelosuppressiv kemoterapi. På grund af muligheden for behandling med større doser kemoterapi (fx opretholde fuld dosering i behandlingsplanen) kan patienten have en øget risiko for at få trombocytopeni og anæmi. Regelmæssig kontrol af trombocyttal og hæmatokrit anbefales. Der bør udvises særlig forsigtighed ved administration af et enkelt kemoterapeutisk middel eller et kombinationspræparat, da de er kendt for at kunne medføre svær trombocytopeni.

Brug af filgrastim-mobiliserede perifere blodstamceller har vist sig at reducere graden og varigheden af trombocytopeni efter myelosuppressiv eller myeloablative kemoterapi.

Andre særlige forsigtighedsregler

Der er ikke foretaget studier af filgrastims virkninger hos patienter med væsentlig nedsættelse af myeloide stamceller. Filgrastim påvirker primært neutrofile forstadier, hvor effekten er en stigning i neutrofiltallet. Hos patienter med et nedsat antal forstadier kan effekten være nedsat. Dette kan være tilfældet hos patienter, der behandles med kraftig radioterapi eller kemoterapi, eller hvor en tumor infiltrerer knoglemarven.

Der har været rapporter om *graft versus host*-sygdom (GvHD) og dødsfald hos patienter, der fik G-CSF efter allogen knoglemarvstransplantation (se pkt. 5.1).

Øget hæmatopoietisk aktivitet i knoglemarven ved behandling med væksthormoner har været forbundet med forbigående positive knoglescanningsresultater. Der bør tages højde for dette ved fortolkning af knoglescanningsresultater.

Særlige forsigtighedsregler hos patienter, der får foretaget mobilisering af perifere blodstamceller

Mobilisering

Der er ikke foretaget prospektivt randomiserede sammenligninger af de to anbefalede mobiliseringsmetoder (filgrastim alene eller i kombination med myelosuppressiv kemoterapi) hos samme patientpopulation. Omfanget af forskelle mellem patienterne og mellem forskellige laboratoriestudier af CD34⁺-celler gør det vanskeligt at udføre direkte sammenligninger af forskellige afprøvninger. Det er derfor vanskeligt at anbefale en optimal metode. Valg af mobiliseringsmetode bør sammenholdes med de overordnede målsætninger for behandlingen af den enkelte patient.

Tidligere eksponering for cytostatika

Patienter, som tidligere har fået meget omfattende myelosuppressiv kemoterapi, vil ikke altid opnå tilstrækkelig mobilisering af perifere blodstamceller til at opnå den anbefalede mindstehøst ($2,0 \times 10^6$ CD34⁺-celler/kg) eller acceleration af trombocytre-generation i samme grad.

Visse cytostatika udviser især toksicitet over for de hæmatopoietiske stamceller og kan påvirke mobilisering af stamceller negativt. Når midler som melphalan, carmustin (BCNU) og carboplatin gives over længere perioder før indledning af stamcellemobilisering, kan de reducere høsten af stamceller. Det er dog vist, at administration af melphalan, carboplatin eller BCNU sammen med filgrastim er effektivt til stamcellemobilisering. Ved overvejelse af transplantation af perifere blodstamceller anbefales det at udføre stamcellemobiliseringen tidligt i patientens behandlingsforløb. Opmærksomheden bør især rettes mod antallet af stamceller, der mobiliseres hos denne patientgruppe, før administration af højdosis kemoterapi. Hvis høsten er utilstrækkelig målt ud fra de ovennævnte kriterier, bør det overvejes at vælge andre behandlingsformer, der ikke kræver supplerende stamcelleterapi.

Vurdering af stamcellehøst

Ved vurdering af antallet af stamceller høstet hos patienter efter behandling med filgrastim er det særlig vigtigt at være opmærksom på kvantificeringsmetoden. Resultaterne af flowcytometrisk analyse af antallet af CD34⁺-celler afhænger af den anvendte metodik, og derfor bør rekommandationer af celleantal, der baseres på studier udført i andre laboratorier, fortolkes med forsigtighed.

Statistiske analyser af forholdet mellem antallet af reinfunderede CD34⁺-celler og hastigheden af trombocyttøgningen tyder på en kompleks, men sikker sammenhæng.

Anbefalingen af en minimumshøst på $2,0 \times 10^6$ CD34⁺-celler/kg er baseret på publicerede erfaringer, der medførte tilstrækkelig hæmatologisk rekonstitution. Større høstudbytte end dette synes at kunne korreleres til hurtigere bedring, mens mindre udbytte giver langsommere bedring.

Særlige forsigtighedsregler hos raske donorer, der får foretaget mobilisering af perifere blodstamceller

Mobilisering af perifere blodstamceller giver ikke raske donorer en direkte klinisk fordel, og det bør kun anvendes til allogen stamcelletransplantation.

Mobilisering af perifere stamceller bør kun udføres hos donorer, der opfylder normale kliniske og laboratoriemæssige kriterier for stamcelledonation. Opmærksomheden bør især rettes mod hæmatologi og infektionssygdomme.

Filgrastims sikkerhed og virkning er ikke undersøgt hos raske donorer < 16 år eller > 60 år.

Der observeredes forbigående trombocytopeni (trombocytal < $100 \times 10^9/l$) efter administration af filgrastim og leukaferese hos 35 % af de undersøgte donorer. Herunder rapporteredes to tilfælde af trombocytal < $50 \times 10^9/l$, som tilskrives leukafereseproceduren.

Hvis der kræves mere end én leukaferese, er det særlig vigtigt før leukaferesen at være opmærksom på donorer med trombocytal < $100 \times 10^9/l$. Generelt bør leukaferese ikke udføres, hvis trombocytallet er < $75 \times 10^9/l$.

Leukaferese bør ikke udføres hos donorer, som får antikoagulationsterapi, eller som har kendte hæmostasedefekter.

Hvis leukocyttallet stiger til $> 70 \times 10^9/l$, bør filgrastim seponeres eller doseringen reduceres.

Donorer, der får G-CSF til mobilisering af perifere blodstamceller, skal monitoreres, indtil deres hæmatologiske værdier atter er normale.

Der er observeret forbigående cytogene ændringer hos raske donorer efter brug af G-CSF. Det vides ikke, hvilken betydning disse ændringer har for udviklingen af hæmatologisk malign sygdom. Der foretages langtidsopfølgning af sikkerheden hos donorer. Risikoen for dannelse af et malignt myeloidt klon kan ikke udelukkes. Det anbefales at aferesecentret systematisk registrerer data for stamcelledonorer i mindst 10 år af hensyn til langtidssikkerheden.

Der er rapporteret om almindelige, men generelt symptomfri tilfælde af splenomegali og meget sjældne tilfælde af miltruptur hos raske donorer og patienter efter administration af G-CSF. Nogle tilfælde af miltruptur var dødelige. Derfor bør miltstørrelsen monitoreres nøje (fx klinisk studie, ultralyd). Diagnosen miltruptur bør overvejes hos donorer og/eller patienter, der klager over smerter i venstre side af øvre abdomen eller ved nederste del af skulderbladet.

Efter markedsføring er der meget sjældent blevet rapporteret om bivirkninger i lungerne (hæmoptyse, pulmonal blødning, lungeinfiltrater, dyspnø og hypoksi) hos normale donorer. I tilfælde af mistænkte eller bekræftede bivirkninger i lungerne bør seponering af filgrastim overvejes og passende behandling iværksættes.

Særlige forsigtighedsregler hos recipienter af allogene PBPC mobiliseret med filgrastim

Aktuelle data tyder på, at immunologiske interaktioner mellem et allogent transplantat af perifere blodstamceller og recipienten kan være forbundet med en øget risiko for akut og kronisk GvHD sammenlignet med knoglemarvstransplantation.

Særlige forsigtighedsregler hos patienter med SCN

Hæmatologiske studier

Trombocytal bør monitoreres nøje, især i de første ugers behandling med filgrastim. Det bør overvejes at indstille behandlingen midlertidigt eller nedsætte dosis af filgrastim hos patienter, der får trombocytopeni, dvs. trombocytal vedvarende $< 100.000/mm^3$.

Der kan opstå andre forandringer i blodværdier, inklusive anæmi og forbigående øgning af myeloide stamceller, der kræver nøje monitorering af disse værdier.

Transformation til leukæmi eller myelodysplastisk syndrom

Der bør udvises særlig forsigtighed, når diagnosen svær kronisk neutropeni stilles, for at differentiere fra andre hæmatopoietiske lidelser såsom aplastisk anæmi, myelodysplasi og myeloid leukæmi. Før behandlingen bør der udføres komplet blodstatus med differentialtælling og trombocytal samt evaluering af knoglemarvsmorfologi og karyotype.

I kliniske studier observeredes en lav frekvens (ca. 3 %) af myeloplastiske syndromer (MDS) eller leukæmi hos patienter med SCN, der fik filgrastim. Denne observation er kun gjort hos patienter med medfødt neutropeni. MDS og leukæmi er naturlige komplikationer til sygdommen, og forbindelse til filgrastimterapi er ikke afklaret. En delgruppe på ca. 12 % af patienterne, som havde normal cytogenetik ved baseline, fik siden konstateret anomalier inklusive monosomi 7 ved en ny rutinestudie. Hvis patienter med SCN udvikler anormal cytogenetik, bør fordele og ulemper ved at fortsætte behandlingen med filgrastim nøje afvejes, og filgrastimbehandlingen bør seponeres, hvis myeloplastisk syndrom eller leukæmi forekommer. Det er aktuelt ikke afklaret, om langtidsbehandling af patienter med SCN gør disse patienter disponeret for cytogenetiske anomalier, myelodysplastiske

syndromer eller leukæmisk transformation. Det anbefales at udføre regelmæssige morfologiske og cytogenetiske knoglemarvsstudier hos patienterne (ca. hver 12. måned).

Andre særlige forsigtighedsregler

Årsager til forbigående neutropeni såsom virusinfektioner skal udelukkes.

Forstørrelse af milten er en direkte virkning af behandling med filgrastim. I kliniske studier havde 31 % af patienterne palpabel splenomegali. Radiografisk påviste volumenforstørrelser opstod tidligt i filgrastimterapien og stabiliseredes for det meste. Det bemærkedes, at dosisreduktioner nedsatte eller standsede progressionen af miltforstørrelse, og hos 3 % af patienterne opstod behov for splenektomi. Størrelsen på milten bør vurderes regelmæssigt. Abdominal palpation skulle være tilstrækkeligt til at påvise anormale forstørrelser af milten.

Hæmaturi/proteinuri forekom hos et mindre antal patienter. Der bør udføres regelmæssige urinanalyser for at monitorere denne hændelse.

Sikkerhed og virkning hos nyfødte og patienter med autoimmun neutropeni er ikke klarlagt.

Særlige forsigtighedsregler hos patienter med hiv-infektion

Hæmatologiske studier

ANC bør monitoreres nøje, især i de første ugers behandling med filgrastim. Nogle patienter kan respondere meget hurtigt på den første dosis filgrastim og med en betragtelig stigning i neutrofil-tallet. Det anbefales at måle ANC hver dag i de første 2-3 dage af filgrastimbehandling. Derefter anbefales det at måle ANC mindst to gange om ugen i de første to uger og derefter en gang ugentligt eller en gang hver anden uge under vedligeholdelsesbehandling. Under intermitterende administration af 30 mio. IE (300 µg)/døgn kan der med tiden forekomme store udsving i patientens ANC. For at bestemme patientens ANC-minimum eller -nadir anbefales det at tage blodprøver til ANC-måling umiddelbart før planlagt indgift af filgrastim.

Risici forbundet med øgede doser af myelosuppressive lægemidler

Behandling med filgrastim alene udelukker ikke trombocytopeni og anæmi fremkaldt af myelosuppressive lægemidler. Som følge af, at patienten kan tåle at få højere doser eller et større antal af disse lægemidler under filgrastimterapien, kan der være en øget risiko for, at patienten udvikler trombocytopeni og anæmi. Regelmæssig monitorering af blodværdier anbefales (se ovenfor).

Infektioner og maligne sygdomme, der forårsager myelosuppression

Neutropeni kan forekomme i forbindelse med opportunistiske infektioner, der infiltrerer knoglemarven, såsom *Mycobacterium avium*-kompleks eller ved maligne sygdomme som lymfom. Hos patienter med infektioner, der vides at infiltrere knoglemarven, eller maligne sygdomme bør en passende behandling af den tilgrundliggende sygdom overvejes ud over administration af filgrastim til behandling af neutropeni. Filgrastims virkninger på neutropeni, der skyldes knoglemarvsinfiltration ved infektion eller malign sygdom er ikke ordentligt fastlagt.

Særlige forsigtighedsregler ved seglcellesygdom

Der er rapporteret seglcellekriser, der kan være fatale, ved brug af filgrastim hos patienter med seglcellesygdom. Læger skal udvise forsigtighed, når de overvejer at give filgrastim til patienter med seglcellesygdom, og lægemidler må kun anvendes efter nøje afvejning af potentielle fordele og risici.

Hjælpestoffer

Biograstim indeholder sorbitol og bør ikke anvendes til patienter med arvet fructoseintolerans.

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. fyldt injektionssprøjte, d.v.s. den er i det væsentlige 'natriumfri'.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Filgrastims sikkerhed og virkning, når det gives på samme dag som myelosuppressiv cytotoxisk kemoterapi, er ikke endeligt klarlagt. I betragtning af de hurtigt delende myeloide cellers følsomhed over for myelosuppressiv cytotoxisk kemoterapi bør filgrastim ikke anvendes i tidsrummet fra 24 timer før til 24 timer efter kemoterapi. Præliminær dokumentation fra et mindre antal patienter, der blev behandlet samtidig med filgrastim og 5-fluorouracil, tyder på, at sværhedsgraden af neutropeni kan tage til.

Mulig interaktion med andre hæmatopoietiske vækstfaktorer og cytokiner er ikke blevet undersøgt i kliniske studier.

Da lithium øger frisætningen af neutrofile granulocytter, vil det sandsynligvis forstærke virkningen af filgrastim. Et specifikt studie af denne interaktion er ikke udført, men der foreligger ingen dokumentation, der viser, at en sådan interaktion skulle være skadelig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af filgrastim til gravide kvinder. Litteraturen omfatter rapporter, der viser, at filgrastim passerer placenta hos gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke. Filgrastim bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt.

Amning

Det er ukendt, om filgrastim udskilles i human mælk. Det er ikke undersøgt hos dyr, om filgrastim udskilles i mælken. Det skal besluttes, om amning eller behandling med filgrastim skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Filgrastim påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Hvis patienten føler træthed bør forsigtighed udvises ved bilkørsel eller brug af maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofil

I en række kliniske studier blev 541 cancerpatienter og 188 raske forsøgspersoner eksponeret for Biograstim. Sikkerhedsprofilen for Biograstim i disse kliniske studier svarede til profilen for det referenceprodukt, der blev anvendt i studierne.

Der er indberettet kapillærlækage-syndrom med en hyppighed på ikke almindelig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), som kan være livstruende, hvis behandlingen udsættes, hos cancerpatienter i kemoterapi og ved mobilisering af perifere blodstamceller hos raske donorer efter indgift af G-CSF; se pkt. 4.4 og underafsnit "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger" i pkt. 4.8.

Følgende bivirkninger med angivelse af hyppighed som observeret under behandling med filgrastim, er baseret på publicerede oplysninger.

Bivirkningerne opdeles efter hyppighed som følger:

Meget almindelig:	$\geq 1/10$
Almindelig:	$\geq 1/100$ til $< 1/10$
Ikke almindelig:	$\geq 1/1.000$ til $< 1/100$
Sjælden:	$\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$
Meget sjælden:	$< 1/10.000$
Ikke kendt:	Kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Hos cancerpatienter

I kliniske studier var de hyppigste bivirkninger, der kunne henføres til filgrastim i den anbefalede dosering, lette til moderate smerter i skeletmuskulaturen, hvilket forekom hos 10 %, og svære smerter i skeletmuskulaturen hos 3 % af patienterne. Smerter i skeletmuskulaturen kan sædvanligvis kontrolleres med standard analgetika. Blandt de mindre hyppige bivirkninger sås urinvejsproblemer, herunder især let til moderat dysuri.

I randomiserede, placebokontrollerede kliniske studier medførte filgrastim ikke stigning i incidensen af de bivirkninger, der forbindes med cytotoxisk kemoterapi. Bivirkninger, der rapporteredes med samme hyppighed hos patienter, der fik filgrastim/kemoterapi og placebo/kemoterapi, omfattede kvalme og opkastning, alopeci, diarré, træthed, anoreksi, mukositis, hovedpine, hoste, hududslæt, bryst smerter, almen svækkelse, ondt i halsen, forstoppelse og uspecifiserede smerter.

Reversible, dosisafhængige og sædvanligvis lette til moderate forhøjelser af lactatdehydrogenase (LD), basisk fosfatase, serumurinsyre og gamma-glutamyltransferase (GGT) sås hos henholdsvis ca. 50 %, 35 %, 25 % og 10 % af de patienter, der fik filgrastim i de anbefalede doser.

Der er lejlighedsvist rapporteret om forbigående, ikke behandlingskrævende blodtryksfald.

Der har været rapporter om GvHD og dødsfald hos patienter, der fik G-CSF efter allogent knoglemarvstransplantation (se pkt. 5.1).

Vaskulære sygdomme, der omfatter veneokklusion og forstyrrelser i væskebalancen, er lejlighedsvist rapporteret hos patienter, der blev behandlet med højdosis kemoterapi efterfulgt af autolog knoglemarvstransplantation. Der er dog ikke påvist en kausal sammenhæng med filgrastim.

Der er rapporteret meget sjældne tilfælde af kutan vaskulit hos patienter i behandling med filgrastim. Mekanismen bag udvikling af vaskulit hos patienter, der får filgrastim, kendes ikke.

Forekomsten af Sweets syndrom (akut febril dermatose) er lejlighedsvist rapporteret. En betydelig procentdel af disse patienter led imidlertid af leukæmi, en lidelse der associeres med Sweets syndrom, og en kausal sammenhæng med filgrastim er derfor ikke påvist.

Forværring af reumatoid artrit er observeret i enkeltstående tilfælde.

Pseudo-arthritis urica er blevet rapporteret hos cancerpatienter behandlet med filgrastim.

Der er rapporteret sjældne pulmonale bivirkninger, herunder interstitiel pneumoni, lungeødem og lungeinfiltrater, som i nogle tilfælde førte til respirationssvigt eller *adult respiratory distress syndrome*, som kan være letalt (se pkt. 4.4).

Allergiske reaktioner: Der er rapporteret allergilignende reaktioner hos patienter, der fik filgrastim. De omfattede anafylaksi, hududslæt, urticaria, angioødem, dyspnø og hypotension og opstod ved indledning af behandlingen eller under vedligeholdelsesbehandling. Generelt sås de hyppigere efter intravenøs administration. I nogle tilfælde genopstod symptomerne efter fornyet provokation, hvilket tyder på en kausal sammenhæng. Filgrastimbehandlingen skal seponeres permanent hos patienter, der får en alvorlig allergisk reaktion.

Der er rapporteret enkeltstående tilfælde af seglcellekriser hos patienter med seglcellesygdom (se pkt. 4.4).

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Forhøjet basisk fosfatase, forhøjet LD, forhøjet urinsyre
Nervesystemet	Almindelig	Hovedpine
Vaskulære sygdomme	Sjælden	Vaskulære sygdomme
	Ikke almindelig	Kapillærlækage-syndrom*
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Hoste, ondt i halsen
	Meget sjælden	Lungeinfiltrater
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Kvalme/opkastning
	Almindelig	Obstipation, anoreksi, diarré, mukositis
Lever og galdeveje	Meget almindelig	Forhøjet GGT
Hud og subkutane væv	Almindelig	Alopeci, hududslæt
	Meget sjælden	Sweets syndrom, kutan vaskulit
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Brystsmerter, muskuloskeletale smerter
	Meget sjælden	Forværring af reumatoid artrit
Nyrer og urinveje	Meget sjælden	Urinvejsproblemer
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Træthed, almen svækkelse
	Ikke almindelig	Uspecifiserede smerter
	Meget sjælden	Allergisk reaktion
*Se underafsnit "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger" i pkt. 4.8		

Ved mobilisering af perifere blodstamceller hos raske donorer

De hyppigst rapporterede bivirkninger var lette til moderate forbigående smerter i skeletmuskulaturen. Leukocytose (leukocyttal $> 50 \times 10^9/l$) observeredes hos 41 % af donorer, og forbigående trombocytopeni (trombocyttal $< 100 \times 10^9/l$) efter filgrastim og leukaferese observeredes hos 35 % af donorerne.

Forbigående, mindre stigninger i basisk fosfatase, LD, ALAT (alaninaminotransferase) og urinsyre er rapporteret hos raske donorer, der fik filgrastim, men uden kliniske følger. Der er set meget sjældne tilfælde med forværring af symptomerne på artrit.

Symptomer, der tydede på svære allergiske reaktioner, rapporteredes i meget sjældne tilfælde.

Fra studier med donorer af perifere blodstamceller, rapporteredes om hovedpine, der mentes udløst af filgrastim.

Der er rapporteret om almindelige, men generelt symptomfri tilfælde af splenomegali og meget sjældne tilfælde af miltruptur hos raske donorer og patienter efter administration af G-CSF (se pkt. 4.4)

Efter markedsføring er der blevet rapporteret om bivirkninger i lungerne (hæmoptyse, pulmonal blødning, lungeinfiltrater, dyspnø og hypoksi) hos normale donorer (se pkt. 4.4).

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	Leukocytose, trombocytopeni
	Ikke almindelig	Lidelser i milten
Metabolisme og ernæring	Almindelig	Forhøjet basisk fosfatase, forhøjet LD
	Ikke almindelig	Forhøjet ALAT, hyperurikæmi
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine
Vaskulære sygdomme	Ikke almindelig	Kapillærlækage-syndrom*
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Muskuloskeletale smerter
	Ikke almindelig	Forværring af reumatoid artrit
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Ikke almindelig	Alvorlig allergisk reaktion
*Se underafsnit "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger" i pkt. 4.8		

Hos patienter med SCN

Der er rapporteret bivirkninger med forbindelse til filgrastimterapi hos denne patientpopulation, og hos nogle synes hyppigheden at aftage med tiden.

De hyppigste bivirkninger, der kunne henføres til filgrastim, var knoglesmerter og generelle smerter i skeletmuskulaturen.

Desuden omfatter de observerede bivirkninger forstørret milt, som kan være progredierende hos et mindretal af tilfældene, og trombocytopeni. Der er rapporteret hovedpine og diarré kort tid efter indledning af filgrastimterapi – typisk hos færre end 10 % af patienterne. Endvidere er der rapporteret anæmi og næseblod.

Der er observeret forbigående forhøjelser i serumurinsyre, lactatdehydrogenase og basisk fosfatase uden kliniske symptomer. Desuden er der set forbigående, moderate fald i ikke-fastende blodglukose.

Bivirkninger med mulig forbindelse til filgrastimterapi og typisk en forekomst på < 2 % af patienter med svær kronisk neuropati omfattede reaktioner ved injektionsstedet, hepatomegali, artralgi, alopeci, osteoporose og udslæt.

Under langtidsbehandling rapporteredes kutan vaskulit hos 2 % af denne patientpopulation. Der forekom meget få tilfælde af proteinuri/hæmaturi.

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	Anæmi, splenomegali
	Almindelig	Trombocytopeni
	Ikke almindelig	Lidelser i milten
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Fald i blodglukose, forhøjet basisk fosfatase, forhøjet LD, hyperurikæmi
Nervesystemet	Almindelig	Hovedpine
Luftveje, thorax og mediastinum	Meget almindelig	Epistaxis
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Diarré
Lever og galdeveje	Almindelig	Hepatomegali
Hud og subkutane væv	Almindelig	Alopeci, kutan vaskulit, smerter ved injektionsstedet, udslæt
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Muskuloskeletale smerter
	Almindelig	Osteoporose
Nyrer og urinveje	Ikke almindelig	Hæmaturi, proteinuri

Patienter med hiv-infektion

I kliniske studier var de eneste bivirkninger, som konsekvent ansås for at være forbundet med indgift af filgrastim, muskuloskeletale smerter, hovedsageligt lette til moderate knoglesmerter og myalgi. Incidensen af disse bivirkninger var den samme som rapporteret for cancerpatienter.

Forstørrelse af milten rapporteredes at være forbundet med filgrastimterapi hos < 3 % af patienterne. Ved et objektivi studie viste alle tilfælde sig at være lette til moderate, og det kliniske forløb var godartet, idet ingen af patienterne fik diagnosticeret hypersplenisme, og ingen af dem fik splenektomi. Da forstørrelse af milten ses hyppigt hos patienter med hiv-infektion og i forskelligt omfang hos de fleste aids-patienter, er det uklart, om der er en sammenhæng med behandling med filgrastim.

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Blod og lymfesystem	Almindelig	Lidelser i milten
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Muskuloskeletale smerter

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Efter markedsføring af produktet er der indberettet tilfælde af kapillærlækage-syndrom i forbindelse med anvendelse af G-CSF. Generelt er disse opstået i forbindelse med fremskredne maligne sygdomme, eller sepsis hos patienter, der har fået flere kemoterapeutika, eller som har gennemgået aferese (se pkt. 4.4).

Indberetning af mistænkte bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af mistænkte bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ikke indberettet tilfælde af overdosering.

Afbrydelse af behandlingen medfører sædvanligvis et fald på 50 % i cirkulerende neutrofile granulocytter i løbet af 1-2 døgn, hvorefter værdierne normaliseres i løbet af 1-7 døgn.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunstimulerende midler, kolonistimulerende faktorer, ATC-kode: L03AA02

Biograstim er et biosimilært lægemiddel. De kan finde yderligere oplysninger på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Humant G-CSF er et glycoprotein, der regulerer dannelse og frigivelse af funktionelle neutrofile granulocytter fra knoglemarven. Biograstim indeholder r-metHuG-CSF (filgrastim), og det udvirker markante stigninger i neutrofiltallet i perifert blod i løbet af 24 timer samt mindre stigninger i antallet af monocytter. Hos nogle patienter med SCN kan filgrastim også fremkalde en mindre stigning i antallet af cirkulerende eosinofile og basofile blodlegemer i forhold til baseline, og nogle af disse patienter kan have eosinofili eller basofili før behandlingen. Ved de anbefalede doser er forhøjelse af neutrofiltal dosisafhængig. Neutrofile granulocytter dannet ved induktion af filgrastim udviser normal eller forstærket funktion, hvilket kan påvises ved tests af kemotaktisk og fagocytotisk funktion. Efter

seponering af filgrastimbehandling falder det cirkulerende neutrofiltal med 50 % i løbet af 1-2 dage og normaliseres inden for 1-7 dage.

Brug af filgrastim til patienter i cytotoxisk kemoterapi medfører signifikant reduktion af incidens, sværhedsgrad og varighed af neutropeni og febril neutropeni. Ligeledes medfører behandling med filgrastim signifikant reduktion af varigheden af febril neutropeni, brug af antibiotika og hospitalsindlæggelse efter behandling af akut myeloid leukæmi med induktionskemoterapi eller myeloablative terapi efterfulgt af knoglemarvstransplantation. Incidensen af feber og påviste infektioner blev ikke reduceret ved disse behandlinger. Feberens varighed blev ikke reduceret hos patienter, der fik myeloablative terapi efterfulgt af knoglemarvstransplantation.

Brug af filgrastim alene eller efter kemoterapi mobiliserer hæmatopoietiske stamceller til perifert blod. Disse autologe perifere blodstamceller (PBPC) kan høstes og infunderes efter højdosis cytotoxisk kemoterapi – enten i stedet for eller i tilgift til knoglemarvstransplantation. Infusion af PBPC accelererer hæmatopoietisk bedring med reduktion af varigheden for risiko for hæmoragiske komplikationer og behov for trombocytttransfusion.

Modtagere af allogene PBPC mobiliseret med filgrastim oplevede signifikant hurtigere hæmatopoietisk bedring, hvilket førte til et signifikant fald i behandlingstiden med trombocytter sammenlignet med allogen knoglemarvstransplantation.

Et retrospektivt europæisk studie, der evaluerede anvendelsen af G-CSF efter allogen knoglemarvstransplantation hos patienter med akutte leukæmier, indikerede, at der er en øget risiko for GvHD, behandlingsrelateret mortalitet (BRM) og mortalitet efter indgift af G-CSF. I et separat retrospektivt internationalt studie med patienter med akutte og kroniske myelogene leukæmier blev der ikke observeret nogen indflydelse på risikoen for GvHD, BRM og mortalitet. I en metaanalyse af studier med allogene transplantationer, som omfattede resultaterne fra ni prospektive, randomiserede studier, otte retrospektive studier og et case-kontrolleret studie, blev der ikke påvist nogen indflydelse på risikoen for akut GvHD, kronisk GvHD eller tidlig behandlingsrelateret mortalitet.

Relativ risiko (95 % CI) for GvHD og BRM efter behandling med G-CSF efter knoglemarvstransplantation					
<i>Publikation</i>	<i>Studieperiode</i>	<i>N</i>	<i>Akut grad II-IV GvHD</i>	<i>Kronisk GvHD</i>	<i>BRM</i>
Metaanalyse (2003)	1986-2001 ^a	1.198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Europæisk retrospektivt 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)
Internationalt retrospektivt 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 Analysen omfatter studier med knoglemarvstransplantationer i denne periode; i nogle studier blev GM-CSF (granulocykoloestimulerende faktor) anvendt.					
^b Analysen omfatter patienter, der fik knoglemarvstransplantater i denne periode.					

Behandling med filgrastim før allogen PBPC-transplantation til mobilisering af PBPC hos raske donorer gør det muligt at høste 4×10^6 CD34⁺-celler/kg legemsvægt hos recipienten hos de fleste af donorerne efter to leukafereser. Raske donorer får en dosis på 10 µg/kg/døgn, som administreres subkutant 4-5 dage i træk.

Når filgrastim gives til børn eller voksne med SCN (svær medfødt, cyklisk og idiopatisk neutropeni), opnås en vedvarende stigning i det absolutte neutrofiltal i perifert blod og en reduktion af forekomsten af infektioner og lignende hændelser.

Når filgrastim gives til patienter med hiv-infektion, fastholdes et normalt neutrofiltal, hvilket øger muligheden for at give den planlagte dosis af antiviral og/eller myelosuppressiv medicin. Der er ikke påvist øget hiv-replikation hos patienter med hiv-infektion, der får filgrastim.

Som andre hæmatopoietiske vækstfaktorer har G-CSF udvist in vitro-stimulerende egenskaber i humane endotelceller.

Biograstims sikkerhed og virkning er undersøgt i randomiserede, kontrollerede fase III-studier hos patienter med brystcancer, lungecancer og non-Hodgkin-lymfom. Der sås ingen relevante forskelle mellem Biograstim og referenceproduktet, hvad angår varighed af svær neutropeni og incidens af febril neutropeni.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Randomiserede, enkeltblinde, crossover-studier med enkeltdosis, der omfattede 196 raske forsøgspersoner, viste, at Biograstims farmakokinetiske profil var sammenlignelig med profilen af referenceproduktet efter subkutan og intravenøs administration.

Clearance af filgrastim udviser førsteordens farmakokinetik efter både subkutan og intravenøs administration. Filgrastims eliminationshalveringstid er ca. 3,5 timer med en clearancehastighed på ca. 0,6 ml/min/kg. Kontinuerlig infusion af filgrastim over maksimalt 28 døgn hos patienter i restitution efter autolog knoglemarvstransplantation viste sammenlignelige eliminationshalveringstider og ingen tegn på akkumulering. Der er en positiv lineær korrelation mellem dosis og serumkoncentration af filgrastim, uanset om det blev administreret intravenøst eller subkutant. Efter subkutan administration af de anbefalede doser opretholdtes en serumkoncentration på over 10 ng/ml i 8-16 timer. Fordelingsvolumenet i blod er ca. 150 ml/kg.

Hos cancerpatienter var den farmakokinetiske profil af Biograstim og referenceproduktet sammenlignelige efter en enkelt og gentagne subkutane doser.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, genotoksicitet og lokal tolerans.

Prækliniske data fra konventionelle studier af toksicitet efter gentagne doser viste de forventede farmakologiske virkninger inklusive forhøjet leukocyttal, myeloid hyperplasi i knoglemarv, ekstramedullær hæmopoiese og forstørrelse af milten.

Der sås ingen virkning på fertiliteten hos han- og hunrotter eller på graviditet hos rotter. Dyrestudier med rotter og kaniner har ikke vist, at filgrastim er teratogent. Der sås en øget incidens af embryonal død hos kaniner, men ingen misdannelser.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Eddikesyre
Natriumhydroxid
Sorbitol (E420)
Polysorbat 80
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Biograstim bør ikke fortyndes med natriumchloridopløsning.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

Fortyndet filgrastim kan adsorberes til glas- og plastmaterialer, med mindre det fortyndes som angivet i pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

30 måneder.

Efter fortynding: Kemisk og fysisk stabilitet efter åbning er dokumenteret i 24 timer ved 2 °C til 8 °C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes med det samme. Hvis det ikke bruges med det samme, er opbevaringsbetingelserne på brugerens eget ansvar og må ikke overstige 24 timer ved 2 °C-8 °C, med mindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C)

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Fyldt injektionssprøjte af type I-glas med fastmonteret kanyle af rustfrit stål med eller uden sikkerhedsanordning for at undgå stikskader og genbrug.

Pakker indeholdende 1, 5 eller 10 fyldte injektionssprøjter med 0,5 ml opløsning eller multipakker indeholdende 10 (2 pakker á 5) fyldte injektionssprøjter med 0,5 ml opløsning.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Biograstim kan fortyndes efter behov med 50 mg/ml (5 %) glucose infusionsvæske.

Fortynding til en slutkoncentration på under 0,2 mio. IE (2 µg) pr. ml frarådes under alle omstændigheder.

Opløsningen skal kontrolleres visuelt før brug. Kun klare opløsninger uden partikler bør anvendes.

Til patienter, der er behandlet med filgrastim, som er fortyndet til en koncentration under 1,5 mio. IE (15 µg) pr. ml, bør der tilsættes humant serumalbumin (HSA) til en slutkoncentration på 2 mg/ml.

Eksempel: Ved et slutvolumen til injektion på 20 ml bør der ved totaldoser af filgrastim på mindre end 30 mio. IE (300 µg) tilsættes 0,2 ml 20 mg/ml (20 %) human albumininfusionsvæske.

Ved fortynding med 50 mg/ml (5 %) glucose infusionsvæske er Biograstim kompatibelt med glas og flere plastmaterialer inklusive PVC, polyolefin (et copolymer af polypropylen og polyethylen) og polypropylen.

Biograstim indeholder ikke konserveringsmiddel. Da der er risiko for mikrobiel kontaminering, er Biograstim injektionssprøjter kun til engangsbrug.

Utilsigtet opbevaring ved temperaturer under frysepunktet skader ikke Biograstims stabilitet.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/450/001
EU/1/08/450/002
EU/1/08/450/003
EU/1/08/450/004
EU/1/08/450/009

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 15. september 2008
Dato for seneste fornyelse: 25. juli 2013

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Biograstim 48 mio.IE/0,8 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml af opløsning til injektion eller infusion indeholder 60 millioner internationale enheder [mio. IE] (600 µg) af filgrastim.

En fyldt injektionssprøjte indeholder 48 mio. IE (480 µg) filgrastim i 0,8 ml injektions-/infusionsvæske.

Filgrastim (rekombinant methionyl human granulocytkolonistimulerende faktor) fremstilles i *Escherichia coli* K802 ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
1 ml injektions-/infusionsvæske indeholder 50 mg sorbitol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektions-/infusionsvæske, opløsning

Klar, farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Biograstim er indiceret til reduktion af varigheden af neutropeni og incidensen af febril neutropeni hos patienter, der behandles med standard cytotoxisk kemoterapi for malign sygdom (med undtagelse af kronisk myeloid leukæmi og myelodysplastiske syndromer), og til reduktion af neutropeni hos patienter, som behandles med myeloablativ terapi efterfulgt af knoglemarvstransplantation og anses for at have en øget risiko for at få langvarig svær neutropeni. Filgrastims sikkerhed og virkning er den samme hos voksne og børn, der får cytotoxisk kemoterapi.

Biograstim er indiceret til mobilisering af perifere blodstamceller (PBPC).

Hos patienter, såvel børn som voksne, med svær kongenit cyklisk eller idiopatisk neutropeni med et absolut neutrofiltal (ANC) på $\leq 0,5 \times 10^9/l$ og svære eller recidiverende infektioner i anamnesen er langtidsbehandling med Biograstim indiceret for at øge neutrofiltallet og reducere forekomst og varighed af hændelser relateret til infektionen.

Biograstim er indiceret til behandling af vedvarende neutropeni ($ANC \leq 1,0 \times 10^9/l$) hos patienter med fremskreden hiv-infektion for at reducere risikoen for bakterielle infektioner, når andre behandlingsmuligheder ved neutropeni ikke er hensigtsmæssige.

4.2 Dosering og administration

Særlige forholdsregler

Filgrastimterapi må kun gives i samarbejde med et onkologisk center, som har erfaring i at behandle med granulocytkolonistimulerende faktorer (G-CSF) og hæmatologi, og som har det nødvendige

diagnostiske udstyr. Mobiliserings- og aferese procedurer bør udføres i samarbejde med et onkologisk og hæmatologisk center med tilstrækkelig erfaring inden for dette område og kapacitet til at udføre korrekt monitorering af hæmatopoietiske stamceller.

Standard cytotoxisk kemoterapi

Den anbefalede dosis filgrastim er 0,5 mio. IE (5 µg)/kg/døgn. Den første dosis filgrastim må ikke administreres inden for de første 24 timer efter cytotoxisk kemoterapi. Filgrastim kan gives som en daglig subkutan injektion eller som en daglig intravenøs infusion efter fortynding med 50 mg/ml (5 %) glucose infusionsvæske over 30 minutter (se fortyndingsvejledningen i pkt. 6.6).

Subkutan administration foretrækkes i de fleste tilfælde. Det fremgik af et studie med administration af enkelt dosis, at intravenøs indgift kan afkorte virkningens varighed. Det står ikke klart, hvad den kliniske relevans af dette fund er ved administration af flere doser. Valg af administrationsvej bør afhænge af den enkelte patients kliniske situation. I randomiserede kliniske studier anvendtes en subkutan dosis på 23 mio. IE (230 µg)/m²/døgn (4,0 til 8,4 µg/kg/døgn).

Daglig administration af filgrastim bør fortsætte, indtil det forventede neutrofilnadir passerer, og neutrofiltallet atter ligger inden for normalområdet. Efter standard kemoterapi for solide tumorer, lymfomer og lymfatisk leukæmi forventes det, at den nødvendige behandlingsvarighed for at opfylde disse kriterier vil være op til 14 dage. Efter induktion og konsoliderende behandling for akut myeloid leukæmi kan behandlingsvarigheden være væsentligt længere (op til 38 dage) afhængigt af den anvendte type kemoterapi, dosering og behandlingsplan.

Hos patienter, der får kemoterapi, vil der typisk opstå en forbigående stigning i neutrofiltallet 1-2 dage efter indledning af behandling med filgrastim. For at opnå et vedvarende terapeutisk respons må filgrastimterapien dog ikke afbrydes, før det forventede nadir er passeret, og neutrofiltallet atter ligger inden for normalområdet. Det frarådes at seponere filgrastim præmaturo, d.v.s. før tidspunktet for det forventede nadir er indtruffet.

Patienter, der behandles med myeloablativ terapi efterfulgt af knoglemarvstransplantation

Den anbefalede initialdosis for filgrastim er 1,0 mio. IE (10 µg)/kg/døgn, der gives over 30 minutter eller som en 24 timers intravenøs infusion, eller 1,0 mio. IE (10 µg)/kg/døgn, der gives som kontinuerlig subkutan infusion over 24 timer. Filgrastim skal fortyndes med 20 ml 50 mg/ml (5 %) glucose infusionsvæske (se fortyndingsvejledningen i pkt. 6.6).

Den første dosis filgrastim bør ikke administreres, før der er gået 24 timer efter kemoterapi eller inden for 24 timer efter knoglemarvstransfusion.

Når neutrofiltallets nadir er passeret, bør filgrastims døgndosis atter titreres over for det neutrofile respons som følger:

Neutrofiltal	Justering af filgrastimdosis
> 1,0 x 10 ⁹ /l i 3 dage i træk	Reducer til 0,5 mio. IE (5 µg)/kg/døgn
Hvis det absolutte neutrofiltal holder sig > 1,0 x 10 ⁹ /l i over 3 dage i træk	Seponer filgrastim
Hvis det absolutte neutrofiltal falder til < 1,0 x 10 ⁹ /l i løbet af behandlingen, bør doseringen af filgrastim øges igen ved at følge ovennævnte procedure i omvendt rækkefølge.	

Til mobilisering af perifere blodstamceller(PBPC) hos patienter i myelosuppressiv eller myeloablativ terapi efterfulgt af autolog perifer blodstamcelletransfusion

Den anbefalede dosering af filgrastim til perifer blodstamcellemobilisering, når det gives alene, er 1,0 mio. IE (10 µg)/kg/døgn, der gives over 24 timer som subkutan kontinuerlig infusion eller som en enkelt daglig subkutan injektion 5-7 dage i træk. Til infusioner skal filgrastim fortyndes med 20 ml af 50 mg/ml (5 %) glucose infusionsvæske (se fortyndingsvejledningen i pkt. 6.6). Tidsplan for

leukaferese: Ofte vil 1-2 leukafereser på dag 5 og 6 være tilstrækkeligt. Under andre omstændigheder kan der være behov for flere leukafereser. Filgrastim skal gives indtil den sidste leukaferese.

Den anbefalede dosis filgrastim til perifer blodstamcellemobilisering efter myelosuppressiv kemoterapi er 0,5 mio. IE (5 µg)/kg/døgn, der gives dagligt som subkutan injektion fra den første dag efter afslutning af kemoterapien og indtil det forventede neutrofilnadir passerer, og neutrofiltallet atter ligger inden for normalområdet. Der bør gives leukaferese, mens det absolutte neutrofiltal stiger fra $< 0,5 \times 10^9/l$ til $> 5,0 \times 10^9/l$. Hos patienter, som ikke har fået omfattende kemoterapi, er en enkelt leukaferese ofte tilstrækkeligt. Under andre omstændigheder anbefales det at give flere leukafereser.

Mobilisering af PBPC hos raske donorer før alloge perifer blodstamcelletransplantation

Til perifer blodstamcellemobilisering hos raske donorer bør filgrastim administreres subkutan i doser på 1,0 mio. IE (10 µg)/kg/døgn i 4-5 dage i træk. Leukaferese skal indledes på dag 5 og fortsættes efter behov indtil dag 6, så der kan høstes 4×10^6 CD34⁺ celler/kg legemsvægt hos recipienten.

Hos patienter med svær kronisk neutropeni (SCN)

Medfødt neutropeni

Den anbefalede initialdosis er 1,2 mio. IE (12 µg)/kg/døgn, der gives subkutan som enkeltdosis eller fordelt på flere doser.

Idiopatisk eller cyklisk neutropeni

Den anbefalede initialdosis er 0,5 mio. IE (5 µg)/kg/døgn, der gives subkutan som enkeltdosis eller fordelt på flere doser.

Dosisjustering

Filgrastim bør administreres dagligt som subkutan injektion, indtil neutrofiltallet er over $1,5 \times 10^9/l$ og kan fastholdes på dette niveau. Når der er opnået respons, bør den mindste dosis, der effektivt kan opretholde dette niveau, fastlægges. Daglig administration over længere tid er nødvendig for at opretholde et tilstrækkeligt neutrofiltal. Efter 1-2 ugers behandling kan initialdosis fordobles eller halveres afhængigt af patientens respons. Efterfølgende kan dosis justeres individuelt hver eller hver anden uge for at opretholde et gennemsnitligt neutrofiltal mellem $1,5 \times 10^9/l$ og $10 \times 10^9/l$. Hurtigere dosisøgning kan overvejes hos patienter med svære infektioner. I kliniske studier opnåede 97 % af respondenterne fuldstændigt respons ved doser på $\leq 2,4$ mio. IE (24 µg)/kg/døgn. Langtidssikkerhed er ikke påvist for filgrastim ved administration af doser over 2,4 mio. IE (24 µg)/kg/døgn til patienter med SCN.

Patienter med hiv-infektion

Reversering af neutropeni

Den anbefalede initialdosis filgrastim er 0,1 mio. IE (1 µg)/kg/døgn, der gives dagligt som subkutan injektion med optitrering til maksimalt 0,4 mio. IE (4 µg)/kg/døgn, indtil neutrofiltallet atter er normalt og kan fastholdes på dette niveau ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). I kliniske studier responderede > 90 % af patienterne på disse doser og opnåede reversering af neutropeni på 2 dage i gennemsnit.

Hos et mindre antal patienter (< 10 %) var det nødvendigt at give doser på op til 1,0 mio. IE (10 µg)/kg/døgn for at reversere neutropeni.

Opretholdelse af normalt neutrofiltal

Efter reversering af neutropeni fastlægges den mindste effektive dosis, der kan opretholde et normalt neutrofiltal. Det anbefales at justere initialdosis til administration hver anden dag af 30 mio. IE (300 µg)/døgn som subkutan injektion. Der kan opstå behov for yderligere dosisjustering afhængigt af patientens ANC for at opretholde et neutrofiltal på $> 2,0 \times 10^9/l$. I kliniske studier var det nødvendigt at give 30 mio. IE (300 µg)/døgn i 1-7 dage om ugen for at opretholde $ANC > 2,0 \times 10^9/l$, med en gennemsnitlig doseringshyppighed på 3 dage om ugen. For at opretholde et $ANC > 2,0 \times 10^9/l$ kan langtidsbehandling være nødvendig.

Særlige befolkningsgrupper

Ældre

I kliniske studier med filgrastim indgik et mindre antal ældre patienter, men der foreligger ingen studier specielt med denne gruppe, hvorfor der ikke kan gives specifikke dosisanbefalinger.

Nedsat nyre- eller leverfunktion

Studier af filgrastim hos patienter med svært nedsat nyre- eller leverfunktion har vist, at stoffet udviser samme farmakokinetiske og farmakodynamiske profil som hos raske mennesker. Dosisjustering er ikke nødvendigt under disse omstændigheder.

Børn med SCN og cancer

65 % af de patienter, der indgik i SCN-studieprogrammet, var under 18 år. Der sås en tydelig behandlingseffekt hos denne aldersgruppe, der omfattede de fleste patienter med medfødt neutropeni. Der var ingen forskelle i sikkerhedsprofilen hos børn, der blev behandlet for svær kronisk neutropeni.

Data fra kliniske studier med børn tyder på, at filgrastim udviser samme sikkerhed og virkning hos voksne og børn, der får cytotoxisk kemoterapi.

Dosisrekommandationerne til børn er de samme som til voksne, der får myelosuppressiv cytotoxisk kemoterapi.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Særlige advarsler

Filgrastim bør ikke anvendes til at øge dosis af cytotoxisk kemoterapi ud over de fastlagte behandlingsplaner (se nedenfor).

Filgrastim bør ikke gives til patienter med svær medfødt neutropeni (Kostmans syndrom) og anormal cytogenetik (se nedenfor).

Særlige forsigtighedsregler hos patienter med akut myeloid leukæmi

Ondartet cellevækst

Granulocytolonistimulerende faktor kan fremme væksten af myeloide celler in vitro, og lignende virkninger kan også ses på visse ikke-myeloide celler in vitro.

Filgrastims sikkerhed og virkning efter administration til patienter med myelodysplastisk syndrom eller kronisk myeloid leukæmi er ikke klarlagt. Derfor er filgrastim ikke indiceret til behandling af disse tilstande. Det er særlig vigtigt at skelne mellem diagnoserne blasttransformation ved kronisk myeloid leukæmi og akut myeloid leukæmi (AML).

Da der foreligger begrænsede data om sikkerhed og virkning hos patienter med sekundær AML, bør der udvises forsigtighed ved administration af filgrastim.

Sikkerhed og virkning af filgrastim ved administration til patienter < 55 år med de novo-AML og god cytogenetik [t(8;21), t(15;17) og inv(16)] er ikke klarlagt.

Andre særlige forsigtighedsregler

Kontrol af knogletæthed kan være indiceret hos patienter med samtidig osteoporotisk knoglesygdom, som har været i kontinuerlig behandling med filgrastim i over 6 måneder.

Der er rapporteret sjældne pulmonale bivirkninger, især interstitiel pneumoni, efter administration af G-CSF. Patienter med nylig forekomst af lungeinfiltrater eller pneumoni kan have en øget risiko. Debut af pulmonale symptomer som hoste, feber og dyspnø i forbindelse med radiologiske fund af lungeinfiltrater og nedsat lungefunktion kan være tidlige tegn på *adult respiratory distress syndrome* (ARDS). I så fald bør filgrastim seponeres, og der gives passende behandling.

Der er indberettet kapillær-lækage-syndrom efter indgift af G-CSF, kendetegnet ved hypotension, hypoalbuminæmi, ødem og hæmokoncentration. Patienter, der udvikler symptomer på kapillær-lækage-syndrom, bør monitoreres nøje og have symptomatisk standardbehandling, inklusive eventuel intensiv behandling efter behov (se pkt. 4.8).

Særlige forsigtighedsregler hos cancerpatienter

Leukocytose

Der er observeret leukocyttal på $100 \times 10^9/l$ eller større hos færre end 5 % af de patienter, der fik filgrastim i doser større end 0,3 mio. IE/kg/døgn ($3 \mu g/kg/døgn$). Der er ikke rapporteret bivirkninger, der direkte kunne tilskrives denne grad af leukocytose. Leukocyttallet bør dog kontrolleres regelmæssigt under filgrastimterapi på grund af den potentielle risiko, der er forbundet med svær leukocytose. Hvis leukocyttallet ligger over $50 \times 10^9/l$ efter det forventede nadir, skal filgrastimbehandlingen omgående seponeres. Ved administration af filgrastim til perifer blodstamcellemobilisering skal filgrastim seponeres eller doseringen af filgrastim reduceres, hvis leukocyttallet stiger til $> 70 \times 10^9/l$.

Risici forbundet med øgede doser kemoterapi

Der bør udvises særlig forsigtighed ved behandling af patienter med højdosis kemoterapi, da det ikke er påvist, at dette giver øget tumorrespons, og intensiv kemoterapi kan medføre øget toksicitet i form af påvirkning af hjerte, lunger, nervesystem og hud (se produktresuméet for de respektive kemoterapeutiske midler).

Behandling med filgrastim alene udelukker ikke trombocytopeni og anæmi fremkaldt af myelosuppressiv kemoterapi. På grund af muligheden for behandling med større doser kemoterapi (fx opretholde fuld dosering i behandlingsplanen) kan patienten have en øget risiko for at få trombocytopeni og anæmi. Regelmæssig kontrol af trombocyttal og hæmatokrit anbefales. Der bør udvises særlig forsigtighed ved administration af et enkelt kemoterapeutisk middel eller et kombinationspræparat, da de er kendt for at kunne medføre svær trombocytopeni.

Brug af filgrastim-mobiliserede perifere blodstamceller har vist sig at reducere graden og varigheden af trombocytopeni efter myelosuppressiv eller myeloablative kemoterapi.

Andre særlige forsigtighedsregler

Der er ikke foretaget studier af filgrastims virkninger hos patienter med væsentlig nedsættelse af myeloide stamceller. Filgrastim påvirker primært neutrofile forstadier, hvor effekten er en stigning i neutrofiltallet. Hos patienter med et nedsat antal forstadier kan effekten være nedsat. Dette kan være tilfældet hos patienter, der behandles med kraftig radioterapi eller kemoterapi, eller hvor en tumor infiltrerer knoglemarven.

Der har været rapporter om *graft versus host*-sygdom (GvHD) og dødsfald hos patienter, der fik G-CSF efter allogen knoglemarvstransplantation (se pkt. 5.1).

Øget hæmatopoietisk aktivitet i knoglemarven ved behandling med væksthormoner har været forbundet med forbigående positive knoglescanningsresultater. Der bør tages højde for dette ved fortolkning af knoglescanningsresultater.

Særlige forsigtighedsregler hos patienter, der får foretaget mobilisering af perifere blodstamceller

Mobilisering

Der er ikke foretaget prospektivt randomiserede sammenligninger af de to anbefalede mobiliseringsmetoder (filgrastim alene eller i kombination med myelosuppressiv kemoterapi) hos samme patientpopulation. Omfanget af forskelle mellem patienterne og mellem forskellige laboratoriestudier af CD34⁺-celler gør det vanskeligt at udføre direkte sammenligninger af forskellige afprøvninger. Det er derfor vanskeligt at anbefale en optimal metode. Valg af mobiliseringsmetode bør sammenholdes med de overordnede målsætninger for behandlingen af den enkelte patient.

Tidligere eksponering for cytostatika

Patienter, som tidligere har fået meget omfattende myelosuppressiv kemoterapi, vil ikke altid opnå tilstrækkelig mobilisering af perifere blodstamceller til at opnå den anbefalede mindstehøst ($2,0 \times 10^6$ CD34⁺-celler/kg) eller acceleration af trombocytre-generation i samme grad.

Visse cytostatika udviser især toksicitet over for de hæmatopoietiske stamceller og kan påvirke mobilisering af stamceller negativt. Når midler som melphalan, carmustin (BCNU) og carboplatin gives over længere perioder før indledning af stamcellemobilisering, kan de reducere høsten af stamceller. Det er dog vist, at administration af melphalan, carboplatin eller BCNU sammen med filgrastim er effektivt til stamcellemobilisering. Ved overvejelse af transplantation af perifere blodstamceller anbefales det at udføre stamcellemobiliseringen tidligt i patientens behandlingsforløb. Opmærksomheden bør især rettes mod antallet af stamceller, der mobiliseres hos denne patientgruppe, før administration af højdosis kemoterapi. Hvis høsten er utilstrækkelig målt ud fra de ovennævnte kriterier, bør det overvejes at vælge andre behandlingsformer, der ikke kræver supplerende stamcelleterapi.

Vurdering af stamcellehøst

Ved vurdering af antallet af stamceller høstet hos patienter efter behandling med filgrastim er det særlig vigtigt at være opmærksom på kvantificeringsmetoden. Resultaterne af flowcytometrisk analyse af antallet af CD34⁺-celler afhænger af den anvendte metodik, og derfor bør rekommandationer af celleantal, der baseres på studier udført i andre laboratorier, fortolkes med forsigtighed.

Statistiske analyser af forholdet mellem antallet af reinfunderede CD34⁺-celler og hastigheden af trombocyttøgningen tyder på en kompleks, men sikker sammenhæng.

Anbefalingen af en minimumshøst på $2,0 \times 10^6$ CD34⁺-celler/kg er baseret på publicerede erfaringer, der medførte tilstrækkelig hæmatologisk rekonstitution. Større høstudbytte end dette synes at kunne korreleres til hurtigere bedring, mens mindre udbytte giver langsommere bedring.

Særlige forsigtighedsregler hos raske donorer, der får foretaget mobilisering af perifere blodstamceller

Mobilisering af perifere blodstamceller giver ikke raske donorer en direkte klinisk fordel, og det bør kun anvendes til allogen stamcelletransplantation.

Mobilisering af perifere stamceller bør kun udføres hos donorer, der opfylder normale kliniske og laboratoriemæssige kriterier for stamcelledonation. Opmærksomheden bør især rettes mod hæmatologi og infektionssygdomme.

Filgrastims sikkerhed og virkning er ikke undersøgt hos raske donorer < 16 år eller > 60 år.

Der observeredes forbigående trombocytopeni (trombocytal < $100 \times 10^9/l$) efter administration af filgrastim og leukaferese hos 35 % af de undersøgte donorer. Herunder rapporteredes to tilfælde af trombocytal < $50 \times 10^9/l$, som tilskrives leukafereseproceduren.

Hvis der kræves mere end én leukaferese, er det særlig vigtigt før leukaferesen at være opmærksom på donorer med trombocytal < $100 \times 10^9/l$. Generelt bør leukaferese ikke udføres, hvis trombocytallet er < $75 \times 10^9/l$.

Leukaferese bør ikke udføres hos donorer, som får antikoagulationsterapi, eller som har kendte hæmostasedefekter.

Hvis leukocyttallet stiger til $> 70 \times 10^9/l$, bør filgrastim seponeres eller doseringen reduceres.

Donorer, der får G-CSF til mobilisering af perifere blodstamceller, skal monitoreres, indtil deres hæmatologiske værdier atter er normale.

Der er observeret forbigående cytogene ændringer hos raske donorer efter brug af G-CSF. Det vides ikke, hvilken betydning disse ændringer har for udviklingen af hæmatologisk malign sygdom. Der foretages langtidsopfølgning af sikkerheden hos donorer. Risikoen for dannelse af et malignt myeloidt klon kan ikke udelukkes. Det anbefales at aferesecentret systematisk registrerer data for stamcelledonorer i mindst 10 år af hensyn til langtidssikkerheden.

Der er rapporteret om almindelige, men generelt symptomfri tilfælde af splenomegali og meget sjældne tilfælde af miltruptur hos raske donorer og patienter efter administration af G-CSF. Nogle tilfælde af miltruptur var dødelige. Derfor bør miltstørrelsen monitoreres nøje (fx klinisk studie, ultralyd). Diagnosen miltruptur bør overvejes hos donorer og/eller patienter, der klager over smerter i venstre side af øvre abdomen eller ved nederste del af skulderbladet.

Efter markedsføring er der meget sjældent blevet rapporteret om bivirkninger i lungerne (hæmoptyse, pulmonal blødning, lungeinfiltrater, dyspnø og hypoksi) hos normale donorer. I tilfælde af mistænkte eller bekræftede bivirkninger i lungerne bør seponering af filgrastim overvejes og passende behandling iværksættes.

Særlige forsigtighedsregler hos recipienter af allogene PBPC mobiliseret med filgrastim

Aktuelle data tyder på, at immunologiske interaktioner mellem et allogent transplantat af perifere blodstamceller og recipienten kan være forbundet med en øget risiko for akut og kronisk GvHD sammenlignet med knoglemarvstransplantation.

Særlige forsigtighedsregler hos patienter med SCN

Hæmatologiske studier

Trombocytal bør monitoreres nøje, især i de første ugers behandling med filgrastim. Det bør overvejes at indstille behandlingen midlertidigt eller nedsætte dosis af filgrastim hos patienter, der får trombocytopeni, dvs. trombocytal vedvarende $< 100.000/mm^3$.

Der kan opstå andre forandringer i blodværdier, inklusive anæmi og forbigående øgning af myeloide stamceller, der kræver nøje monitorering af disse værdier.

Transformation til leukæmi eller myelodysplastisk syndrom

Der bør udvises særlig forsigtighed, når diagnosen svær kronisk neutropeni stilles, for at differentiere fra andre hæmatopoietiske lidelser såsom aplastisk anæmi, myelodysplasi og myeloid leukæmi. Før behandlingen bør der udføres komplet blodstatus med differentialtælling og trombocytal samt evaluering af knoglemarvsmorfologi og karyotype.

I kliniske studier observeredes en lav frekvens (ca. 3 %) af myeloplastiske syndromer (MDS) eller leukæmi hos patienter med SCN, der fik filgrastim. Denne observation er kun gjort hos patienter med medfødt neutropeni. MDS og leukæmi er naturlige komplikationer til sygdommen, og forbindelse til filgrastimterapi er ikke afklaret. En delgruppe på ca. 12 % af patienterne, som havde normal cytogenetik ved baseline, fik siden konstateret anomalier inklusive monosomi 7 ved en ny rutinestudie. Hvis patienter med SCN udvikler anormal cytogenetik, bør fordele og ulemper ved at fortsætte behandlingen med filgrastim nøje afvejes, og filgrastimbehandlingen bør seponeres, hvis myeloplastisk syndrom eller leukæmi forekommer. Det er aktuelt ikke afklaret, om langtidsbehandling af patienter med SCN gør disse patienter disponeret for cytogenetiske anomalier, myelodysplastiske

syndromer eller leukæmisk transformation. Det anbefales at udføre regelmæssige morfologiske og cytogenetiske knoglemarvsstudier hos patienterne (ca. hver 12. måned).

Andre særlige forsigtighedsregler

Årsager til forbigående neutropeni såsom virusinfektioner skal udelukkes.

Forstørrelse af milten er en direkte virkning af behandling med filgrastim. I kliniske studier havde 31 % af patienterne palpabel splenomegali. Radiografisk påviste volumenforstørrelser opstod tidligt i filgrastimterapien og stabiliseredes for det meste. Det bemærkedes, at dosisreduktioner nedsatte eller standsede progressionen af miltforstørrelse, og hos 3 % af patienterne opstod behov for splenektomi. Størrelsen på milten bør vurderes regelmæssigt. Abdominal palpation skulle være tilstrækkeligt til at påvise anormale forstørrelser af milten.

Hæmaturi/proteinuri forekom hos et mindre antal patienter. Der bør udføres regelmæssige urinanalyser for at monitorere denne hændelse.

Sikkerhed og virkning hos nyfødte og patienter med autoimmun neutropeni er ikke klarlagt.

Særlige forsigtighedsregler hos patienter med hiv-infektion

Hæmatologiske studier

ANC bør monitoreres nøje, især i de første ugers behandling med filgrastim. Nogle patienter kan respondere meget hurtigt på den første dosis filgrastim og med en betragtelig stigning i neutrofil-tallet. Det anbefales at måle ANC hver dag i de første 2-3 dage af filgrastimbehandling. Derefter anbefales det at måle ANC mindst to gange om ugen i de første to uger og derefter en gang ugentligt eller en gang hver anden uge under vedligeholdelsesbehandling. Under intermitterende administration af 30 mio. IE (300 µg)/døgn kan der med tiden forekomme store udsving i patientens ANC. For at bestemme patientens ANC-minimum eller -nadir anbefales det at tage blodprøver til ANC-måling umiddelbart før planlagt indgift af filgrastim.

Risici forbundet med øgede doser af myelosuppressive lægemidler

Behandling med filgrastim alene udelukker ikke trombocytopeni og anæmi fremkaldt af myelosuppressive lægemidler. Som følge af, at patienten kan tåle at få højere doser eller et større antal af disse lægemidler under filgrastimterapien, kan der være en øget risiko for, at patienten udvikler trombocytopeni og anæmi. Regelmæssig monitorering af blodværdier anbefales (se ovenfor).

Infektioner og maligne sygdomme, der forårsager myelosuppression

Neutropeni kan forekomme i forbindelse med opportunistiske infektioner, der infiltrerer knoglemarven, såsom *Mycobacterium avium*-kompleks eller ved maligne sygdomme som lymfom. Hos patienter med infektioner, der vides at infiltrere knoglemarven, eller maligne sygdomme bør en passende behandling af den tilgrundliggende sygdom overvejes ud over administration af filgrastim til behandling af neutropeni. Filgrastims virkninger på neutropeni, der skyldes knoglemarvsinfiltration ved infektion eller malign sygdom er ikke ordentligt fastlagt.

Særlige forsigtighedsregler ved seglcellesygdom

Der er rapporteret seglcellekriser, der kan være fatale, ved brug af filgrastim hos patienter med seglcellesygdom. Læger skal udvise forsigtighed, når de overvejer at give filgrastim til patienter med seglcellesygdom, og lægemidler må kun anvendes efter nøje afvejning af potentielle fordele og risici.

Hjælpestoffer

Biograstim indeholder sorbitol og bør ikke anvendes til patienter med arvet fructoseintolerans.

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. fyldt injektionssprøjte, d.v.s. den er i det væsentlige 'natriumfri'.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Filgrastims sikkerhed og virkning, når det gives på samme dag som myelosuppressiv cytotoxisk kemoterapi, er ikke endeligt klarlagt. I betragtning af de hurtigt delende myeloide cellers følsomhed over for myelosuppressiv cytotoxisk kemoterapi bør filgrastim ikke anvendes i tidsrummet fra 24 timer før til 24 timer efter kemoterapi. Præliminær dokumentation fra et mindre antal patienter, der blev behandlet samtidig med filgrastim og 5-fluorouracil, tyder på, at sværhedsgraden af neutropeni kan tage til.

Mulig interaktion med andre hæmatopoietiske vækstfaktorer og cytokiner er ikke blevet undersøgt i kliniske studier.

Da lithium øger frisætningen af neutrofile granulocytter, vil det sandsynligvis forstærke virkningen af filgrastim. Et specifikt studie af denne interaktion er ikke udført, men der foreligger ingen dokumentation, der viser, at en sådan interaktion skulle være skadelig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af filgrastim til gravide kvinder. Litteraturen omfatter rapporter, der viser, at filgrastim passerer placenta hos gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke. Filgrastim bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt.

Amning

Det er ukendt, om filgrastim udskilles i human mælk. Det er ikke undersøgt hos dyr, om filgrastim udskilles i mælken. Det skal besluttes, om amning eller behandling med filgrastim skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Filgrastim påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Hvis patienten føler træthed bør forsigtighed udvises ved bilkørsel eller brug af maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

I en række kliniske studier blev 541 cancerpatienter og 188 raske forsøgspersoner eksponeret for Biograstim. Sikkerhedsprofilen for Biograstim i disse kliniske studier svarede til profilen for det referenceprodukt, der blev anvendt i studierne.

Der er indberettet kapillærlækage-syndrom med en hyppighed på ikke almindelig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), som kan være livstruende, hvis behandlingen udsættes, hos cancerpatienter i kemoterapi og ved mobilisering af perifere blodstamceller hos raske donorer efter indgift af G-CSF; se pkt. 4.4 og underafsnit "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger" i pkt. 4.8.

Følgende bivirkninger med angivelse af hyppighed som observeret under behandling med filgrastim, er baseret på publicerede oplysninger.

Bivirkningerne opdeles efter hyppighed som følger:

Meget almindelig:	$\geq 1/10$
Almindelig:	$\geq 1/100$ til $< 1/10$
Ikke almindelig:	$\geq 1/1.000$ til $< 1/100$
Sjælden:	$\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$
Meget sjælden:	$< 1/10.000$
Ikke kendt:	Kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Hos cancerpatienter

I kliniske studier var de hyppigste bivirkninger, der kunne henføres til filgrastim i den anbefalede dosering, lette til moderate smerter i skeletmuskulaturen, hvilket forekom hos 10 %, og svære smerter i skeletmuskulaturen hos 3 % af patienterne. Smerter i skeletmuskulaturen kan sædvanligvis kontrolleres med standard analgetika. Blandt de mindre hyppige bivirkninger sås urinvejsproblemer, herunder især let til moderat dysuri.

I randomiserede, placebokontrollerede kliniske studier medførte filgrastim ikke stigning i incidensen af de bivirkninger, der forbindes med cytotoxisk kemoterapi. Bivirkninger, der rapporteredes med samme hyppighed hos patienter, der fik filgrastim/kemoterapi og placebo/kemoterapi, omfattede kvalme og opkastning, alopeci, diarré, træthed, anoreksi, mukositis, hovedpine, hoste, hududslæt, bryst smerter, almen svækkelse, ondt i halsen, forstoppelse og uspecifiserede smerter.

Reversible, dosisafhængige og sædvanligvis lette til moderate forhøjelser af lactatdehydrogenase (LD), basisk fosfatase, serumurinsyre og gamma-glutamyltransferase (GGT) sås hos henholdsvis ca. 50 %, 35 %, 25 % og 10 % af de patienter, der fik filgrastim i de anbefalede doser.

Der er lejlighedsvist rapporteret om forbigående, ikke behandlingskrævende blodtryksfald.

Der har været rapporter om GvHD og dødsfald hos patienter, der fik G-CSF efter allogen knoglemarvstransplantation (se pkt. 5.1).

Vaskulære sygdomme, der omfatter veneokklusion og forstyrrelser i væskebalancen, er lejlighedsvist rapporteret hos patienter, der blev behandlet med højdosis kemoterapi efterfulgt af autolog knoglemarvstransplantation. Der er dog ikke påvist en kausal sammenhæng med filgrastim.

Der er rapporteret meget sjældne tilfælde af kutan vaskulit hos patienter i behandling med filgrastim. Mekanismen bag udvikling af vaskulit hos patienter, der får filgrastim, kendes ikke.

Forekomsten af Sweets syndrom (akut febril dermatose) er lejlighedsvist rapporteret. En betydelig procentdel af disse patienter led imidlertid af leukæmi, en lidelse der associeres med Sweets syndrom, og en kausal sammenhæng med filgrastim er derfor ikke påvist.

Forværring af reumatoid artrit er observeret i enkeltstående tilfælde.

Pseudo-arthritis urica er blevet rapporteret hos cancerpatienter behandlet med filgrastim.

Der er rapporteret sjældne pulmonale bivirkninger, herunder interstitiel pneumoni, lungeødem og lungeinfiltrater, som i nogle tilfælde førte til respirationssvigt eller *adult respiratory distress syndrome*, som kan være letalt (se pkt. 4.4).

Allergiske reaktioner: Der er rapporteret allergilignende reaktioner hos patienter, der fik filgrastim. De omfattede anafylaksi, hududslæt, urticaria, angioødem, dyspnø og hypotension og opstod ved indledning af behandlingen eller under vedligeholdelsesbehandling. Generelt sås de hyppigere efter intravenøs administration. I nogle tilfælde genopstod symptomerne efter fornyet provokation, hvilket tyder på en kausal sammenhæng. Filgrastimbehandlingen skal seponeres permanent hos patienter, der får en alvorlig allergisk reaktion.

Der er rapporteret enkeltstående tilfælde af seglcellekriser hos patienter med seglcellesygdom (se pkt. 4.4).

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Forhøjet basisk fosfatase, forhøjet LD, forhøjet urinsyre
Nervesystemet	Almindelig	Hovedpine
Vaskulære sygdomme	Sjælden	Vaskulære sygdomme
	Ikke almindelig	Kapillærlækage-syndrom*
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Hoste, ondt i halsen
	Meget sjælden	Lungeinfiltrater
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Kvalme/opkastning
	Almindelig	Obstipation, anoreksi, diarré, mukositis
Lever og galdeveje	Meget almindelig	Forhøjet GGT
Hud og subkutane væv	Almindelig	Alopeci, hududslæt
	Meget sjælden	Sweets syndrom, kutan vaskulit
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Bryst smerter, muskuloskeletale smerter
	Meget sjælden	Forværring af reumatoid artrit
Nyrer og urinveje	Meget sjælden	Urinvejsproblemer
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Træthed, almen svækkelse
	Ikke almindelig	Uspecifiserede smerter
	Meget sjælden	Allergisk reaktion
*Se underafsnit "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger" i pkt. 4.8		

Ved mobilisering af perifere blodstamceller hos raske donorer

De hyppigst rapporterede bivirkninger var lette til moderate forbigående smerter i skeletmuskulaturen. Leukocytose (leukocyttal $> 50 \times 10^9/l$) observeredes hos 41 % af donorer, og forbigående trombocytopeni (trombocyttal $< 100 \times 10^9/l$) efter filgrastim og leukaferese observeredes hos 35 % af donorerne.

Forbigående, mindre stigninger i basisk fosfatase, LD, ALAT (alaninaminotransferase) og urinsyre er rapporteret hos raske donorer, der fik filgrastim, men uden kliniske følger. Der er set meget sjældne tilfælde med forværring af symptomerne på artrit.

Symptomer, der tydede på svære allergiske reaktioner, rapporteredes i meget sjældne tilfælde.

Fra studier med donorer af perifere blodstamceller, rapporteredes om hovedpine, der mentes udløst af filgrastim.

Der er rapporteret om almindelige, men generelt symptomfri tilfælde af splenomegali og meget sjældne tilfælde af miltruptur hos raske donorer og patienter efter administration af G-CSF (se pkt. 4.4)

Efter markedsføring er der blevet rapporteret om bivirkninger i lungerne (hæmoptyse, pulmonal blødning, lungeinfiltrater, dyspnø og hypoksi) hos normale donorer (se pkt. 4.4).

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	Leukocytose, trombocytopeni
	Ikke almindelig	Lidelser i milten
Metabolisme og ernæring	Almindelig	Forhøjet basisk fosfatase, forhøjet LD
	Ikke almindelig	Forhøjet ALAT, hyperurikæmi
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine
Vaskulære sygdomme	Ikke almindelig	Kapillærlækage-syndrom*
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Muskuloskeletale smerter
	Ikke almindelig	Forværring af reumatoid artrit
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Ikke almindelig	Alvorlig allergisk reaktion
*Se underafsnit "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger" i pkt. 4.8		

Hos patienter med SCN

Der er rapporteret bivirkninger med forbindelse til filgrastimterapi hos denne patientpopulation, og hos nogle synes hyppigheden at aftage med tiden.

De hyppigste bivirkninger, der kunne henføres til filgrastim, var knoglesmerter og generelle smerter i skeletmuskulaturen.

Desuden omfatter de observerede bivirkninger forstørret milt, som kan være progredierende hos et mindretal af tilfældene, og trombocytopeni. Der er rapporteret hovedpine og diarré kort tid efter indledning af filgrastimterapi – typisk hos færre end 10 % af patienterne. Endvidere er der rapporteret anæmi og næseblod.

Der er observeret forbigående forhøjelser i serumurinsyre, lactatdehydrogenase og basisk fosfatase uden kliniske symptomer. Desuden er der set forbigående, moderate fald i ikke-fastende blodglukose.

Bivirkninger med mulig forbindelse til filgrastimterapi og typisk en forekomst på < 2 % af patienter med svær kronisk neuropati omfattede reaktioner ved injektionsstedet, hepatomegali, artralgi, alopeci, osteoporose og udslæt.

Under langtidsbehandling rapporteredes kutan vaskulit hos 2 % af denne patientpopulation. Der forekom meget få tilfælde af proteinuri/hæmaturi.

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	Anæmi, splenomegali
	Almindelig	Trombocytopeni
	Ikke almindelig	Lidelser i milten
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Fald i blodglukose, forhøjet basisk fosfatase, forhøjet LD, hyperurikæmi
Nervesystemet	Almindelig	Hovedpine
Luftveje, thorax og mediastinum	Meget almindelig	Epistaxis
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Diarré
Lever og galdeveje	Almindelig	Hepatomegali
Hud og subkutane væv	Almindelig	Alopeci, kutan vaskulit, smerter ved injektionsstedet, udslæt
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Muskuloskeletale smerter
	Almindelig	Osteoporose
Nyrer og urinveje	Ikke almindelig	Hæmaturi, proteinuri

Patienter med hiv-infektion

I kliniske studier var de eneste bivirkninger, som konsekvent ansås for at være forbundet med indgift af filgrastim, muskuloskeletale smerter, hovedsageligt lette til moderate knoglesmerter og myalgi. Incidensen af disse bivirkninger var den samme som rapporteret for cancerpatienter.

Forstørrelse af milten rapporteredes at være forbundet med filgrastimterapi hos < 3 % af patienterne. Ved et objektivt studie viste alle tilfælde sig at være lette til moderate, og det kliniske forløb var godartet, idet ingen af patienterne fik diagnosticeret hypersplenisme, og ingen af dem fik splenektomi. Da forstørrelse af milten ses hyppigt hos patienter med hiv-infektion og i forskelligt omfang hos de fleste aids-patienter, er det uklart, om der er en sammenhæng med behandling med filgrastim.

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Blod og lymfesystem	Almindelig	Lidelser i milten
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Muskuloskeletale smerter

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Efter markedsføring af produktet er der indberettet tilfælde af kapillærlækage-syndrom i forbindelse med anvendelse af G-CSF. Generelt er disse opstået i forbindelse med fremskredne maligne sygdomme, eller sepsis hos patienter, der har fået flere kemoterapeutika, eller som har gennemgået aferese (se pkt. 4.4).

Indberetning af mistænkte bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af mistænkte bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ikke indberettet tilfælde af overdosering.

Afbrydelse af behandlingen medfører sædvanligvis et fald på 50 % i cirkulerende neutrofile granulocytter i løbet af 1-2 døgn, hvorefter værdierne normaliseres i løbet af 1-7 døgn.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunstimulerende midler, kolonistimulerende faktorer, ATC-kode: L03AA02

Biograstim er et biosimilært lægemiddel. De kan finde yderligere oplysninger på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Humant G-CSF er et glycoprotein, der regulerer dannelse og frigivelse af funktionelle neutrofile granulocytter fra knoglemarven. Biograstim indeholder r-metHuG-CSF (filgrastim), og det udvirker markante stigninger i neutrofiltallet i perifert blod i løbet af 24 timer samt mindre stigninger i antallet af monocytter. Hos nogle patienter med SCN kan filgrastim også fremkalde en mindre stigning i antallet af cirkulerende eosinofile og basofile blodlegemer i forhold til baseline, og nogle af disse patienter kan have eosinofili eller basofili før behandlingen. Ved de anbefalede doser er forhøjelse af neutrofiltal dosisafhængig. Neutrofile granulocytter dannet ved induktion af filgrastim udviser normal eller forstærket funktion, hvilket kan påvises ved tests af kemotaktisk og fagocytotisk funktion. Efter

seponering af filgrastimbehandling falder det cirkulerende neutrofiltal med 50 % i løbet af 1-2 dage og normaliseres inden for 1-7 dage.

Brug af filgrastim til patienter i cytotoxisk kemoterapi medfører signifikant reduktion af incidens, sværhedsgrad og varighed af neutropeni og febril neutropeni. Ligeledes medfører behandling med filgrastim signifikant reduktion af varigheden af febril neutropeni, brug af antibiotika og hospitalsindlæggelse efter behandling af akut myeloid leukæmi med induktionskemoterapi eller myeloablativ terapi efterfulgt af knoglemarvstransplantation. Incidensen af feber og påviste infektioner blev ikke reduceret ved disse behandlinger. Feberens varighed blev ikke reduceret hos patienter, der fik myeloablativ terapi efterfulgt af knoglemarvstransplantation.

Brug af filgrastim alene eller efter kemoterapi mobiliserer hæmatopoietiske stamceller til perifert blod. Disse autologe perifere blodstamceller (PBPC) kan høstes og infunderes efter højdosis cytotoxisk kemoterapi – enten i stedet for eller i tilgift til knoglemarvstransplantation. Infusion af PBPC accelererer hæmatopoietisk bedring med reduktion af varigheden for risiko for hæmoragiske komplikationer og behov for trombocytttransfusion.

Modtagere af allogene PBPC mobiliseret med filgrastim oplevede signifikant hurtigere hæmatopoietisk bedring, hvilket førte til et signifikant fald i behandlingstiden med trombocytter sammenlignet med allogen knoglemarvstransplantation.

Et retrospektivt europæisk studie, der evaluerede anvendelsen af G-CSF efter allogen knoglemarvstransplantation hos patienter med akutte leukæmier, indikerede, at der er en øget risiko for GvHD, behandlingsrelateret mortalitet (BRM) og mortalitet efter indgift af G-CSF. I et separat retrospektivt internationalt studie med patienter med akutte og kroniske myelogene leukæmier blev der ikke observeret nogen indflydelse på risikoen for GvHD, BRM og mortalitet. I en metaanalyse af studier med allogene transplantationer, som omfattede resultaterne fra ni prospektive, randomiserede studier, otte retrospektive studier og et case-kontrolleret studie, blev der ikke påvist nogen indflydelse på risikoen for akut GvHD, kronisk GvHD eller tidlig behandlingsrelateret mortalitet.

Relativ risiko (95 % CI) for GvHD og BRM efter behandling med G-CSF efter knoglemarvstransplantation					
<i>Publikation</i>	<i>Studieperiode</i>	<i>N</i>	<i>Akut grad II-IV GvHD</i>	<i>Kronisk GvHD</i>	<i>BRM</i>
Metaanalyse (2003)	1986-2001 ^a	1.198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Europæisk retrospektivt 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)
Internationalt retrospektivt 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 Analysen omfatter studier med knoglemarvstransplantationer i denne periode; i nogle studier blev GM-CSF (granulocykoloestimulerende faktor) anvendt.					
^b Analysen omfatter patienter, der fik knoglemarvstransplantater i denne periode.					

Behandling med filgrastim før allogen PBPC-transplantation til mobilisering af PBPC hos raske donorer gør det muligt at høste 4×10^6 CD34⁺-celler/kg legemsvægt hos recipienten hos de fleste af donorerne efter to leukafereser. Raske donorer får en dosis på 10 µg/kg/døgn, som administreres subkutant 4-5 dage i træk.

Når filgrastim gives til børn eller voksne med SCN (svær medfødt, cyklisk og idiopatisk neutropeni), opnås en vedvarende stigning i det absolutte neutrofiltal i perifert blod og en reduktion af forekomsten af infektioner og lignende hændelser.

Når filgrastim gives til patienter med hiv-infektion, fastholdes et normalt neutrofiltal, hvilket øger muligheden for at give den planlagte dosis af antiviral og/eller myelosuppressiv medicin. Der er ikke påvist øget hiv-replikation hos patienter med hiv-infektion, der får filgrastim.

Som andre hæmatopoietiske vækstfaktorer har G-CSF udvist in vitro-stimulerende egenskaber i humane endotelceller.

Biograstims sikkerhed og virkning er undersøgt i randomiserede, kontrollerede fase III-studier hos patienter med brystcancer, lungecancer og non-Hodgkin-lymfom. Der sås ingen relevante forskelle mellem Biograstim og referenceproduktet, hvad angår varighed af svær neutropeni og incidens af febril neutropeni.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Randomiserede, enkeltblinde, crossover-studier med enkeltdosis, der omfattede 196 raske forsøgspersoner, viste, at Biograstims farmakokinetiske profil var sammenlignelig med profilen af referenceproduktet efter subkutan og intravenøs administration.

Clearance af filgrastim udviser førsteordens farmakokinetik efter både subkutan og intravenøs administration. Filgrastims eliminationshalveringstid er ca. 3,5 timer med en clearancehastighed på ca. 0,6 ml/min/kg. Kontinuerlig infusion af filgrastim over maksimalt 28 døgn hos patienter i restitution efter autolog knoglemarvstransplantation viste sammenlignelige eliminationshalveringstider og ingen tegn på akkumulering. Der er en positiv lineær korrelation mellem dosis og serumkoncentration af filgrastim, uanset om det blev administreret intravenøst eller subkutant. Efter subkutan administration af de anbefalede doser opretholdtes en serumkoncentration på over 10 ng/ml i 8-16 timer. Fordelingsvolumenet i blod er ca. 150 ml/kg.

Hos cancerpatienter var den farmakokinetiske profil af Biograstim og referenceproduktet sammenlignelige efter en enkelt og gentagne subkutane doser.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, genotoksicitet og lokal tolerans.

Prækliniske data fra konventionelle studier af toksicitet efter gentagne doser viste de forventede farmakologiske virkninger inklusive forhøjet leukocyttal, myeloid hyperplasi i knoglemarv, ekstramedullær hæmopoiese og forstørrelse af milten.

Der sås ingen virkning på fertiliteten hos han- og hunrotter eller på graviditet hos rotter. Dyrestudier med rotter og kaniner har ikke vist, at filgrastim er teratogent. Der sås en øget incidens af embryonal død hos kaniner, men ingen misdannelser.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Eddikesyre
Natriumhydroxid
Sorbitol (E420)
Polysorbat 80
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Biograstim bør ikke fortyndes med natriumchloridopløsning.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

Fortyndet filgrastim kan adsorberes til glas- og plastmaterialer, med mindre det fortyndes som angivet i pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

30 måneder.

Efter fortynding: Kemisk og fysisk stabilitet efter åbning er dokumenteret i 24 timer ved 2 °C til 8 °C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes med det samme. Hvis det ikke bruges med det samme, er opbevaringsbetingelserne på brugerens eget ansvar og må ikke overstige 24 timer ved 2 °C-8 °C, med mindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C)

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Fyldt injektionssprøjte af type I-glas med fastmonteret kanyle af rustfrit stål med eller uden sikkerhedsanordning for at undgå stikskader og genbrug.

Pakker indeholdende 1, 5 eller 10 fyldte injektionssprøjter med 0,8 ml opløsning eller multipakker indeholdende 10 (2 pakker á 5) fyldte injektionssprøjter med 0,8 ml opløsning.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Biograstim kan fortyndes efter behov med 50 mg/ml (5 %) glucose infusionsvæske.

Fortynding til en slutkoncentration på under 0,2 mio. IE (2 µg) pr. ml frarådes under alle omstændigheder.

Opløsningen skal kontrolleres visuelt før brug. Kun klare opløsninger uden partikler bør anvendes.

Til patienter, der er behandlet med filgrastim, som er fortyndet til en koncentration under 1,5 mio. IE (15 µg) pr. ml, bør der tilsættes humant serumalbumin (HSA) til en slutkoncentration på 2 mg/ml.

Eksempel: Ved et slutvolumen til injektion på 20 ml bør der ved totaldoser af filgrastim på mindre end 30 mio. IE (300 µg) tilsættes 0,2 ml 20 mg/ml (20 %) human albumininfusionsvæske.

Ved fortynding med 50 mg/ml (5 %) glucose infusionsvæske er Biograstim kompatibelt med glas og flere plastmaterialer inklusive PVC, polyolefin (et copolymer af polypropylen og polyethylen) og polypropylen.

Biograstim indeholder ikke konserveringsmiddel. Da der er risiko for mikrobiel kontaminering, er Biograstim injektionssprøjter kun til engangsbrug.

Utilsigtet opbevaring ved temperaturer under frysepunktet skader ikke Biograstims stabilitet.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/450/005
EU/1/08/450/006
EU/1/08/450/007
EU/1/08/450/008
EU/1/08/450/010

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 15. september 2008
Dato for seneste fornyelse: 25. juli 2013

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

SICOR Biotech UAB
Molėtų pl. 5
LT-08409 Vilnius
Litauen

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Merckle Biotec GmbH
Dornierstraße 10
DE-89079 Ulm
Tyskland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende PSUR'er for dette lægemiddel i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

A. ETIKETTERING

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Yderkarton

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Biograstim 30 mio. IE/0,5 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning

Filgrastim

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En fyldt injektionssprøjte indeholder 30 millioner internationale enheder [mio. IE] (300 mikrogram) filgrastim i 0,5 ml (60 mio. IE/ml, 600 mikrogram/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Natriumhydroxid, eddikesyre, sorbitol, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker. Læs indlægssedlen inden brug.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektions-/infusionsvæske, opløsning

1 fyldt injektionssprøjte, der indeholder 0,5 ml

5 fyldte injektionssprøjter, der indeholder 0,5 ml

5 fyldte injektionssprøjter, der indeholder 0,5 ml, med sikkerhedsanordning

10 fyldte injektionssprøjter, der indeholder 0,5 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Subkutan anvendelse og intravenøs anvendelse.

Kun til engangsbrug.

Anvendes på følgende måde:

Æske til den ordinerede dosis

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Bruges indenfor 24 timer efter fortynding.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/450/001 1 fyldt injektionssprøjte
EU/1/08/450/002 5 fyldte injektionssprøjter
EU/1/08/450/004 10 fyldte injektionssprøjter
EU/1/08/450/009 5 fyldte injektionssprøjter med sikkerhedsanordning

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Biograstim 30 mio. IE/ 0,5 ml

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Yderkarton

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Biograstim 48 mio. IE/0,8 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning

Filgrastim

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En fyldt injektionssprøjte indeholder 48 millioner internationale enheder [mio. IE] (480 mikrogram) filgrastim i 0,8 ml (60 mio. IE/ml, 600 mikrogram/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Natriumhydroxid, eddikesyre, sorbitol, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker. Læs indlægssedlen inden brug.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektions-/infusionsvæske, opløsning

1 fyldt injektionssprøjte, der indeholder 0,8 ml

5 fyldte injektionssprøjter, der indeholder 0,8 ml

5 fyldte injektionssprøjter, der indeholder 0,8 ml, med sikkerhedsanordning

10 fyldte injektionssprøjter, der indeholder 0,8 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Subkutan anvendelse og intravenøs anvendelse.

Kun til engangsbrug.

Anvendes på følgende måde:

Æske til den ordinerede dosis

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Bruges indenfor 24 timer efter fortynding.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/450/005 1 fyldt injektionssprøjte
EU/1/08/450/006 5 fyldte injektionssprøjter
EU/1/08/450/008 10 fyldte injektionssprøjter
EU/1/08/450/010 5 fyldte injektionssprøjter med sikkerhedsanordning

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Biograstim 48 mio. IE/0,8 ml

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Ydre etiket til multipakning med tekst i "blå boks"

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Biograstim 30 mio. IE/0,5 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning

Filgrastim

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En fyldt injektionssprøjte indeholder 30 millioner internationale enheder [mio. IE] (300 mikrogram) filgrastim i 0,5 ml (60 mio. IE/ml, 600 mikrogram/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Natriumhydroxid, eddikesyre, sorbitol, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker. Læs indlægssedlen inden brug.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektions-/infusionsvæske, opløsning

Multipakke: 10 (2 pakker med 5) fyldte injektionssprøjter, der indeholder 0,5 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Subkutan anvendelse og intravenøs anvendelse.

Kun til engangsbrug.

Anvendes på følgende måde:

Æske til den ordinerede dosis

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

Bruges indenfor 24 timer efter fortynding.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/450/003 2 x 5 fyldte injektionssprøjter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Ydre etiket til multipakning med tekst i "blå boks"

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Biograstim 48 mio. IE/0,8 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning

Filgrastim

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En fyldt injektionssprøjte indeholder 48 millioner internationale enheder [mio. IE] (480 mikrogram) filgrastim i 0,8 ml (60 mio. IE/ml, 600 mikrogram/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Natriumhydroxid, eddikesyre, sorbitol, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker. Læs indlægssedlen inden brug.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektions-/infusionsvæske, opløsning

Multipakke: 10 (2 pakker med 5) fyldte injektionssprøjter, der indeholder 0,8 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Subkutan anvendelse og intravenøs anvendelse.
Kun til engangsbrug.

Anvendes på følgende måde:
Æske til den ordinerede dosis

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

Bruges indenfor 24 timer efter fortynding.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/450/007 2 x 5 fyldte injektionssprøjter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

Multipakning Yderkarton – uden tekst i "blå boks"

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Biograstim 30 mio. IE/0,5 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning

Filgrastim

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En fyldt injektionssprøjte indeholder 30 millioner internationale enheder [mio. IE] (300 mikrogram) filgrastim i 0,5 ml (60 mio. IE/ml, 600 mikrogram/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Natriumhydroxid, eddikesyre, sorbitol, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker. Læs indlægssedlen inden brug.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektions-/infusionsvæske, opløsning

5 fyldte injektionssprøjter, der indeholder 0,5 ml. Del af en multipakke, må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Subkutan anvendelse og intravenøs anvendelse.

Kun til engangsbrug.

Anvendes på følgende måde:

Æske til den ordinerede dosis

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

Bruges indenfor 24 timer efter fortynding.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/450/003 2 x 5 fyldte injektionssprøjter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Biograstim 30 mio. IE/ 0,5 ml

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

Multipakning Yderkarton – uden tekst i "blå boks"

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Biograstim 48 mio. IE/0,8 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning

Filgrastim

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En fyldt injektionssprøjte indeholder 48 millioner internationale enheder [mio. IE] (480 mikrogram) filgrastim i 0,8 ml (60 mio. IE/ml, 600 mikrogram/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Natriumhydroxid, eddikesyre, sorbitol, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker. Læs indlægssedlen inden brug.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektions-/infusionsvæske, opløsning

5 fyldte injektionssprøjter, der indeholder 0,8 ml. Del af en multipakke, må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Subkutan anvendelse og intravenøs anvendelse.
Kun til engangsbrug.

Anvendes på følgende måde:
Æske til den ordinerede dosis

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

Bruges indenfor 24 timer efter fortynding.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/450/007 2 x 5 fyldte injektionssprøjter uden sikkerhedsanordning

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Biograstim 48 mio. IE/0,8 ml

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**Fyldt injektionssprøjte****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Biograstim 30 mio. IE/0,5 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning

Filgrastim

SC

IV

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,5 ml

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**Fyldt injektionssprøjte****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Biograstim 48 mio. IE/0,8 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning

Filgrastim

SC

IV

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,8 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Indlægsseddel: Information til brugeren

Biograstim 30 mio. IE/0,5 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning

Biograstim 48 mio. IE/0,8 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning

Filgrastim

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at bruge Biograstim
3. Sådan skal De bruge Biograstim
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
7. Sådan giver De Dem selv indsprøjtninger
8. Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale

1. Virkning og anvendelse

Virkning

Biograstim indeholder det aktive stof filgrastim. Filgrastim er et protein, der fremstilles ved bioteknologi i bakterien *Escherichia coli*. Det hører til en gruppe proteiner, der kaldes cytokiner, og som er meget lig et naturligt protein (granulocytkolonistimulerende faktor [G-CSF]), som produceres af Deres organisme. Filgrastim stimulerer knoglemarven (det væv, hvor nye blodlegemer opstår) til at fremstille flere blodlegemer, især visse typer hvide blodlegemer. Hvide blodlegemer spiller en vigtig rolle i bekæmpelse af infektioner.

Anvendelse

Deres læge har ordineret Biograstim til Dem for at hjælpe Deres krop med at producere flere hvide blodceller. Lægen kan forklare Dem nærmere om, hvorfor De får Biograstim. Biograstim kan bruges ved følgende lidelser:

- Kemoterapi;
- Knoglemarvstransplantation;
- Almen sløjhed på grund af et lavt antal hvide blodlegemer (svær kronisk neutropeni);
- Neutropeni hos patienter med hiv-infektion;
- Til at fremme dannelsen af stamceller i blodet (mobilisering af perifere blodstamceller).

2. Det skal De vide, før De begynder at bruge Biograstim

Brug ikke Biograstim

- hvis De er allergisk over for filgrastim eller et af de øvrige indholdsstoffer i Biograstim (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før De bruger Biograstim

- Hvis De får hoste, feber og vejrtrækningsbesvær. Det kan skyldes en lungelidelse (se pkt. ”4 Bivirkninger”).
- Hvis De har seglcellesygdom (en arvelig sygdom karakteriseret af seglcelleformede røde blodlegemer).
- Hvis De får ondt øverst til venstre i maven eller under skulderbladet. Det kan skyldes en lidelse i milten (se pkt. ”4 Bivirkninger”).
- Hvis De har specifikke blodsygdomme (f.eks. Kostmans syndrom, myelodysplastisk syndrom, forskellige typer leukæmi).
- Hvis De har osteoporose. Deres læge vil muligvis kontrollere Deres knogletæthed regelmæssigt.
- Hvis De har nogen anden sygdom, især hvis De tror, De har en infektion.

Fortæl det til Deres læge eller sundhedspersonalet, at De er i behandling med Biograstim, hvis De skal have knoglescanning.

Under behandlingen med Biograstim skal De have regelmæssige blodprøver for at tælle antallet af hvide blodlegemer, blandt andet den type, der hedder neutrofilocyter. Derved kan lægen se, hvordan behandlingen virker, og om der er grund til at afbryde den.

Brug af anden medicin sammen med Biograstim

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis De bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Brug ikke Biograstim 24 timer før og 24 timer efter Deres kemoterapi.

Graviditet og amning

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge eller apotekspersonalet til råds, før De bruger dette lægemiddel.

Biograstim er ikke undersøgt hos gravide kvinder. Lægen kan derfor beslutte, at De ikke skal have medicinen.

Det vides ikke, om filgrastim udskilles i mælken. Hvis De ammer, vil lægen måske beslutte, at De ikke skal bruge denne medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

De må ikke arbejde med værktøjer eller maskiner eller køre bil, hvis De føler Dem træt.

Biograstim indeholder sorbitol og natrium.

Kontakt lægen, før De tager denne medicin, hvis lægen har fortalt Dem, at De ikke tåler visse sukkerarter.

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. fyldt injektionssprøjte, d.v.s. den er i det væsentlige ’natriumfri’.

3. Sådan skal De bruge Biograstim

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Den anbefalede dosis er

Hvor meget Biograstim, De skal have, afhænger af, hvorfor De skal have Biograstim, og hvor meget De vejer. Lægen fortæller Dem, når det er tid til at stoppe med Biograstim. Det er helt normalt at få flere behandlingsforløb med Biograstim.

Biograstim og kemoterapi

Den sædvanlige dosis er 0,5 millioner internationale enheder (mio. IE) pr. kg legemsvægt om dagen. Hvis De for eksempel vejer 60 kg, vil Deres daglige dosis være 30 mio. IE. Normalt vil De få den første dosis Biograstim mindst 24 timer efter Deres kemoterapi. Behandlingen varer sædvanligvis ca. 14 dage. Ved nogle sygdomsformer kan der dog være behov for længere behandling af op til en måneds varighed.

Biograstim og knoglemarvstransplantation

Den sædvanlige startdosis er 1 million internationale enheder (mio. IE) pr. kg legemsvægt om dagen. Hvis De for eksempel vejer 60 kg, vil Deres daglige dosis være 60 mio. IE. Normalt vil De få den første dosis Biograstim mindst 24 timer efter Deres kemoterapi, men inden for 24 timer efter at De får knoglemarvstransfusion. Dernæst tager lægen dagligt en blodprøve for at undersøge, hvor godt behandlingen virker, og for at finde den rette dosis for Dem. Behandlingen stoppes, når et passende antal hvide blodceller opnås.

Biograstim og meget lavt antal hvide blodlegemer (svær kronisk neutropeni)

Den sædvanlige startdosis er mellem 0,5 og 1,2 millioner internationale enheder (mio. IE) pr. kg legemsvægt hver dag som enkeltdosis eller fordelt på flere doser. Dernæst tager lægen en blodprøve for at undersøge, hvor godt behandlingen virker, og hvilken dosis De bør have. Det er nødvendigt at give langtidsbehandling mod neutropeni.

Biograstim og lavt antal hvide blodlegemer (neutropeni) hos patienter med hiv-infektion

Den sædvanlige startdosis er mellem 0,1 og 0,4 millioner internationale enheder (mio. IE) pr. kg legemsvægt om dagen. Lægen vil tage blodprøver med jævne mellemrum for at undersøge, hvor godt behandlingen virker. Når først antallet af hvide blodlegemer er normaliseret, kan doseringen muligvis nedsættes, så injektionen ikke skal gives hver dag. Lægen vil fortsat tage regelmæssige blodprøver for at fastlægge den dosis, som virker bedst hos Dem. Det kan være nødvendigt at give langtidsbehandling med Biograstim for at opretholde et normalt antal hvide blodlegemer.

Biograstim og forøget dannelse af stamceller i blodet (mobilisering af perifere blodstamceller)

Hvis De donerer stamceller til eget brug, er den sædvanlige dosis 0,5 til 1 million internationale enheder (mio. IE) pr. kg legemsvægt om dagen. Behandlingen med Biograstim varer i op til 2 uger og kan undtagelsesvis vare længere. For at finde frem til, hvornår det er bedst at høste stamcellerne, skal De til blodprøvekontrol hos lægen.

Hvis De donerer stamceller til en anden person, er den sædvanlige dosis 1 million internationale enheder (mio. IE) pr. kg legemsvægt om dagen. Behandlingen med Biograstim varer i 4-5 dage.

Administration

Medicinen gives som indsprøjtning – enten som drop (i.v. infusion) i en åre eller i vævet lige under huden (som subkutan (SC) injektion). Hvis De får medicinen som subkutan injektion, vil lægen muligvis foreslå, at De selv lærer at tage indsprøjtningerne. Lægen eller sygeplejersken kan vejlede Dem i, hvordan De skal gøre. Forsøg ikke at gøre det selv uden at have fået vejledningen. Nogle af de oplysninger, De får brug for, er angivet sidst i denne indlægsseddel, men Deres sygdom kræver et tæt og konstant samarbejde med lægen for at opnå den rette behandling.

Hvis De har brugt for meget Biograstim

Kontakt lægen, skadestuen eller apotekspersonalet snarest muligt, hvis De har taget for meget Biograstim.

Hvis De har glemt at bruge Biograstim

De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte indsprøjtning.

Hvis De holder op med at bruge Biograstim

Tal med lægen, før De stopper behandlingen.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Vigtige bivirkninger

- Der er indberettet allergiske reaktioner som f.eks. hududslæt, hævede hudområder med kløe og alvorlige allergiske reaktioner med svækkelse, blodtryksfald, vejrtrækningsbesvær og hævelser i ansigtet. Stop omgående indsprøjtning af Biograstim og søg lægehjælp, hvis De mener, at De oplever denne type reaktion.
- Der er indberettet forstørret milt og meget sjældne tilfælde af miltraktur. Nogle tilfælde af miltraktur var dødelige. Det er vigtigt, at De straks kontakter lægen, hvis De får **smarter øverst i venstre side af maven eller i venstre skulderparti**, da det kan skyldes, at der er noget galt med milten.
- Hoste, feber og vanskelig eller smertefuld vejrtrækning kan være tegn på alvorlige bivirkninger i lungerne såsom lungebetændelse og akut lungesvigt, hvilket kan føre til dødsfald. Det er vigtigt omgående at kontakte lægen, hvis De får feber eller et af disse symptomer.
- Det er vigtigt straks at fortælle det til Deres læge, hvis De får en eller en kombination af følgende bivirkninger:
hævelse eller opsvulmethed, der kan være forbundet med mindre hyppig vandladning, åndedrætsbesvær, opsvulmet mave og mæthedfølelse samt en generel følelse af træthed. Disse symptomer opstår generelt hurtigt.
Det kan være symptomer på en ikke almindelig tilstand (kan ramme op til 1 ud af 100 personer), der kaldes for "kapillær-lækage-syndrom", som medfører, at der siver blod fra de små blodkar ud i kroppen. Denne tilstand kræver øjeblikkelig medicinsk behandling.
- Hvis De har seglcellesygdom, skal De fortælle det til lægen, før De begynder at få Biograstim. Nogle patienter med seglcellesygdom har fået seglcellekrise efter behandling med filgrastim.
- Som en meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer) bivirkning kan filgrastim give knogle- og muskelsmerter. Spørg deres læge hvilken medicin De kan tage for at afhjælpe dette.

Yderligere kan De få følgende bivirkninger:

Hos kræftpatienter

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- forhøjet niveau af visse lever- eller blodenzymmer; højt niveau af urinsyre;
- kvalme; opkastning;
- brystmerter.

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- hovedpine;
- hoste; ondt i halsen;
- forstoppelse; appetitløshed; diarré; mucositis (smertefuld betændelse og sårdannelse i fordøjelseskanalens slimhinder);
- hårtab; udslæt;
- træthed; generel svaghed.

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- uspecifikke smerter.

Sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer):

- forstyrrelser i blodkarrene, som kan give smerter, rødmen og hævelser i benene.

Meget sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer):

- blommefarvede, smertefulde hævelser med sår på arme og ben, sommetider også i ansigtet og på halsen, ledsaget af feber (Sweets syndrom); betændelse i blodkar, ofte med udslæt;
- forværring af reumatisk lidelse (gigt);
- smerter eller problemer i forbindelse med vandladning.

Ikke kendte (hyppighed kan ikke beregnes ud fra forhåndenværende data):

- afstødning af transplanteret knoglemarv;
- midlertidigt lavt blodtryk;
- smertefulde og hævede led, som kan minde om urinsyre gigt.

Hos normale stamcelledonor

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- forhøjet antal hvide blodlegemer; nedsat antal blodplader med øget risiko for blødning eller blå mærker;
- hovedpine.

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- forhøjet niveau af visse blodenzym.

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- forhøjet niveau af visse leverenzym; højt niveau af urinsyre;
- forværring af reumatisk lidelse (gigt).

Ikke kendte (hyppighed kan ikke beregnes ud fra forhåndenværende data):

- hoste; feber og åndedrætsbesvær eller ophosten af blod.

Hos patienter med svær kronisk neutropeni

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- nedsat antal røde blodlegemer, som kan give blegthed og svaghed eller åndenød;
- lavt blodsukker; forhøjet niveau af visse blodenzym; højt niveau af urinsyre i blodet;
- næseblod.

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- nedsat antal blodplader med øget risiko for blødning eller blå mærker;
- hovedpine;
- diarré;
- forstørret lever;
- hårtab; betændelse i blodkar, ofte med udslæt; smerter ved injektionsstedet; udslæt;
- calciumtab fra knoglerne; ledsmerter.

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- blod i urinen; proteiner i urinen.

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel.

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført

i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på den ydre karton og på den fyldte injektionssprøjte efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C)

Brug ikke lægemidlet, hvis opløsningen er uklar eller indeholder partikler.

Spørg på apoteket, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Biograstim indeholder:

- Aktivt stof: filgrastim. Hver ml af opløsning til injektion eller infusion indeholder 60 millioner internationale enheder [mio. IE] (600 mikrogram) filgrastim
Biograstim 30 mio. IE/0,5 ml: En fyldt injektionssprøjte indeholder 30 millioner internationale enheder [mio. IE] (300 mikrogram) filgrastim i 0,5 ml.
Biograstim 48 mio. IE/0,8 ml: En fyldt injektionssprøjte indeholder 48 millioner internationale enheder [mio. IE] (480 mikrogram) filgrastim i 0,8 ml.
- Øvrige indholdsstoffer: Natriumhydroxid, eddikesyre, sorbitol, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Biograstim er en injektions- og infusionsvæske i en fyldt injektionssprøjte med eller uden sikkerhedsanordning. Biograstim er en klar og farveløs væske. Hver fyldt injektionssprøjte indeholder enten 0,5 ml eller 0,8 ml opløsning.

Biograstim leveres i pakker á 1, 5 eller 10 fyldte injektionssprøjter eller multipakker á 10 (2 pakker á 5) fyldte injektionssprøjter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

Fremstiller

Merckle Biotec GmbH
Dornierstraße 10
D-89079 Ulm
Tyskland

Denne indlægsseddel blev senest ændret.

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

7. Sådan giver De Dem selv indsprøjtninger

Dette afsnit indeholder oplysninger om, hvordan De kan give Dem selv indsprøjtninger med Biograstim. Det er vigtigt, at De ikke forsøger at tage en indsprøjtning selv, før De har fået den fornødne vejledning af en læge eller sygeplejerske. Spørg lægen eller sygeplejersken til råds, hvis De ikke er sikker på, at De kan injicere Dem selv, eller hvis De har spørgsmål.

Det er vigtigt, at De kasserer den brugte sprøjte i en særlig beholder til skarpe genstande.

Sådan injicerer De Biograstim

De skal give indsprøjtningen i væv lige under huden. Det kaldes en subkutan injektion. De skal have indsprøjtningerne på omtrent samme tidspunkt hver dag.

Nødvendigt udstyr

For at give Dem selv en subkutan injektion skal De bruge:

- en fyldt medicinsprøjte med Biograstim,
- spritservietter eller lignende,
- en beholder til skarpe genstande (plastbeholder, der udleveres af hospitalet eller apoteket), så De kan kassere brugte sprøjter på sikker vis.

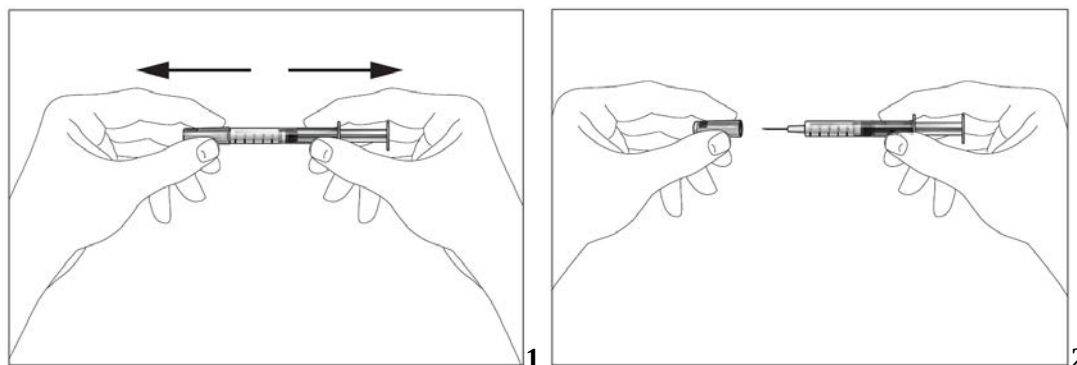
Sådan gør De Dem klar til at give Dem selv en subkutan injektion af Biograstim

1. Forsøg at give indsprøjtningen på omtrent samme tidspunkt hver dag.
2. Tag medicinsprøjten med Biograstim ud af køleskabet.
3. Kontroller udløbsdatoen på etiketten på den fyldte injektionssprøjte (EXP). Brug ikke sprøjten, hvis den sidste dato i den nævnte måned er overskredet.
4. Kontroller Biograstims udseende. Opløsningen skal være klar og farveløs. Hvis den indeholder partikler, må De ikke bruge den.
5. For at gøre indsprøjtningen så bekvem som muligt bør De lade den fyldte injektionssprøjte ligge i 30 minutter ved stuetemperatur eller holde den fyldte injektionssprøjte forsigtigt i hånden i nogle få minutter. De må ikke opvarme Biograstim på anden vis (for eksempel hverken ved at lægge den i mikroovnen eller i varmt vand).
6. **Fjern ikke** beskyttelseshætten fra medicinsprøjten, før De er klar til at injicere.
7. **Vask hænderne grundigt.**
8. Find et bekvemt og veloplyst sted og anbring udstyret, hvor De let kan nå det (den fyldte injektionssprøjte med Biograstim, spritservietter og beholderen til affald).

Sådan forbereder De indsprøjtningen af Biograstim

Før injektion af Biograstim skal De foretage følgende:

1. Hold i sprøjten og træk forsigtigt beskyttelseshætten af kanylen uden at vride den. Hiv den ligeud som vist på figur 1 og 2. Undgå at berøre kanylen eller skubbe til stemplet.



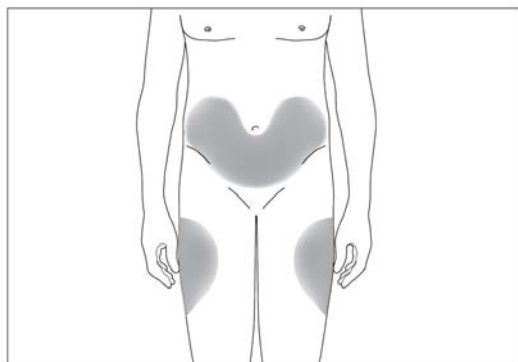
2. Måske kan De se en lille luftboble i den fyldte injektionssprøjte. I tilfælde af luftbobler bank let på sprøjten med fingrene, indtil luftboblerne stiger til vejrs. Hold sprøjten lodret med kanylen opad og fjern al luften fra sprøjten ved at trykke stemplet opad.

3. Sprøjtecyklinderen er forsynet med en skala. Tryk stemplet i til det antal millimeter (ml), der svarer til den ordinerede dosis Biograstim.
4. Tjek en ekstra gang for at sikre, at medicinsprøjten indeholder den korrekte dosis Biograstim.
5. Nu kan De give fyldte injektionssprøjte..

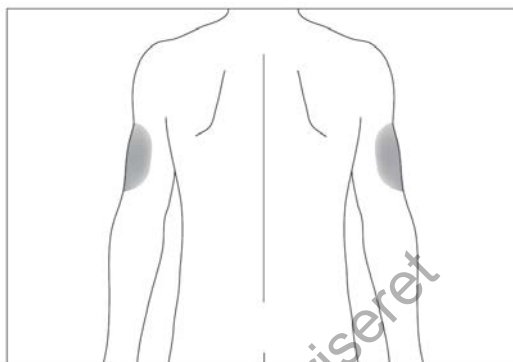
Hvor skal indsprøjtningen gives?

De mest velegnede steder til indsprøjtningen er:

- øverst på hofterne
- i maven, undtagen i området omkring navlen (se figur 3).



3



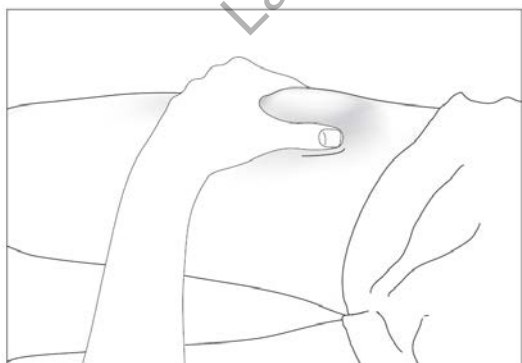
4

Hvis indsprøjtningen gives af en anden, kan den også gives bag på armene (se figur 4).

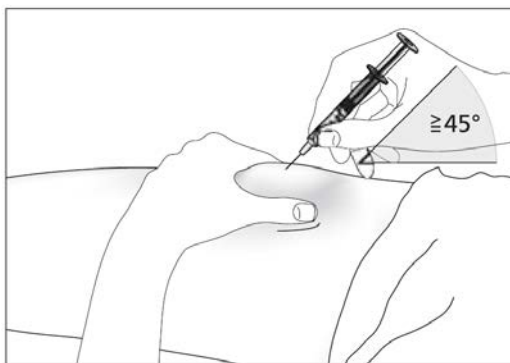
Det er bedst at give indsprøjtningen et nyt sted hver dag for at undgå risiko for ømhed ved injektionsstedet.

Sådan gives indsprøjtningen

1. Desinficer huden med en spritserviet, og tag godt fat i huden mellem tommel- og pegefinger uden at klemme til (se figur 5).
2. Før kanylen helt ind under huden, som sygeplejersken eller lægen har vist Dem (se figur 6).
3. Træk stemplet lidt tilbage for at kontrollere, at De ikke har ramt et blodkar. Fjern kanylen, hvis der er blod i sprøjten, og giv injektionen et andet sted.
4. Injicer opløsningen støt og roligt, mens De bevarer taget i huden.
5. Injicer kun den dosis, lægen har ordineret.
6. Fjern kanylen, når injektionen er færdig, og slip huden.
7. Hver medicinsprøjte må kun bruges til én injektion. Eventuelle rester af Biograstim i sprøjten må ikke anvendes.



5



6

OBS!

Hvis De har problemer, må De endelig bede lægen eller sygeplejersken om hjælp og vejledning.

Bortskaffelse af brugte medicinsprøjter

- Sæt ikke beskyttelseshætten på igen efter brug af kanylen.

- Anbring brugte medicinsprøjter i den særlige beholder til skarpe genstande, og opbevar beholderen utilgængeligt for børn.
- Kasser beholderen til skarpe genstande som anvist af lægen, sygeplejersken eller apoteket.
- Brugte medicinsprøjter må ikke kasseres sammen med husholdningsaffaldet.

8. Følgende oplysninger er tiltænkt læger og sundhedspersonale:

Biograstim indeholder ingen konserveringsmidler. Med tanke på den mikrobiologiske kontamineringsrisiko er Biograstim injektionssprøjter kun til engangsbrug.

Uiltænkt nedfrysning af påvirker ikke stabiliteten af Biograstim negativt.

Biograstim bør ikke fortyndes i natriumchloridinfusionsvæske. Dette lægemiddel bør ikke blandes med andre lægemidler end dem, som nævnes nedenfor. Hvis filgrastim fortyndes på anden måde end beskrevet nedenfor, kan det absorberes af glas og plast.

Hvis det er nødvendigt, kan Biograstim fortyndes med 50 mg/ml (5 %) glucoseinfusionsvæske. Fortynding til en slutkoncentration på under 0,2 mio. IE (2 µg) pr. ml frarådes under alle omstændigheder.

Opløsningen skal kontrolleres visuelt før brug. Kun klare opløsninger uden partikler bør anvendes.

Til patienter, der behandles med filgrastim, der er fortyndet til en koncentration under 1,5 mio. IE (15 µg) pr. ml, bør der tilsættes humant serumalbumin (HSA) til en slutkoncentration på 2 mg/ml. Eksempel: Ved et slutvolumen til injektion på 20 ml bør der ved totaldoser af filgrastim på mindre end 30 mio. IE (300 µg) tilsættes 0,2 ml 20 mg/ml (20 %) human albumininfusionsvæske.

Ved fortynding med 50 mg/ml (5 %) glucoseinfusionsvæske er Biograstim kompatibelt med glas og flere plastmaterialer inklusive PVC, polyolefin (et copolymer af polypropylen og polyethylen) og polypropylen.

Efter fortynding: Kemisk og fysisk stabilitet af den fortyndede infusionsvæske er påvist i 24 timer ved 2-8 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør injektions-/infusionsvæsken bruges umiddelbart. Hvis den ikke bruges umiddelbart, har brugeren ansvaret for opbevaringstider og forhold før brug, som normalt ikke bør være mere end 24 timer ved 2-8 °C, medmindre fortyndingen er foretaget under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Biograstim 30 mio. IE/0,5 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning

Biograstim 48 mio. IE/0,8 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning

Filgrastim

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at bruge Biograstim
3. Sådan skal De bruge Biograstim
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
7. Sådan giver De Dem selv indsprøjtninger
8. Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale

1. Virkning og anvendelse

Virkning

Biograstim indeholder det aktive stof filgrastim. Filgrastim er et protein, der fremstilles ved bioteknologi i bakterien *Escherichia coli*. Det hører til en gruppe proteiner, der kaldes cytokiner, og som er meget lig et naturligt protein (granulocytkolonistimulerende faktor [G-CSF]), som produceres af Deres organisme. Filgrastim stimulerer knoglemarven (det væv, hvor nye blodlegemer opstår) til at fremstille flere blodlegemer, især visse typer hvide blodlegemer. Hvide blodlegemer spiller en vigtig rolle i bekæmpelse af infektioner.

Anvendelse

Deres læge har ordineret Biograstim til Dem for at hjælpe Deres krop med at producere flere hvide blodceller. Lægen kan forklare Dem nærmere om, hvorfor De får Biograstim. Biograstim kan bruges ved følgende lidelser:

- Kemoterapi;
- Knoglemarvstransplantation;
- Almen sløjhed på grund af et lavt antal hvide blodlegemer (svær kronisk neutropeni);
- Neutropeni hos patienter med hiv-infektion;
- Til at fremme dannelsen af stamceller i blodet (mobilisering af perifere blodstamceller).

2. Det skal De vide, før De begynder at bruge Biograstim

Brug ikke Biograstim

- hvis De er allergisk over for filgrastim eller et af de øvrige indholdsstoffer i Biograstim (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før De bruger Biograstim

- Hvis De får hoste, feber og vejrtrækningsbesvær. Det kan skyldes en lungelidelse (se pkt. ”4 Bivirkninger”).
- Hvis De har seglcellesygdom (en arvelig sygdom karakteriseret af seglcelleformede røde blodlegemer).
- Hvis De får ondt øverst til venstre i maven eller under skulderbladet. Det kan skyldes en lidelse i milten (se pkt. ”4 Bivirkninger”).
- Hvis De har specifikke blodsygdomme (f.eks. Kostmans syndrom, myelodysplastisk syndrom, forskellige typer leukæmi).
- Hvis De har osteoporose. Deres læge vil muligvis kontrollere Deres knogletæthed regelmæssigt.
- Hvis De har nogen anden sygdom, især hvis De tror, De har en infektion.

Fortæl det til Deres læge eller sundhedspersonalet, at De er i behandling med Biograstim, hvis De skal have knoglescanning.

Under behandlingen med Biograstim skal De have regelmæssige blodprøver for at tælle antallet af hvide blodlegemer, blandt andet den type, der hedder neutrofilocyter. Derved kan lægen se, hvordan behandlingen virker, og om der er grund til at afbryde den.

Brug af anden medicin sammen med Biograstim

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis De bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Brug ikke Biograstim 24 timer før og 24 timer efter Deres kemoterapi.

Graviditet og amning

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge eller apotekspersonalet til råds, før De bruger dette lægemiddel.

Biograstim er ikke undersøgt hos gravide kvinder. Lægen kan derfor beslutte, at De ikke skal have medicinen.

Det vides ikke, om filgrastim udskilles i mælken. Hvis De ammer, vil lægen måske beslutte, at De ikke skal bruge denne medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

De må ikke arbejde med værktøjer eller maskiner eller køre bil, hvis De føler Dem træt.

Biograstim indeholder sorbitol og natrium.

Kontakt lægen, før De tager denne medicin, hvis lægen har fortalt Dem, at De ikke tåler visse sukkerarter.

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. fyldt injektionssprøjte, d.v.s. den er i det væsentlige ’natriumfri’.

3. Sådan skal De bruge Biograstim

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Den anbefalede dosis er

Hvor meget Biograstim, De skal have, afhænger af, hvorfor De skal have Biograstim, og hvor meget De vejer. Lægen fortæller Dem, når det er tid til at stoppe med Biograstim. Det er helt normalt at få flere behandlingsforløb med Biograstim.

Biograstim og kemoterapi

Den sædvanlige dosis er 0,5 millioner internationale enheder (mio. IE) pr. kg legemsvægt om dagen. Hvis De for eksempel vejer 60 kg, vil Deres daglige dosis være 30 mio. IE. Normalt vil De få den første dosis Biograstim mindst 24 timer efter Deres kemoterapi. Behandlingen varer sædvanligvis ca. 14 dage. Ved nogle sygdomsformer kan der dog være behov for længere behandling af op til en måneds varighed.

Biograstim og knoglemarvstransplantation

Den sædvanlige startdosis er 1 million internationale enheder (mio. IE) pr. kg legemsvægt om dagen. Hvis De for eksempel vejer 60 kg, vil Deres daglige dosis være 60 mio. IE. Normalt vil De få den første dosis Biograstim mindst 24 timer efter Deres kemoterapi, men inden for 24 timer efter at De får knoglemarvstransfusion. Dernæst tager lægen dagligt en blodprøve for at undersøge, hvor godt behandlingen virker, og for at finde den rette dosis for Dem. Behandlingen stoppes, når et passende antal hvide blodceller opnås.

Biograstim og meget lavt antal hvide blodlegemer (svær kronisk neutropeni)

Den sædvanlige startdosis er mellem 0,5 og 1,2 millioner internationale enheder (mio. IE) pr. kg legemsvægt hver dag som enkeltdosis eller fordelt på flere doser. Dernæst tager lægen en blodprøve for at undersøge, hvor godt behandlingen virker, og hvilken dosis De bør have. Det er nødvendigt at give langtidsbehandling mod neutropeni.

Biograstim og lavt antal hvide blodlegemer (neutropeni) hos patienter med hiv-infektion

Den sædvanlige startdosis er mellem 0,1 og 0,4 millioner internationale enheder (mio. IE) pr. kg legemsvægt om dagen. Lægen vil tage blodprøver med jævne mellemrum for at undersøge, hvor godt behandlingen virker. Når først antallet af hvide blodlegemer er normaliseret, kan doseringen muligvis nedsættes, så injektionen ikke skal gives hver dag. Lægen vil fortsat tage regelmæssige blodprøver for at fastlægge den dosis, som virker bedst hos Dem. Det kan være nødvendigt at give langtidsbehandling med Biograstim for at opretholde et normalt antal hvide blodlegemer.

Biograstim og forøget dannelse af stamceller i blodet (mobilisering af perifere blodstamceller)

Hvis De donerer stamceller til eget brug, er den sædvanlige dosis 0,5 til 1 million internationale enheder (mio. IE) pr. kg legemsvægt om dagen. Behandlingen med Biograstim varer i op til 2 uger og kan undtagelsesvis vare længere. For at finde frem til, hvornår det er bedst at høste stamcellerne, skal De til blodprøvekontrol hos lægen.

Hvis De donerer stamceller til en anden person, er den sædvanlige dosis 1 million internationale enheder (mio. IE) pr. kg legemsvægt om dagen. Behandlingen med Biograstim varer i 4-5 dage.

Administration

Medicinen gives som indsprøjtning – enten som drop (i.v. infusion) i en åre eller i vævet lige under huden (som subkutan (SC) injektion). Hvis De får medicinen som subkutan injektion, vil lægen muligvis foreslå, at De selv lærer at tage indsprøjtningerne. Lægen eller sygeplejersken kan vejlede Dem i, hvordan De skal gøre. Forsøg ikke at gøre det selv uden at have fået vejledningen. Nogle af de oplysninger, De får brug for, er angivet sidst i denne indlægsseddel, men Deres sygdom kræver et tæt og konstant samarbejde med lægen for at opnå den rette behandling.

Hvis De har brugt for meget Biograstim

Kontakt lægen, skadestuen eller apotekspersonalet snarest muligt, hvis De har taget for meget Biograstim.

Hvis De har glemt at bruge Biograstim

De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for en glemt indsprøjtning.

Hvis De holder op med at bruge Biograstim

Tal med lægen, før De stopper behandlingen.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Vigtige bivirkninger

- Der er indberettet allergiske reaktioner som f.eks. hududslæt, hævede hudområder med kløe og alvorlige allergiske reaktioner med svækkelse, blodtryksfald, vejrtrækningsbesvær og hævelser i ansigtet. Stop omgående indsprøjtning af Biograstim og søg lægehjælp, hvis De mener, at De oplever denne type reaktion.
- Der er indberettet forstørret milt og meget sjældne tilfælde af miltraktur. Nogle tilfælde af miltraktur var dødelige. Det er vigtigt, at De straks kontakter lægen, hvis De får **smarter øverst i venstre side af maven eller i venstre skulderparti**, da det kan skyldes, at der er noget galt med milten.
- Hoste, feber og vanskelig eller smertefuld vejrtrækning kan være tegn på alvorlige bivirkninger i lungerne såsom lungebetændelse og akut lungesvigt, hvilket kan føre til dødsfald. Det er vigtigt omgående at kontakte lægen, hvis De får feber eller et af disse symptomer.
- Det er vigtigt straks at fortælle det til Deres læge, hvis De får en eller en kombination af følgende bivirkninger:
hævelse eller opsvulmethed, der kan være forbundet med mindre hyppig vandladning, åndedrætsbesvær, opsvulmet mave og mæthedfølelse samt en generel følelse af træthed. Disse symptomer opstår generelt hurtigt.
Det kan være symptomer på en ikke almindelig tilstand (kan ramme op til 1 ud af 100 personer), der kaldes for "kapillær-lækage-syndrom", som medfører, at der siver blod fra de små blodkar ud i kroppen. Denne tilstand kræver øjeblikkelig medicinsk behandling.
- Hvis De har seglcellesygdom, skal De fortælle det til lægen, før De begynder at få Biograstim. Nogle patienter med seglcellesygdom har fået seglcellekrise efter behandling med filgrastim.
- Som en meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer) bivirkning kan filgrastim give knogle- og muskelsmerter. Spørg deres læge hvilken medicin De kan tage for at afhjælpe dette.

Yderligere kan De få følgende bivirkninger:

Hos kræftpatienter

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- forhøjet niveau af visse lever- eller blodenzymmer; højt niveau af urinsyre;
- kvalme; opkastning;
- brystmerter.

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- hovedpine;
- hoste; ondt i halsen;
- forstoppelse; appetitløshed; diarré; mucositis (smertefuld betændelse og sår dannelse i fordøjelseskanalens slimhinder);
- hårtab; udslæt;
- træthed; generel svaghed.

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- uspecifikke smerter.

Sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer):

- forstyrrelser i blodkarrene som kan give smerter, rødmen og hævelser i benene.

,

Meget sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer):

- blommefarvede, smertefulde hævelser med sår på arme og ben, sommetider også i ansigtet og på halsen, ledsaget af feber (Sweets syndrom); betændelse i blodkar, ofte med udslæt;
- forværring af reumatisk lidelse (gigt);
- smerter eller problemer i forbindelse med vandladning.

Ikke kendte (hyppighed kan ikke beregnes ud fra forhåndenværende data):

- afstødning af transplanteret knoglemarv;
- midlertidigt lavt blodtryk;
- smertefulde og hævede led, som kan minde om urinsyreigt.

Hos normale stamcelledonorer

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- forhøjet antal hvide blodlegemer; nedsat antal af blodplader med øget risiko for blødning eller blå mærker;
- hovedpine.

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- forhøjet niveau af visse blodenzymmer.

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- forhøjet niveau af visse leverenzymmer; højt niveau af urinsyre;
- forværring af reumatisk lidelse (gigt).

Ikke kendte (hyppighed kan ikke beregnes ud fra forhåndenværende data):

- hoste; feber og åndedrætsbesvær eller ophosten af blod.

Hos patienter med svær kronisk neutropeni

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- nedsat antal røde blodlegemer, som kan give blegthed og svaghed eller åndenød;
- lavt blodsukker; forhøjet niveau af visse blodenzymmer; højt niveau af urinsyre i blodet;
- næseblod.

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- nedsat antal blodplader med øget risiko for blødning eller blå mærker;
- hovedpine;
- diarré;
- forstørret lever;
- hårtab; betændelse i blodkar, ofte med udslæt; smerter ved injektionsstedet; udslæt;
- calciumtab fra knoglerne; ledsmerter.

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- blod i urinen; proteiner i urinen.

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel.

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført

i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på den ydre karton og på den fyldte injektionssprøjte efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C).

Brug ikke lægemidlet, hvis opløsningen er uklar eller indeholder partikler.

Spørg på apoteket, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Biograstim indeholder:

- Aktivt stof: filgrastim. Hver ml af opløsning til injektion eller infusion indeholder 60 millioner internationale enheder [mio. IE] (600 mikrogram) filgrastim
Biograstim 30 mio. IE/0,5 ml: En fyldt injektionssprøjte indeholder 30 millioner internationale enheder [mio. IE] (300 mikrogram) filgrastim i 0,5 ml.
Biograstim 48 mio. IE/0,8 ml: En fyldt injektionssprøjte indeholder 48 millioner internationale enheder [mio. IE] (480 mikrogram) filgrastim i 0,8 ml.
- Øvrige indholdsstoffer: Natriumhydroxid, eddikesyre, sorbitol, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Biograstim er en injektions- og infusionsvæske i en fyldt injektionssprøjte med eller uden sikkerhedsanordning. Biograstim er en klar og farveløs væske. Hver fyldt injektionssprøjte indeholder enten 0,5 ml eller 0,8 ml opløsning.

Biograstim leveres i pakker á 1, 5 eller 10 fyldte injektionssprøjter eller multipakker á 10 (2 pakker á 5) fyldte injektionssprøjter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

Fremstiller

Merckle Biotec GmbH
Dornierstraße 10
89079 Ulm
Tyskland

Denne indlægsseddel blev senest ændret .

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

7. Sådan giver De Dem selv indsprøjtninger

Dette afsnit indeholder oplysninger om, hvordan De kan give Dem selv indsprøjtninger med Biograstim. Det er vigtigt, at De ikke forsøger at tage en indsprøjtning selv, før De har fået den fornødne vejledning af en læge eller sygeplejerske. Spørg lægen eller sygeplejersken til råds, hvis De ikke er sikker på, at De kan injicere Dem selv, eller hvis De har spørgsmål.

Sådan injicerer De Biograstim

De skal give indsprøjtningen i væv lige under huden. Det kaldes en subkutan injektion. De skal have indsprøjtningerne på omtrent samme tidspunkt hver dag.

Nødvendigt udstyr

For at give Dem selv en subkutan injektion skal De bruge:

- en fyldt medicinsprøjte med Biograstim,
- spritservietter eller lignende,

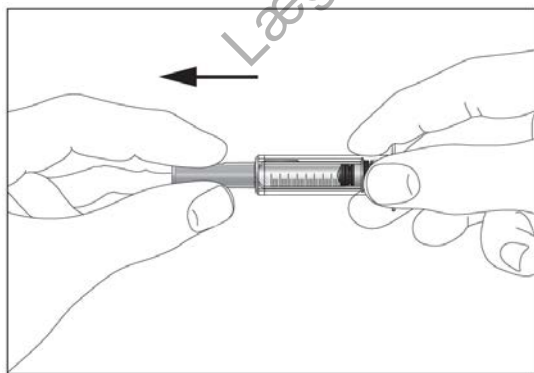
Sådan gør De Dem klar til at give Dem selv en subkutan injektion af Biograstim

1. Forsøg at give indsprøjtningen på omtrent samme tidspunkt hver dag.
2. Tag medicinsprøjten med Biograstim ud af køleskabet.
3. Kontroller udløbsdatoen på etiketten på den fyldte injektionssprøjte (EXP). Brug ikke sprøjten, hvis den sidste dato i den nævnte måned er overskredet.
4. Kontroller Biograstims udseende. Opløsningen skal være klar og farveløs. Hvis den indeholder partikler, må De ikke bruge den.
5. For at gøre indsprøjtningen så bekvem som muligt bør De lade den fyldte injektionssprøjte ligge i 30 minutter ved stuetemperatur eller holde den fyldte injektionssprøjte forsigtigt i hånden i nogle få minutter. De må ikke opvarme Biograstim på anden vis (for eksempel hverken ved at lægge den i mikroovnen eller i varmt vand).
6. **Fjern ikke** beskyttelseshætten fra medicinsprøjten, før De er klar til at injicere.
7. **Vask hænderne grundigt.**
8. Find et bekvemt og veloplyst sted og anbring udstyret, hvor De let kan nå det (den fyldte injektionssprøjte med Biograstim og spritservietter).

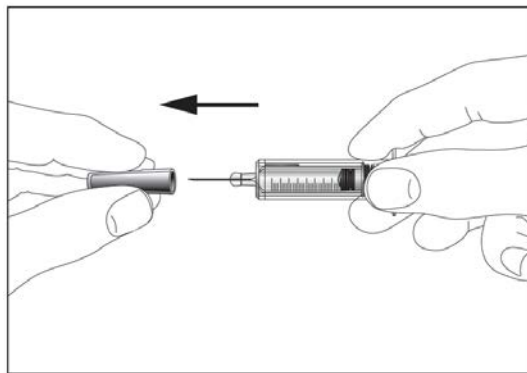
Sådan forbereder De indsprøjtningen af Biograstim

Før injektion af Biograstim skal De foretage følgende:

1. Hold i sprøjten og træk forsigtigt beskyttelseshætten af kanylen uden at vride den. Hiv den ligeud som vist på figur 1 og 2. Undgå at berøre kanylen eller skubbe til stemplet.



1



2

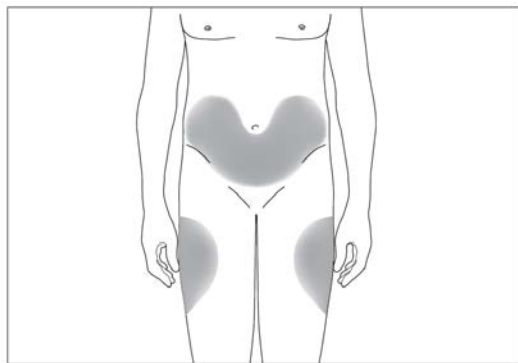
2. Måske kan De se en lille luftboble i den fyldte injektionssprøjte. I tilfælde af luftbobler bank let på sprøjten med fingrene, indtil luftboblerne stiger til vejrs. Hold sprøjten lodret med kanylen opad og fjern al luften fra sprøjten ved at trykke stemplet opad.
3. Sprøjtecylindren er forsynet med en skala. Tryk stemplet i til det antal millimeter (ml), der svarer til den ordinerede dosis Biograstim.
4. Tjek en ekstra gang for at sikre, at medicinsprøjten indeholder den korrekte dosis Biograstim.

5. Nu kan De give fyldte injektionssprøjte .

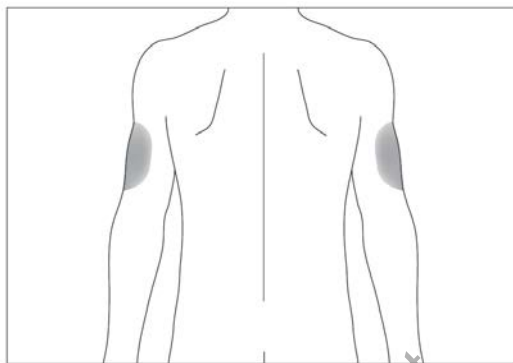
Hvor skal indsprøjtningen gives?

De mest velegnede steder til indsprøjtningen er:

- øverst på hofterne
- i maven, undtagen i området omkring navlen (se figur 3).



3



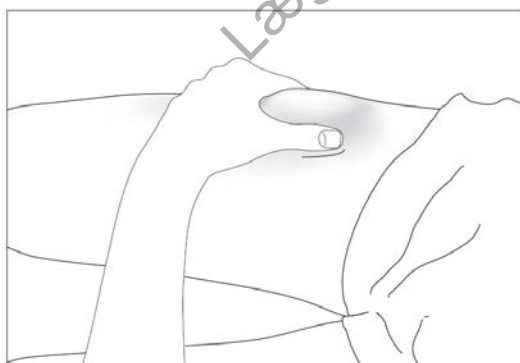
4

Hvis indsprøjtningen gives af en anden, kan den også gives bag på armene (se figur 4).

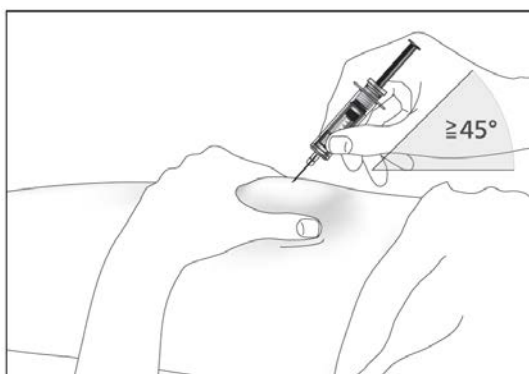
Det er bedst at give indsprøjtningen et nyt sted hver dag for at undgå risiko for ømhed ved injektionsstedet.

Sådan gives indsprøjtningen

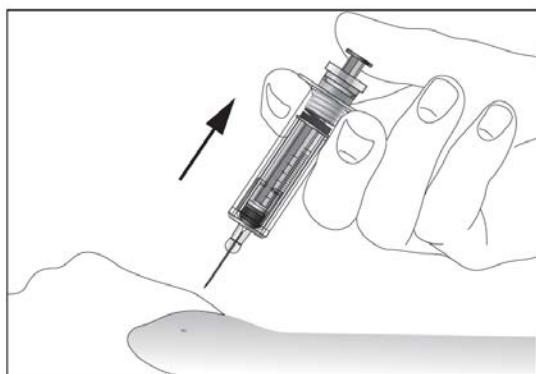
1. Desinficer huden med en spritserviet, og tag godt fat i huden mellem tommel- og pegefinger uden at klemme til (se figur 5).
2. Før kanylen helt ind under huden, som sygeplejersken eller lægen har vist Dem (se figur 6).
3. Træk stemplet lidt tilbage for at kontrollere, at De ikke har ramt et blodkar. Fjern kanylen, hvis der er blod i sprøjten, og giv injektionen et andet sted.
4. Injicer opløsningen støt og roligt, mens De bevarer taget i huden.
5. Injicer kun den dosis, lægen har ordineret.
6. Fjern sprøjten fra injektionsstedet samtidig med, at du holder fingeren på stemplet (se billede 7). Orienter nålen væk fra dig selv og andre og aktiver sikkerhedsanordningen med et fast tryk på stemplet (se billede 8). Du vil høre et "klik", som bekræfter aktivering af sikkerhedsanordningen. Nålen vil blive dækket af beskyttelseshætten, så du ikke kan stikke dig selv.



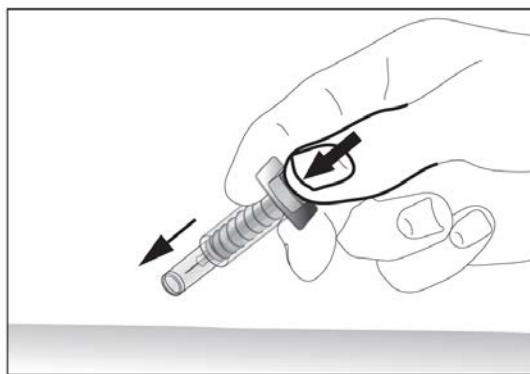
5



6



7



8

OBS!

Hvis De har problemer, må De endelig bede lægen eller sygeplejersken om hjælp og vejledning.

Bortskaffelse af brugte medicinsprøjter

- Sikkerhedsanordningen forebygger skader fra kanylestik efter brug, så der kræves ingen særlige forsigtighedsregler for bortskaffelse. Kasser injektionssprøjter med sikkerhedsanordningen som anvist af lægen, sygeplejersken eller apoteket.

8. Følgende oplysninger er tiltænkt læger og sundhedspersonale:

Biograstim indeholder ingen konserveringsmidler. Med tanke på den mikrobiologiske kontamineringsrisiko er Biograstim injektionssprøjter kun til engangsbrug.

Utiltænkt nedfrysning af påvirker ikke stabiliteten af Biograstim negativt.

Biograstim bør ikke fortyndes i natriumchloridinfusionsvæske. Dette lægemiddel bør ikke blandes med andre lægemidler end dem, som nævnes nedenfor. Hvis filgrastim fortyndes på anden måde end beskrevet nedenfor, kan det absorberes af glas og plast.

Hvis det er nødvendigt, kan Biograstim fortyndes med 50 mg/ml (5 %) glucose infusionsvæske. Fortynding til en slutkoncentration på under 0,2 mio. IE (2 µg) pr. ml frarådes under alle omstændigheder.

Opløsningen skal kontrolleres visuelt før brug. Kun klare opløsninger uden partikler bør anvendes. Til patienter, der behandles med filgrastim, der er fortyndet til en koncentration under 1,5 mio. IE (15 µg) pr. ml, bør der tilsættes humant serumalbumin (HSA) til en slutkoncentration på 2 mg/ml. Eksempel: Ved et slutvolumen til injektion på 20 ml bør der ved totaldoser af filgrastim på mindre end 30 mio. IE (300 µg) tilsættes 0,2 ml 20 mg/ml (20 %) human albumininfusionsvæske. Ved fortynding med 50 mg/ml (5 %) glucose infusionsvæske er Biograstim kompatibelt med glas og flere plastmaterialer inklusive PVC, polyolefin (et copolymer af polypropylen og polyethylen) og polypropylen.

Efter fortynding: Kemisk og fysisk stabilitet af den fortyndede infusionsvæske er påvist i 24 timer ved 2 °C-8 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør injektions-/infusionsvæsken bruges umiddelbart. Hvis den ikke bruges umiddelbart, har brugeren ansvaret for opbevaringstider og forhold før brug, som normalt ikke bør være mere end 24 timer ved 2 °C-8 °C, med mindre fortyndingen er foretaget under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.