

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Filgrastim HEXAL 30 ME/0,5 ml injektionsvätska eller infusionsvätska, lösning, i förfylld spruta
Filgrastim HEXAL 48 ME/0,5 ml injektionsvätska eller infusionsvätska, lösning, i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Filgrastim HEXAL 30 ME/0,5 ml injektionsvätska eller infusionsvätska, lösning, i förfylld spruta

En ml lösning innehåller 60 miljoner enheter (ME) (ekvivalent med 600 mikrogram [μg] filgrastim*.

En förfylld spruta innehåller 30 ME (ekvivalent med 300 μg) filgrastim i 0,5 ml.

Filgrastim HEXAL 48 ME/0,5 ml injektionsvätska eller infusionsvätska, lösning, i förfylld spruta

En ml lösning innehåller 96 miljoner enheter (ME) (ekvivalent med 960 mikrogram [μg] filgrastim*.

En förfylld spruta innehåller 48 ME (ekvivalent med 480 μg) filgrastim i 0,5 ml.

* rekombinant metionylerad human granulocyt-kolonistimulerande faktor (G-CSF) framställd med rekombinant DNA-teknik i *E. coli*.

Hjälpämne med känd effekt

En ml lösning innehåller 50 mg sorbitol (E420).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska eller infusionsvätska, lösning, i förfylld spruta (injektion eller infusion)

Klar, färglös till svagt gulaktig lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Filgrastim är indicerat för att reducera durationen av neutropeni och incidensen av febril neutropeni hos patienter som behandlas med etablerad cytotoxisk kemoterapi för malignitet (med undantag för kronisk myeloisk leukemi och myelodysplastiska syndrom) och för att reducera durationen av neutropeni hos patienter som genomgår myeloablativ terapi följd av benmärgstransplantation och som bedöms ha ökad risk för förlängd svår neutropeni.

Säkerheten och effekten av filgrastim är densamma för vuxna och barn som får cytotoxisk kemoterapi.

- Mobilisering av perifera blodstamceller (PBSC).
- Hos patienter, barn eller vuxna, med svår medfödd, cyklisk eller idiopatisk neutropeni med ett absolut neutrofilantal (ANC) på $\leq 0,5 \times 10^9/l$, och en anamnes av svåra eller återkommande infektioner, är långtidsbehandling med filgrastim indicerad för att öka neutrofilantalet och minska incidensen och durationen av infektionsrelaterade händelser.
- Behandling av ihållande neutropeni ($\text{ANC} \leq 1,0 \times 10^9/l$) hos patienter med avancerad HIV-infektion för att reducera risken för bakteriella infektioner när andra alternativ för att hantera neutropeni är olämpliga.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med filgrastim bör endast ske i samarbete med en onkologiklinik som har erfarenhet av behandling med G-CSF och hematologi, och som har tillgång till nödvändiga diagnostiska hjälpmedel. Mobilisering och aferes bör utföras i samarbete med en onkologi-/hematologiklinik med tillräcklig erfarenhet inom detta område och där övervakningen av hematopoetiska stamceller kan göras på ett korrekt sätt.

Etablerad cytotoxisk kemoterapi

Dosering

Rekommenderad dos av filgrastim är 0,5 ME/kg/dag (5 µg/kg/dag). Den första dosen av filgrastim ska administreras minst 24 timmar efter cytotoxisk kemoterapi. I randomiserade kliniska prövningar användes en subkutan dos på 230 µg/m²/dag (4,0 till 8,4 µg/kg/dag).

Daglig behandling med filgrastim bör fortsätta tills den förväntade lägsta neutrofilnivån har passerats och neutrofilantalet har normaliserats. Efter etablerad kemoterapi av solida tumörer, lymfom och lymfoid leukemi förväntas att durationen av den behandling som krävs för att uppfylla dessa kriterier kommer att vara upp till 14 dagar. Efter induktions- och konsolideringsbehandling av akut myeloid leukemi kan behandlingstiden vara betydligt längre (upp till 38 dagar) beroende på typ, dos och schema för den aktuella cytotoxiska kemoterapin.

Hos patienter som får cytotoxisk kemoterapi ser man normalt en kortvarig ökning av neutrofilantalet 1–2 dagar efter påbörjad filgrastimbehandling. För ett bestående terapisvar, bör filgrastimbehandlingen dock inte avbrytas förrän den förväntade lägsta nivån har passerats och neutrofilantalet har normaliserats. För tidigt avbrytande av filgrastimbehandlingen, före tidpunkten för förväntad lägsta neutrofilnivå, rekommenderas inte.

Administreringsätt

Filgrastim kan ges som en daglig subkutan injektion eller som en daglig intravenös infusion spädd med 5 % glukoslösning administrerad under 30 minuter (se avsnitt 6.6). Den subkutana administreringsvägen föredras i de flesta fall. Det finns vissa belägg från en studie med endoadministrering som tyder på att intravenös tillförsel kan förkorta effektdurationen. Den kliniska relevansen av detta fynd vid upprepad dosering är inte klarlagd. Valet av administreringsätt ska göras med tanke på individuella kliniska omständigheter.

Patienter som behandlas med myeloablativ terapi följt av benmärgstransplantation

Dosering

Rekommenderad startdos av filgrastim är 1,0 ME/kg/dag (10 µg/kg/dag). Den första dosen av filgrastim ska administreras minst 24 timmar efter cytotoxisk kemoterapi och minst 24 timmar efter benmärgstransplantation.

När den lägsta neutrofilnivån har passerats, ska den dagliga dosen av filgrastim titreras mot neutrofilsvaret enligt följande:

Antal neutrofiler	Dosjustering av filgrastim
> 1,0 x 10 ⁹ /l i 3 dagar i följd	Reducera till 0,5 ME/kg/dag (5 µg/kg/dag)
Om ANC därefter förblir > 1,0 x 10 ⁹ /l i ytterligare 3 dagar i följd:	Avsluta behandlingen med filgrastim
Om ANC sjunker till < 1,0 x 10 ⁹ /l under behandlingsperioden, bör dosen av filgrastim stegvis höjas igen enligt ovan	
ANC = absolut neutrofilantal	

Administreringsätt

Filgrastim kan ges som 30 minuters eller 24 timmars intravenös infusion, eller som 24 timmars kontinuerlig subkutan infusion. Filgrastim ska spädas i 20 ml 5 % glukoslösning (se avsnitt 6.6).

För mobilisering av PBSC hos patienter som genomgår myelosuppressiv eller myeloablativ terapi följt av autolog PBSC-transplantation

Dosering

Rekommenderad dos av filgrastim vid mobilisering av PBSC med enbart filgrastim är 1,0 ME/kg/dag (10 µg/kg/dag) i 5–7 dagar i följd. Tidpunkt för leukaferes: 1 eller 2 leukafereser på dag 5 och 6 är ofta tillräckligt. Under vissa förhållanden kan ytterligare leukafereser vara nödvändiga. Dosering av filgrastim bör fortsätta fram till den sista leukaferesen.

Rekommenderad dos av filgrastim vid mobilisering av PBSC efter myelosuppressiv kemoterapi är 0,5 ME/kg/dag (5 µg/kg/dag) från första dagen efter avslutad kemoterapi tills den förväntade lägsta neutrofilnivån har passerats och neutrofilantalet har normaliserats. Leukaferes bör göras under den period då ANC ökar från $< 0,5 \times 10^9/l$ till $> 5,0 \times 10^9/l$. För patienter som inte har fått omfattande kemoterapi är oftast en leukaferes tillräcklig. Under andra förhållanden rekommenderas ytterligare leukafereser.

Administreringsätt

Filgrastim för PBSC-mobilisering när det används som monoterapi:

Filgrastim kan ges som 24 timmars subkutan kontinuerlig infusion eller subkutan injektion. För infusioner ska filgrastim spädas i 20 ml 5 % glukoslösning (se avsnitt 6.6).

Filgrastim för PBSC-mobilisering efter myelosuppressiv kemoterapi:

Filgrastim ska ges som subkutan injektion.

För mobilisering av PBSC hos friska donatorer före allogen PBSC-transplantation

Dosering

För mobilisering av PBSC hos friska donatorer bör filgrastim ges i dosen 1,0 ME/kg/dag (10 µg/kg/dag) i 4–5 dagar i följd. Leukaferes ska påbörjas dag 5 och vid behov fortsätta till dag 6 för att samla in 4×10^6 CD34⁺-celler/kg av mottagarens kroppsvikt.

Administreringsätt

Filgrastim ska ges som subkutan injektion.

Patienter med svår kronisk neutropeni

Dosering

Medfödd neutropeni:

Rekommenderad startdos är 1,2 ME/kg/dag (12 µg/kg/dag) som engångsdos eller uppdelad på flera doser.

Idiopatisk eller cyklisk neutropeni:

Rekommenderad startdos är 0,5 ME/kg/dag (5 µg/kg/dag) som engångsdos eller uppdelad på flera doser.

Dosjustering:

Filgrastim bör administreras dagligen som subkutan injektion tills ett neutrofilantal på över $1,5 \times 10^9/l$ har uppnåtts och kan bibehållas. När svar har erhållits, bör lägsta effektiva dos som behövs för att bibehålla denna nivå fastställas. Det krävs daglig administrering under lång tid för att bibehålla ett adekvat neutrofilantal. Efter 1–2 veckors behandling kan den initiala dosen fördubblas eller halveras, beroende på patientens terapivar. Därefter kan dosen justeras individuellt varje eller varannan vecka för att hålla det genomsnittliga neutrofilantalet mellan $1,5 \times 10^9/l$ och $10 \times 10^9/l$. En snabbare dosökning kan övervägas hos patienter med svåra infektioner. I kliniska prövningar hade 97 % av de patienter som svarade på behandlingen ett fullständigt svar vid doser $\leq 24 \mu\text{g/kg/dag}$. Långtidssäkerheten vid behandling med filgrastim i doser över $24 \mu\text{g/kg/dag}$ hos patienter med svår kronisk neutropeni har inte fastställts.

Administreringssätt

Medfödd, idiopatisk eller cyklisk neutropeni: Filgrastim ska ges som subkutan injektion.

Patienter med HIV-infektion

Dosering

För att upphäva neutropeni:

Rekommenderad startdos av filgrastim är $0,1 \text{ ME/kg/dag}$ ($1 \mu\text{g/kg/dag}$) med titrering upp till maximalt $0,4 \text{ ME/kg/dag}$ ($4 \mu\text{g/kg/dag}$) tills ett normalt neutrofilantal har uppnåtts och kan bibehållas ($\text{ANC} > 2,0 \times 10^9/l$). I kliniska studier svarade $> 90 \%$ av patienterna på dessa doser med upphävd neutropeni inom en mediantid på 2 dagar.

Hos ett litet antal patienter ($< 10 \%$) krävdes doser på upp till $1,0 \text{ ME/kg/dag}$ ($10 \mu\text{g/kg/dag}$) för att upphäva neutropenin.

För att bibehålla normalt neutrofilantal:

När neutropenin är upphävd, bör lägsta effektiva dos för att bibehålla ett normalt neutrofilantal fastställas. Initial dosjustering till alternerade dagliga doser med 30 ME/dag ($300 \mu\text{g/dag}$) rekommenderas. Beroende på patientens ANC kan ytterligare dosjustering vara nödvändig för att bibehålla neutrofilantalet på $> 2,0 \times 10^9/l$. I kliniska studier krävdes dosering med 30 ME/dag ($300 \mu\text{g/dag}$) i 1–7 dagar per vecka för att bibehålla ANC på $> 2,0 \times 10^9/l$, med mediansosfrekvensen 3 dagar per vecka. Långtidsbehandling kan krävas för att bibehålla ANC på $> 2,0 \times 10^9/l$.

Administreringssätt

För att upphäva neutropeni eller bibehålla normalt neutrofilantal: Filgrastim ska ges som subkutan injektion.

Äldre

Kliniska prövningar med filgrastim har omfattat ett litet antal äldre patienter. Dock har inga särskilda studier genomförts hos denna åldersgrupp och därför kan inte specifika doseringsrekommendationer ges.

Nedsatt njurfunktion

I studier med filgrastim hos patienter med svårt nedsatt njur- eller leverfunktion uppvisar filgrastim en liknande farmakokinetisk och farmakodynamisk profil som den som setts hos friska individer. Dosjustering behövs inte under dessa förhållanden.

Pediatrik användning vid svår kronisk neutropeni eller cancer

Sextiofem procent av de patienter som studerades i prövningsprogrammet för svår kronisk neutropeni var under 18 års ålder. Effekten av behandlingen var tydlig i denna åldersgrupp, som omfattade flest patienter med medfödd neutropeni. Det fanns inga skillnader i säkerhetsprofilerna för pediatrika patienter som behandlades för svår kronisk neutropeni.

Data från kliniska studier med pediatrika patienter indikerar att säkerheten och effekten av filgrastim är densamma hos både vuxna och barn som får cytotoxisk kemoterapi.

Doseringsrekommendationerna för pediatrika patienter är desamma som för vuxna som får myelosuppressiv cytotoxisk kemoterapi.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar och försiktighet för samtliga indikationer

Överkänslighet

Överkänslighet, inklusive anafylaktiska reaktioner, som inträffat vid initial eller påföljande behandling har rapporterats hos patienter som behandlats med filgrastim. Sätt ut Filgrastim HEXAL permanent för patienter med kliniskt signifikant överkänslighet. Administrera inte Filgrastim HEXAL till patienter med överkänslighet mot filgrastim eller pegfilgrastim i anamnesen.

Pulmonella biverkningar

Pulmonella biverkningar, särskilt interstitiell lungsjukdom, har rapporterats efter administrering av G-CSF. Patienter som nyligen har haft lunginfiltrat eller pneumoni kan löpa större risk. Debut av pulmonella symtom, såsom hosta, feber och dyspné, tillsammans med radiologiska tecken på pulmonella infiltrat och försämrad lungfunktion kan vara begynnande tecken på akut andnödssyndrom (ARDS). I dessa fall bör administreringen av filgrastim avbrytas och lämplig behandling ges.

Glomerulonefrit

Glomerulonefrit har rapporterats hos patienter som fått filgrastim eller pegfilgrastim. Generellt avklingade glomerulonefrit efter dossänkning eller utsättning av filgrastim eller pegfilgrastim. Kontroller med urinanalys rekommenderas.

Kapillärläckagesyndrom

Kapillärläckagesyndrom, som kan vara livshotande om inte behandling sätts in omedelbart, har rapporterats efter administrering av granulocytolonistimulerande faktor. Det utmärks av hypotoni, hypoalbuminemi, ödem och hemokoncentration. Patienter som utvecklar symtom på kapillärläckagesyndrom ska övervakas noga och ges symtomatisk standardbehandling, vilket kan innebära intensivvård (se avsnitt 4.8).

Splenomegali och mjältruftur

Normalt asymtomatiska fall av splenomegali och fall av mjältruftur har rapporterats hos patienter efter administrering av filgrastim. Några fall av mjältruftur hade dödlig utgång. Därför ska mjältstorleken noggrant övervakas (t.ex. klinisk undersökning, ultraljud). Diagnos på mjältruftur bör övervägas hos donatorer och/eller patienter som rapporterar smärta i övre vänstra delen av buken eller vid skulderbladsspetsen. Dosreduktioner för filgrastim har observerats fördröja eller stoppa progressionen

av mjältförstoring hos patienter med svår kronisk neutropeni. Hos 3 % av patienterna var splenektomi nödvändig.

Malign celltillväxt

G-CSF kan gynna tillväxten av myeloida celler *in vitro* och liknande effekter kan ses på vissa icke-myeloida celler *in vitro*.

Myelodysplastiskt syndrom eller kronisk myeloisk leukemi

Säkerheten och effekten av filgrastimbehandling hos patienter med myelodysplastiskt syndrom eller kronisk myelogen leukemi har inte fastställts. Filgrastim är inte indicerat för användning vid dessa tillstånd. Särskild försiktighet bör iaktas för att skilja diagnosen blaststransformation vid kronisk myeloisk leukemi från akut myeloisk leukemi.

Akut myeloisk leukemi

Eftersom det finns begränsade säkerhets- och effektdata från patienter med sekundär AML, bör filgrastim administreras med försiktighet. Säkerheten och effekten vid administrering av filgrastim hos *de novo* AML-patienter i åldern < 55 år med god cytogenetik [t(8;21), t(15;17), och inv(16)] har inte fastställts.

Trombocytopeni

Trombocytopeni har rapporterats hos patienter som får filgrastim. Trombocytantalet bör noggrant övervakas, särskilt under de första veckornas filgrastimbehandling. Tillfälligt behandlingsuppehåll eller sänkt filgrastimdosis bör övervägas hos patienter med svår kronisk neutropeni som utvecklar trombocytopeni (trombocytantal < 100 x 10⁹/l).

Leukocyto

Leukocytantal på 100 x 10⁹/l eller mer har observerats hos mindre än 5 % av de cancerpatienter som får filgrastim i doser över 0,3 ME/kg/dag (3 µg/kg/dag). Inga biverkningar som direkt kan hänföras till denna grad av leukocytos har rapporterats. Mot bakgrund av de potentiella risker som är förknippade med svår leukocytos, bör dock leukocytantalet regelbundet kontrolleras under behandling med filgrastim. Om leukocytantalet överstiger 50 x 10⁹/l efter den förväntade lägsta nivån, bör behandling med filgrastim omedelbart avbrytas. När filgrastim ges för PBSC-mobilisering, bör behandlingen avbrytas eller doseringen sänkas om leukocytantalet stiger till > 70 x 10⁹/l.

Immunogenicitet

Liksom för alla terapeutiska proteiner finns det risk för immunogenicitet. Frekvensen av antikropps bildning mot filgrastim är i allmänhet låg. Bindande antikroppar förekommer som förväntat för alla biologiska medel, men dessa har för närvarande inte förknippats med neutraliserande aktivitet.

Varning och försiktighet associerat med komorbiditeter

Speciell försiktighet vid sicklecelltrait och sicklecellanemi

Sicklecellkris, i vissa fall med dödlig utgång, har rapporterats vid användning av filgrastim hos patienter med sicklecelltrait eller sicklecellanemi. Läkare bör vara försiktiga vid förskrivning av filgrastim till patienter med sicklecelltrait eller sicklecellanemi.

Osteoporos

Övervakning av bentäthet kan vara indicerat hos patienter med bakomliggande osteoporotisk skelettsjukdom, vilka genomgår kontinuerlig behandling med filgrastim under mer än 6 månader.

Speciell försiktighet hos cancerpatienter

Filgrastim ska inte användas för att öka dosen av cytotoxisk kemoterapi utöver fastställda doseringsregimer.

Risker associerade med ökade kemoterapidoser

Särskild försiktighet bör iakttas vid behandling av patienter som får högdos kemoterapi, eftersom förbättrade tumörresultat inte har visats och ökade doser av kemoterapeutika kan leda till ökad toxicitet, inklusive kardiella, pulmonella, neurologiska och dermatologiska effekter (se förskrivningsinformationen för de specifika kemoterapeutika som används).

Effekt av kemoterapi på erythrocyter och trombocyter

Behandling med filgrastim ensamt förhindrar inte trombocytopeni och anemi orsakad av myelosuppressiv kemoterapi. På grund av möjligheten att patienten får högre doser kemoterapi (t.ex. fulldos enligt ordinerat doseringsschema), kan patienten löpa större risk för att utveckla trombocytopeni och anemi. Regelbunden kontroll av trombocytantal och hematokritvärden rekommenderas. Särskild försiktighet bör iakttas vid administrering av kemoterapeutika, ensamma eller i kombination, vilka är kända för att orsaka svår trombocytopeni.

Användning av PBSC som mobiliserats med filgrastim, har visat sig reducera graden och durationen av den trombocytopeni som följer efter myelosuppressiv eller myeloablativ kemoterapi.

Övrig försiktighet

Effekterna av filgrastim hos patienter med avsevärt reducerat antal myeloida stamceller har inte studerats. Filgrastim verkar främst på neutrofila prekursorer så att ett förhöjt neutrofilantal erhålls. Därför kan neutrofilsvaret vara nedsatt hos patienter med reducerat antal prekursorer (såsom de som behandlas med omfattande strålbehandling eller kemoterapi, eller de som har tumörintfiltrat i benmärgen).

Vaskulära rubbningar, däribland venocklusiv sjukdom och vätskevolymrubbningar, har emellanåt rapporterats hos patienter som fått högdos kemoterapi följd av transplantation.

Det har förekommit rapporter om transplantat-mot-värdsjukdom (GvHD) och dödsfall hos patienter som fått G-CSF efter allogen benmärgstransplantation (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Ökad hematopoetisk benmärgsaktivitet som svar på behandling med tillväxtfaktorer har varit förknippad med övergående positiva fynd vid skelettskintigrafi. Detta bör övervägas vid tolkning av resultat från skelettskintigrafi.

Aortit har rapporterats hos friska personer och cancerpatienter efter administrering av G-CSF. De upplevda symtomen inbegriper feber, buksmärta, sjukdomskänsla, ryggsmärta och ökade inflammatoriska markörer (t.ex. C-reaktivt protein och antalet vita blodkroppar). I de flesta fall diagnostiserades aortit med hjälp av datortomografi och gick i allmänhet över efter utsättning av G-CSF. Se även avsnitt 4.8.

Speciell försiktighet för patienter som genomgår PBSC-mobilisering

Mobilisering

Det finns inga prospektiva, randomiserade jämförelser av de två rekommenderade mobiliseringsmetoderna (filgrastim ensamt eller i kombination med myelosuppressiv kemoterapi) inom samma patientpopulation. Graden av variation mellan enskilda patienter och mellan laboratorieanalyser av CD34⁺-celler innebär att direktjämförelse mellan olika studier är svårt. Det är därför svårt att rekommendera en optimal metod. Valet av mobiliseringsmetod bör övervägas i förhållande till de övergripande behandlingsmålen för en enskild patient.

Tidigare exponering för cytotoxiska medel

Patienter som tidigare har genomgått mycket omfattande myelosuppressiv behandling visar eventuellt inte tillräcklig mobilisering av PBSC för att uppnå rekommenderat lägsta utbyte ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺-celler/kg) eller accelererad trombocytnormalisering av samma grad.

Vissa cytotoxiska medel uppvisar särskild toxicitet på den hematopoetiska stamcellspoolen och kan påverka stamcellsmobiliseringen negativt. Substanser såsom melfalan, karmustin (BCNU) och karboplatin, administrerade under längre perioder före försök till stamcellsmobilisering, kan reducera stamcellsutbytet. Administrering av melfalan, karboplatin eller BCNU tillsammans med filgrastim har däremot visat sig vara effektivt för stamcellsmobilisering. När en PBSC-transplantation förutses, bör stamcellsmobiliseringen planeras in tidigt i patientens behandlingsplan. Särskild uppmärksamhet bör ägnas åt antalet mobiliserade stamceller hos sådana patienter före administrering av högdos kemoterapi. Om utbytet är otillräckligt, enligt ovanstående kriterier, bör andra behandlingsformer som inte kräver stamceller övervägas.

Bestämning av stamcellsutbytet

Vid bestämning av antalet stamceller som skördats hos patienter som behandlats med filgrastim, bör särskild uppmärksamhet ägnas åt kvantifieringsmetoden. Resultaten från flödescytometrisk analys av antalet CD34⁺-celler kan variera beroende på vilken metod som använts och rekommendationer om antal, vilka baseras på studier i andra laboratorier, måste tolkas med försiktighet.

Statistisk analys av förhållandet mellan det antal CD34⁺-celler som återinfunderats och hastigheten för normalisering av trombocytantalet efter högdos kemoterapi indikerar ett komplext men kontinuerligt förhållande.

Det rekommenderade lägsta utbytet på $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺-celler/kg baseras på publicerad erfarenhet och resulterar i adekvat hematologisk återhämtning. Utbyten som är högre än detta förefaller korrelera med snabbare återhämtning och utbyten som är lägre korrelerar med långsammare återhämtning.

Speciell försiktighet för friska donatorer som genomgår PBSC-mobilisering

Mobilisering av PBSC ger inte någon direkt klinisk fördel hos friska donatorer och bör endast övervägas vid allogen stamcellstransplantation.

PBSC-mobilisering bör endast övervägas hos donatorer som uppfyller normala kliniska och laboriemässiga lämplighetskriterier för stamcellsdonation, med speciell hänsyn till hematologiska värden och infektionssjukdomar.

Säkerheten och effekten av filgrastim har inte utvärderats hos friska donatorer som är yngre än 16 år eller äldre än 60 år.

Övergående trombocytopeni (trombocytantal < 100 x 10⁹/l) efter administrering av filgrastim och leukaferes observerades hos 35 % av de undersökta donatorerna. Av dessa rapporterades två fall där trombocytantalet var < 50 x 10⁹/l och där detta tillskrevs leukaferesen.

Om fler än en leukaferes krävs, bör särskild uppmärksamhet ägnas åt donatorer med trombocytantal på < 100 x 10⁹/l före leukaferes. Generellt bör aferes inte utföras om trombocytantalet är < 75 x 10⁹/l.

Leukaferes bör inte utföras hos donatorer som behandlas med antikoagulantia eller som har kända hemostasdefekter.

Donatorer som behandlas med G-CSF för PBSC-mobilisering bör övervakas tills de hematologiska värdena normaliserats.

Övergående cytogena avvikelser har observerats hos friska donatorer efter G-CSF-behandling. Betydelsen av dessa förändringar är okänd. Emellertid kan en risk för aktivering av en malign myeloid klon inte uteslutas. Det rekommenderas att aferescentrum utför en systematisk registrering och följer stamcellsdonatorer under minst 10 år för att försäkra sig om uppföljning avseende långtidssäkerheten.

Speciell försiktighet för mottagare av allogena PBSC som mobiliserats med filgrastim

Nuvarande data indikerar att immunologiska interaktioner mellan det allogena PBSC-transplantatet och mottagaren kan vara förenade med ökad risk för akut och kronisk GvHD jämfört med benmärgstransplantation.

Speciell försiktighet för patienter med svår kronisk neutropeni

Filgrastim ska inte administreras till patienter med svår medfödd neutropeni som utvecklar leukemi eller uppvisar tecken på att leukemi är under utveckling.

Blodbild

Andra blodbildsförändringar förekommer, 200 övergående ökning av myeloida stamceller, vilka kräver noggrann övervakning av cellantalen.

Transformation till leukemi eller myelodysplastiskt syndrom

Särskild försiktighet bör iakttas vid diagnos av svåra kroniska neutropenier för att skilja dem från andra hematopoetiska störningar, såsom aplastisk anemi, myelodysplasi och myeloisk leukemi. Fullständig blodstatus med differentialräkning och trombocyträkning, samt en utvärdering av benmärgens morfologi och karyotyp bör utföras före behandling.

I kliniska prövningar förekom en låg frekvens (ca 3 %) av myelodysplastiska syndrom (MDS) eller leukemi hos patienter med svår kronisk neutropati som behandlats med filgrastim. Denna observation har endast gjorts hos patienter med medfödd neutropeni. MDS och leukemi är naturliga komplikationer av sjukdomen och sambandet med filgrastimbehandling är osäkert. En subgrupp, omfattande ca 12 % av de patienter som hade normala cytogenetiska utgångsvärden, utvecklade senare avvikelser, däribland monosomi 7, vid rutinmässig, upprepad utvärdering. Det är för närvarande oklart om långtidsbehandling av patienter med svår kronisk neutropeni predisponerar dessa patienter för cytogenetiska abnormiteter, MSD eller leukemitransformation. Det rekommenderas att morfologiska och cytogenetiska benmärgsundersökningar genomförs regelbundet (ca var 12:e månad).

Övrig försiktighet

Orsaker till övergående neutropeni, såsom virusinfektioner, bör uteslutas.

Hematuri var vanligt och proteinuri förekom hos ett litet antal patienter. Regelbunden urinanalys bör genomföras för att övervaka dessa händelser.

Säkerheten och effekten hos nyfödda barn och hos patienter med autoimmun neutropeni har inte fastställts.

Speciell försiktighet hos patienter med HIV-infektion

Blodbild

Absolut antal neutrofiler (ANC) bör noggrant övervakas, särskilt under de första veckornas filgrastimbehandling. En del patienter kan svara mycket snabbt på den första dosen filgrastim och med en väsentlig ökning av neutrofilantalet. Det rekommenderas att ANC mäts dagligen under de första 2–3 dagarnas filgrastimbehandling. Därefter rekommenderas att ANC mäts minst två gånger i veckan under de första 2 veckorna och därefter en gång i veckan eller en gång varannan vecka vid underhållsbehandling. Vid intermittent dosering av filgrastim med 30 ME/dag (300 µg/dag) kan det förekomma stora variationer i patienternas ANC över tiden. För att bestämma patientens lägsta nivå av ANC rekommenderas blodprovstagning för mätning av ANC omedelbart före en planerad dosering av filgrastim.

Risk förknippad med ökade doser av myelosuppressiva läkemedel

Behandling med enbart filgrastim utesluter inte trombocytopeni och anemi orsakad av myelosuppressiv behandling. På grund av möjligheten att få högre doser eller ett större antal av dessa läkemedel tillsammans med filgrastimbehandling kan patienten löpa högre risk för att utveckla trombocytopeni och anemi. Regelbunden kontroll av blodstatus rekommenderas (se ovan).

Infektioner och maligniteter som orsakar myelosuppression

Neutropeni kan bero på benmärgsinfiltrerande opportunistiska infektioner, såsom komplex av *Mycobacterium avium*, eller maligniteter, såsom lymfom. Hos patienter med kända benmärgsinfiltrerande infektioner eller malignitet ska lämplig behandling av det bakomliggande tillståndet övervägas förutom administrering av filgrastim för behandling av neutropeni. Effekten av filgrastim på neutropeni som orsakats av benmärgsinfiltrerande infektion eller malignitet har inte fastställts.

Hjälpämnen

Filgrastim HEXAL innehåller sorbitol (E420). Patienter med hereditär fruktosintolerans ska inte använda detta läkemedel om det inte är absolut nödvändigt.

Spädbarn och små barn (yngre än 2 år) kanske inte ännu har diagnostiserats med hereditär fruktosintolerans. Läkemedel (som innehåller sorbitol/fruktos) som ges intravenöst kan vara livshotande och är kontraindicerat i denna population om det inte är livsnödvändigt och inga andra alternativ finns.

Detaljerad anamnes med avseende på symtom på hereditär fruktosintolerans ska tas upp för varje patient innan detta läkemedel ordinerar.

För att förbättra spårbarheten hos granulocytolonistimulerande faktorer (G-CSFs) skall produktnamnet på den administrerade produkten tydligt anges i patientjournalen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Säkerheten och effekten av filgrastim som ges samma dag som myelosuppressiv cytotoxisk kemoterapi har inte slutgiltigt fastställts. Med tanke på snabbt delande myeloida cellers känslighet för myelosuppressiv cytotoxisk kemoterapi rekommenderas inte användning av filgrastim under perioden från 24 timmar före till 24 timmar efter kemoterapi. Preliminära resultat från ett litet antal patienter

som samtidigt behandlats med filgrastim och 5-fluorouracil indikerar att graden av neutropeni kan förvärras.

Möjliga interaktioner med andra hematopoetiska tillväxtfaktorer och cytokiner har ännu inte undersökts i kliniska prövningar.

Eftersom litium gynnar frisättningen av neutrofiler, är det troligt att litium potentierar effekten av filgrastim. Även om denna interaktion inte har undersökts formellt, finns det inga bevis för att en sådan interaktion är skadlig.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av filgrastim i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter. En ökad incidens av embryoförlust har observerats hos kaniner vid höga multiplar av den kliniska exponeringen och i närvaro av maternell toxicitet (se avsnitt 5.3). Det finns rapporter i litteraturen där det har visats att filgrastim passerar över placentan hos gravida kvinnor.

Filgrastim HEXAL rekommenderas inte under graviditet.

Amning

Det är okänt om filgrastim/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Filgrastim HEXAL efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Filgrastim påverkade inte reproduktionsförmågan eller fertiliteten hos han- eller honråttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Filgrastim kan ha en mindre påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel kan förekomma efter administrering av filgrastim (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De allvarligaste biverkningar som kan förekomma under filgrastimbehandling är: anafylaktisk reaktion, allvarliga pulmonella biverkningar (inkluderande interstitiell pneumoni och ARDS), kapillärläckagesyndrom, svår splenomegali/mjältruftur, transformation till myelodysplastiskt syndrom eller leukemi hos patienter med svår kronisk neutropeni, GvHD hos patienter som får allogen benmärgsöverföring eller transplantation av perifera blodstamceller samt sicklecellkris hos patienter med sicklecellanemi.

De vanligaste rapporterade biverkningarna är feber, muskuloskeletal smärta (vilket inkluderar skelettsmärta, ryggsmärta, artralgi, myalgi, smärta i extremiteter, muskuloskeletal smärta, muskuloskeletal bröstsmärta, nacksmärta), anemi, kräkning och illamående. I kliniska prövningar på cancerpatienter var muskuloskeletal smärta lindrig eller måttlig hos 10 % av patienterna och svår hos 3 %.

b. Biverkningar i tabellform

Data i tabellerna nedan beskriver biverkningar rapporterade i kliniska prövningar och spontana rapporter. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

MedDRA organsystemklass	Biverkningar				
	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)
Infektioner och infestationer		Sepsis Bronkit Övre luftvägsinfektion Urinvägsinfektion			
Blodet och lymfsystemet	Trombocytopeni Anemi ^c	Splenomegali ^a Sänkt hemoglobin ^c	Leukocytos ^a	Mjältruptur ^a Sicklecellanemi med kris	
Immunsystemet			Överkänslighet Läkemedelsöverkänslighet ^a Transplantat-motvärdssjukdom ^b	Anafylaktisk reaktion	
Metabolism och nutrition		Minskad aptit ^c Förhöjd halt av laktatdehydrogenas i blodet	Hyperurikemi Förhöjd halt av urinsyra i blodet	Sänkt halt av glukos i blodet Pseudogikt ^a (Broskförkalkning pyrofosfat) Vätskevolymrubbing	
Psykiska störningar		Insomnia			
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk ^a	Yrsel Hypestesi Parestesi			
Blodkärl		Hypertoni Hypotoni	Venocklusiv sjukdom ^d	Aortit Kapillär-läckagesyndrom ^a	

MedDRA organsystemklass	Biverkningar				
	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Hemoptys Dyspné Hosta ^a Orofaryngeal smärta ^{a,c} Epistaxis	Akut andnödssyndrom ^a Andningssvikt ^a Lungödem ^a Lungblödning Interstitiell lungsjukdom ^a Lunginfiltration ^a Hypoxi		
Magtarmkanalen	Diarré ^{a,c} Kräkning ^{a,c} Illamående ^a	Oral smärta Förstoppning ^e			
Lever och gallvägar		Hepatomegali Förhöjd halt av alkaliskt fosfat i blodet	Förhöjt aspartatamino-transferas Förhöjt gamma-glutamyl-transferas		
Hud och subkutan vävnad	Alopeci ^a	Utslag ^a Hudrodnad	Läkemedels- utslag	Kutan vaskulit ^a Sweets syndrom (akut febril neutrofil dermatos)	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskulo- skeletal smärta ^c	Muskel- kramper	Osteoporos	Minskad bentäthet Förvärrad reumatoid artrit	
Njurar och urinvägar		Dysuri Hematuri	Proteinuri	Glomerulonefrit Urin- avvikelser	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Trötthet ^a Slemhinne- inflammation ^a Fever	Bröstmärta ^a Smärta ^a Asteni Sjukdoms- känsla ^c Perifert ödem ^c	Reaktion vid injektions- stället		
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		Transfusions- reaktion			

^a Se avsnitt c (Beskrivning av valda biverkningar)

^b Det har förekommit rapporter om GvHD och dödsfall hos patienter efter allogen benmärgstransplantation (se avsnitt c)

^c Inkluderar skelettsmärta, ryggsmärta, artralgi, myalgi, smärta i extremiteter, muskuloskeletal smärta, muskuloskeletal bröstsmärta, nacksmärta

^d Fall observerades efter godkännandet för försäljning vid filgrastimbehandling hos patienter som genomgick benmärgstransplantation eller PBSC-mobilisering

^e Biverkningar med högre incidens hos filgrastimpatienter jämfört med placebo och associerade med komplikationer av den underliggande maligniteten eller cytotoxisk kemoterapi

c. Beskrivning av valda biverkningar

Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner inkluderande anafylaxi, utslag, urtikaria, angioödem, dyspné och hypotoni som förekommit vid initial eller senare behandling har rapporterats i kliniska studier och vid användning efter godkännande för försäljning. Generellt var rapporterna vanligare efter IV-administrering. I vissa fall har symtomen återkommit vid förnyad behandling, vilket tyder på ett orsakssamband. Filgrastim ska avbrytas permanent hos patienter som drabbas av en svår allergisk reaktion.

Pulmonella biverkningar

I kliniska studier och efter godkännande för försäljning har pulmonella biverkningar inkluderande interstitiell lungsjukdom, lungödem och lunginfiltration i några fall rapporterats resultera i andningssvikt eller andnödssyndrom (ARDS) som kan vara fatalt (se avsnitt 4.4).

Splenomegali och mjältruftur

Fall av splenomegali och mjältruftur har rapporterats efter administrering av filgrastim. Några fall av mjältruftur hade dödlig utgång (se avsnitt 4.4).

Kapillärläckagesyndrom

Fall av kapillärläckagesyndrom har rapporterats vid användning av granulocytolonistimulerande faktor. Dessa fall har normalt drabbat patienter med avancerade tumörsjukdomar, sepsis, patienter som behandlas med flera kemoterapipreparat eller som genomgår aferes (se avsnitt 4.4).

Kutan vaskulit

Kutan vaskulit rapporterats hos patienter som behandlas med filgrastim. Mekanismen bakom vaskulit hos patienter som får filgrastim är okänd. Under långtidsanvändning har kutan vaskulit rapporterats hos 2 % av patienterna med svår kronisk neutropeni.

Leukocytos

Leukocytos (LPK > 50 x 10⁹/l) observerades hos 41 % av donatorerna och övergående trombocytopeni (trombocytal < 100 x 10⁹/l) efter filgrastim och leukaferes observerades hos 35 % av donatorerna (se avsnitt 4.4).

Sweets syndrom

Fall av Sweets syndrom (akut febril neutrofil dermatos) har rapporterats hos patienter som behandlats med filgrastim.

Pseudogikt (broskförkalkning pyrofosfat)

Pseudogikt (broskförkalkning pyrofosfat) har rapporterats hos cancerpatienter som behandlats med filgrastim.

GvHD

Det har förekommit rapporter om GvHD och dödsfall hos patienter som fått G-CSF efter allogen benmärgstransplantation (se avsnitt 4.4 och 5.1).

d. Pediatrik population

Data från kliniska studier av pediatrika patienter visar att säkerhet och effekt för filgrastim är likartade hos vuxna och barn som fick cytotoxisk kemoterapi och tyder på att det inte finns några åldersrelaterade skillnader i filgrastims farmakokinetik. Den enda konsekvent rapporterade biverkningen var muskuloskeletal smärta, vilket inte skiljer sig från erfarenheten från den vuxna populationen.

Det finns inte tillräckligt med data för att vidare utvärdera användning av filgrastim hos pediatrika patienter.

e. Andra särskilda populationer

Geriatrisk användning

Inga generella skillnader i säkerhet eller effektivitet observerades mellan patienter över 65 år jämfört med yngre vuxna (> 18 år) patienter som fick cytotoxisk kemoterapi och klinisk erfarenhet har inte identifierat skillnader i svar mellan äldre och yngre vuxna patienter. Det finns inte tillräckliga data för att bedöma användning av filgrastim hos geriatriska patienter för andra godkända filgrastimindikationer.

Pediatrika patienter med svår kronisk neutropeni

Fall av minskad bentäthet och osteoporos har rapporterats hos pediatrika patienter med svår kronisk neutropeni som får kronisk behandling med filgrastim.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Effekterna av överdosering av filgrastim har inte fastställts. Vid utsättning av filgrastimbehandling minskar normalt antalet cirkulerande neutrofiler med 50 % inom 1–2 dagar och återgår till normala nivåer inom 1–7 dagar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunstimulerande medel, kolonistimulerande faktorer, ATC-kod: L03AA02

Filgrastim HEXAL tillhör gruppen ”biosimilars”. Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

Human G-CSF är ett glykoprotein som reglerar produktionen och frisättningen av funktionella neutrofiler från benmärgen. Filgrastim HEXAL innehåller r-metHuG-CSF (filgrastim) som ger en markant ökning av antalet neutrofiler i perifert blod inom 24 timmar, med en mindre ökning av antalet

monocyter. Hos en del patienter med svår kronisk neutropeni kan filgrastim även inducera en mindre ökning av antalet cirkulerande eosinofiler och basofiler i förhållande till utgångsvärdet. En del av dessa patienter kan uppvisa eosinofili eller basofili redan före behandling. Ökningen av neutrofilantalet är dosberoende vid rekommenderade doser. Neutrofiler som produceras som svar på behandling med filgrastim uppvisar normal eller ökad funktion, vilket visats genom tester på kemotaxi och fagocytos. Vid avslutad filgrastimbehandling minskar antalet cirkulerande neutrofiler med 50 % inom 1–2 dagar och återgår till normala nivåer inom 1–7 dagar.

Användning av filgrastim hos patienter som genomgår cytotoxisk kemoterapi leder till signifikant minskad incidens, svårighetsgrad och duration av neutropeni och febril neutropeni. Behandling med filgrastim minskar signifikant durationen av febril neutropeni, användningen av antibiotika och inläggning på sjukhus efter induktion av kemoterapi för akut myelogen leukemi eller myeloablativ terapi följt av benmärgstransplantation. Incidensen av feber och dokumenterade infektioner minskade inte med någon av dessa behandlingar. Durationen av feber minskade inte hos patienter som genomgick myeloablativ terapi följt av benmärgstransplantation.

Användning av filgrastim, antingen ensamt eller efter kemoterapi, mobiliserar hematopoetiska stamceller till det perifera blodet. Dessa autologa PBSC kan skördas och infunderas efter cytotoxisk terapi i högdos, antingen i stället för eller som tillägg till benmärgstransplantation. Infusion av PBSC påskyndar den hematopoetiska återhämtningen och minskar risken för blödningskomplikationer och behovet av trombocyttransfusioner.

Hos mottagare av allogena PBSC som mobiliserats med filgrastim skedde den hematologiska återhämtningen signifikant snabbare, vilket ledde till en signifikant minskning av tiden till normalisering av trombocytantalet utan behandlingsstöd jämfört med allogen benmärgstransplantation.

En retrospektiv europeisk studie som utvärderade användningen av G-CSF efter allogen benmärgstransplantation hos patienter med akut leukemi visade på ökad risk för GvHD, behandlingsrelaterad mortalitet och mortalitet vid administrering av G-CSF. I en separat retrospektiv internationell studie på patienter med akut och kronisk myelogen leukemi observerades ingen effekt på risken för GvHD, behandlingsrelaterad mortalitet och mortalitet. En metaanalys av studier på allogena transplantationer, omfattande resultat från nio prospektiva randomiserade prövningar, åtta retrospektiva studier och en fallkontrollerad studie, påvisades ingen effekt på riskerna för akut GvHD, kronisk GvHD eller tidig behandlingsrelaterad mortalitet.

Relativ risk (95 % KI) för GvHD och behandlingsrelaterad mortalitet efter behandling med G-CSF efter benmärgstransplantation					
Publikation	Studieperiod	N	Akut GvHD av grad II–IV	Kronisk GvHD	Behandlingsrelaterad mortalitet
Metaanalys (2003)	1986–2001 ^a	1 198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Europeisk retrospektiv 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)
Internationell retrospektiv 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 omfattar studier med benmärgstransplantation under denna period. Vissa studier använde GM-CSF

^b Analysen omfattar patienter som fick benmärgstransplantation under denna period

Användning av filgrastim för mobilisering av PBSC hos friska donatorer före allogen PBSC-transplantation

Hos majoriteten av friska donatorer som fick en dos på 1 ME/kg/dag (10 µg/kg/dag) subkutant i 4–5 dagar i följd kunde man skörda $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺-celler/kg av mottagarens kroppsvikt efter två leukafeser.

Användning av filgrastim hos patienter, barn eller vuxna, med svår kronisk neutropeni (svår medfödd, cyklisk och idiopatisk neutropeni) inducerar en kvarstående ökning av antalet neutrofiler i perifert blod och en reduktion av antalet infektioner och relaterade händelser.

Användning av filgrastim hos patienter med HIV-infektion upprätthåller normalt neutrofilantal, vilket möjliggör planerad dosering av antivirala och/eller myelosuppressiva läkemedel. Det finns inga belägg för att HIV-infekterade patienter som behandlas med filgrastim uppvisar ökad HIV-replikation.

Liksom andra hematopoetiska tillväxtfaktorer, har G-CSF visat stimulerande egenskaper *in vitro* på humana endotelceller.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Randomiserade, dubbelblinda, crossover-studier med engångs- och flergångsdoser på 204 friska frivilliga visade att den farmakokinetiska profilen för Filgrastim HEXAL var jämförbar med den för referensprodukten efter subkutan och intravenös administration.

Absorption

En subkutan engångsdos på 0,5 ME/kg (5 µg/kg) gav maximala serumkoncentrationer efter ett t_{max} på $4,5 \pm 0,9$ timmar (genomsnitt \pm SD).

Distribution

Distributionsvolymen i blod är ca 150 ml/kg. Efter subkutan administrering av rekommenderade doser bibehålls serumkoncentrationer över 10 ng/ml i 8–16 timmar. Det finns ett positivt linjärt samband mellan dosen och serumkoncentrationen av filgrastim, vare sig det administrerats intravenöst eller subkutant.

Eliminering

Median elimineringshalveringstid ($t_{1/2}$) för filgrastim efter subkutana engångsdoser var mellan 2,7 timmar (1,0 ME/kg, 10 µg/kg) och 5,7 timmar (0,25 ME/kg, 2,5 µg/kg) och förlängdes till 8,5 respektive 14 timmar efter 7 dagars dosering.

Kontinuerlig infusion med filgrastim över en period på upp till 28 dagar till patienter under tillfrisknande från autolog benmärgstransplantation gav inga belägg för läkemedelsackumulation och jämförbara elimineringshalveringstider.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Filgrastim har studerats i studier av allmäntoxicitet med upp till 1 års varaktighet, vilka visade förändringar som kunde hänföras till den förväntade farmakologiska effekten, inklusive ökat antal leukocyter, myeloid hyperplasi i benmärg, extramedullär granulopoies och förstörd mjälte. Samtliga av dessa förändringar gick tillbaka efter utsatt behandling.

Effekterna av filgrastim på den prenatala utvecklingen har studerats på råttor och kaniner. Intravenös (80 µg/kg/dag) administrering av filgrastim till kaniner under organbildningsperioden var toxisk för modern och ökade antalet spontana aborter och postimplantationsförluster samt minskade genomsnittligt antal levande ungar i kullarna och fostervikten.

Baserat på rapporterade data för en annan filgrastimprodukt som liknar referensfilgrastimprodukten observerades jämförbara fynd plus ökat antal fostermissbildningar vid 100 µg/kg/dag, en maternellt toxisk dos som motsvarar en systemisk exponering på cirka 50–90 gånger de exponeringar som observerats hos patienter som behandlats med den kliniska dosen 5 µg/kg/dag. Den observerade biverkningsnivån för embryofetal toxicitet i denna studie var 10 µg/kg/dag, vilket motsvarar en

systemisk exponering på cirka 3–5 gånger de exponeringar som observerades hos patienter som behandlades med den kliniska dosen.

Hos dräktiga råttor observerades ingen maternell eller fetal toxicitet vid doser upp till 575 µg/kg/dag. Avkomman till råttor som administrerats filgrastim under den perinatale perioden och digivningsperioden uppvisade fördröjning i extern differentiering och tillväxthämning (≥ 20 µg/kg/dag) samt en något minskad överlevnadsfrekvens (100 µg/kg/dag).

Filgrastim hade ingen observerad effekt på fertiliteten hos han- eller honrättor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Glutaminsyra
Sorbitol (E420)
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Filgrastim HEXAL får inte spädas med natriumkloridlösning.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6. Utspädd filgrastim kan adsorberas på glas- och plastmaterial, om det inte späds i glukoslösning 50 mg/ml (5 %) (se avsnitt 6.6).

6.3 Hållbarhet

36 månader.

Efter spädning: Den utspädda infusionslösningen har visat kemisk och fysikalisk stabilitet i 24 timmar vid 2–8 °C. Ur mikrobiologisk synpunkt bör den utspädda lösningen användas omedelbart. Om den utspädda lösningen inte används omedelbart, är förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar, och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2–8 °C, såvida inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2–8 °C).

Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Inom hållbarhetstiden och för ambulatorisk användning kan patienten ta ut produkten ur kylskåpet och förvara den i rumstemperatur (inte över 25 °C) under en enstaka period i upp till 72 timmar. Vid slutet av denna period ska produkten inte sättas tillbaka i kylskåp utan skall kasseras.

Förvaringsanvisningar efter spädning av läkemedlet finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förfylld spruta (glas av typ I) med injektionsnål (rostfritt stål), med eller utan nålskydd, innehållande 0,5 ml lösning.

Förpackningsstorlekar på 1, 3, 5 eller 10 förfyllda sprutor.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Lösningen ska inspekteras visuellt före användning. Endast klara lösningar utan partiklar ska användas.

Oavsiktlig exponering för frystemperaturer påverkar inte stabiliteten hos filgrastim negativt.

Filgrastim HEXAL innehåller inget konserveringsmedel. Beroende på den möjliga risken för mikrobiell kontaminering är Filgrastim HEXAL sprutor endast avsedda för engångsbruk.

Spädning före administrering (valfritt)

Vid behov kan Filgrastim HEXAL spädas i glukoslösning 50 mg/ml (5 %).

Lösningen ska aldrig spädas till en slutkoncentration som är lägre än 0,2 ME/ml (2 µg/ml).

För patienter som behandlas med filgrastim som späts till koncentrationer < 1,5 ME/ml (15 µg/ml), bör humant serumalbumin (HSA) tillsättas till en slutkoncentration på 2 mg/ml.

Exempel: Vid en slutlig volym på 20 ml då totaldosen av filgrastim är lägre än 30 ME (300 µg) bör man tillsätta 0,2 ml humant serumalbumin av en lösning på 200 mg/ml (20 %) i enlighet med Ph. Eur.

Om spädning sker i glukoslösning 50 mg/ml (5 %) är filgrastim kompatibelt med glas och flera olika plaster, däribland polyvinylklorid, polyolefin (sampolymer av polypropen och polyeten) och polypropen.

Användning av förfylld spruta med nålskydd

Nålens säkerhetsskydd täcker nålen efter injektion för att förhindra nålstickskada. Detta påverkar inte normal hantering av sprutan. Tryck in kolven långsamt och jämnt tills hela dosen har injicerats och kolven inte kan tryckas in ytterligare. Samtidigt som trycket på kolven bibehålls, avlägsnas sprutan från patienten. Nålens säkerhetsskydd täcker nålen när kolven släpps.

Användning av förfylld spruta utan nålskydd

Administrera dosen på brukligt sätt.

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Filgrastim HEXAL 30 ME/0,5 ml injektionsvätska eller infusionsvätska, lösning, i förfylld spruta

EU/1/08/496/001
EU/1/08/496/002
EU/1/08/496/003
EU/1/08/496/004
EU/1/08/496/009
EU/1/08/496/010
EU/1/08/496/011
EU/1/08/496/012

Filgrastim HEXAL 48 ME/0,5 ml injektionsvätska eller infusionsvätska, lösning, i förfylld spruta

EU/1/08/496/005
EU/1/08/496/006
EU/1/08/496/007
EU/1/08/496/008
EU/1/08/496/013
EU/1/08/496/014
EU/1/08/496/015
EU/1/08/496/016

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 6 februari 2009

Datum för den senaste förnyelsen: 13 november 2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

<{MM/ÅÅÅÅ}>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Österrike

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Österrike

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG – FÖRFYLLED SPRUTA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Filgrastim HEXAL 30 ME/0,5 ml injektionsvätska eller infusionsvätska, lösning, i förfylld spruta

Filgrastim

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En förfylld spruta innehåller 30 miljoner enheter (ekvivalent med 300 mikrogram) filgrastim i 0,5 ml (60 ME/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: glutaminsyra, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor och sorbitol (E420). Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska eller infusionsvätska, lösning, i förfylld spruta.

1 förfylld spruta utan nålskydd

3 förfyllda sprutor utan nålskydd

5 förfyllda sprutor utan nålskydd

10 förfyllda sprutor utan nålskydd

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk. Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan eller intravenös användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Används inom 24 timmar efter spädning.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp (2–8 °C).
Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/496/009
EU/1/08/496/010
EU/1/08/496/011
EU/1/08/496/012

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Filgrastim HEXAL 30 ME/0,5 ml

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG – FÖRFYLLED SPRUTA

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Filgrastim HEXAL 48 ME/0,5 ml injektionsvätska eller infusionsvätska, lösning, i förfylld spruta

Filgrastim

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En förfylld spruta innehåller 48 miljoner enheter (ekvivalent med 480 mikrogram) filgrastim i 0,5 ml (96 ME/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: glutaminsyra, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor och sorbitol (E420). Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska eller infusionsvätska, lösning, i förfylld spruta.

1 förfylld spruta utan nålskydd
3 förfyllda sprutor utan nålskydd
5 förfyllda sprutor utan nålskydd
10 förfyllda sprutor utan nålskydd

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk. Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan eller intravenös användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP
Används inom 24 timmar efter spädning.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp (2–8 °C).
Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/496/013
EU/1/08/496/014
EU/1/08/496/015
EU/1/08/496/016

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Filgrastim HEXAL 48 ME/0,5 ml

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG – FÖRFYLLED SPRUTA MED NÅLSKYDD

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Filgrastim HEXAL 30 ME/0,5 ml injektionsvätska eller infusionsvätska, lösning, i förfylld spruta

Filgrastim

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En förfylld spruta innehåller 30 miljoner enheter (ekvivalent med 300 mikrogram) filgrastim i 0,5 ml (60 ME/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: glutaminsyra, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor och sorbitol (E420). Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska eller infusionsvätska, lösning, i förfylld spruta.

1 förfylld spruta med nålskydd
3 förfyllda sprutor med nålskydd
5 förfyllda sprutor med nålskydd
10 förfyllda sprutor med nålskydd

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk. Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan eller intravenös användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP
Används inom 24 timmar efter spädning.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp (2–8 °C).
Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/496/001
EU/1/08/496/002
EU/1/08/496/003
EU/1/08/496/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Filgrastim HEXAL 30 ME/0,5 ml

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG – FÖRFYLLED SPRUTA MED NÅLSKYDD

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Filgrastim HEXAL 48 ME/0,5 ml injektionsvätska eller infusionsvätska, lösning, i förfylld spruta

Filgrastim

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En förfylld spruta innehåller 48 miljoner enheter (ekvivalent med 480 mikrogram) filgrastim i 0,5 ml (96 ME/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: glutaminsyra, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor och sorbitol (E420). Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska eller infusionsvätska, lösning, i förfylld spruta.

1 förfylld spruta med nålskydd
3 förfyllda sprutor med nålskydd
5 förfyllda sprutor med nålskydd
10 förfyllda sprutor med nålskydd

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk. Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan eller intravenös användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP
Används inom 24 timmar efter spädning.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp (2–8 °C).
Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/496/005
EU/1/08/496/006
EU/1/08/496/007
EU/1/08/496/008

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Filgrastim HEXAL 48 ME/0,5 ml

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
FÖRFYLLED SPRUTA / FÖRFYLLED SPRUTA MED NÅLSKYDD

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Filgrastim HEXAL 30 ME/0,5 ml injektionsvätska eller infusionsvätska

Filgrastim
s.c./i.v.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
FÖRFYLLED SPRUTA / FÖRFYLLED SPRUTA MED NÅLSKYDD

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Filgrastim HEXAL 48 ME/0,5 ml injektionsvätska eller infusionsvätska

Filgrastim
s.c./i.v.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Filgrastim HEXAL 30 ME/0,5 ml injektionsvätska eller infusionsvätska, lösning, i förfylld spruta

Filgrastim HEXAL 48 ME/0,5 ml injektionsvätska eller infusionsvätska, lösning, i förfylld spruta

Filgrastim

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande

1. Vad Filgrastim HEXAL är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Filgrastim HEXAL
3. Hur du använder Filgrastim HEXAL
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Filgrastim HEXAL ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Filgrastim HEXAL är och vad det används för

Filgrastim HEXAL är en tillväxtfaktor för vita blodkroppar (granulocytkolonistimulerande faktor) och tillhör en grupp av proteiner som kallas cytokiner. Tillväxtfaktorer är proteiner som produceras naturligt i kroppen men de kan också tillverkas med bioteknik för att användas i läkemedel. Filgrastim HEXAL verkar genom att stimulera benmärgen så att den bildar fler vita blodkroppar.

En minskning av antalet vita blodkroppar (neutropeni) kan uppträda av olika orsaker och försvagar kroppens förmåga att bekämpa infektioner. Filgrastim HEXAL stimulerar benmärgen att snabbt producera nya vita blodkroppar.

Filgrastim HEXAL kan användas:

- för att öka antalet vita blodkroppar efter behandling med kemoterapi i syfte att förhindra infektioner,
- för att öka antalet vita blodkroppar efter en benmärgstransplantation i syfte att förhindra infektioner,
- före högdos kemoterapi för att få benmärgen att producera fler stamceller som kan samlas in och återföras till dig efter behandlingen. Dessa kan tas från dig eller från en donator. Stamcellerna går sedan tillbaka till benmärgen och producerar blodkroppar,
- för att öka antalet vita blodkroppar om du har svår kronisk neutropeni i syfte att förhindra infektioner,
- hos patienter med avancerad HIV-infektion i syfte att minska risken för infektioner.

2. Vad du behöver veta innan du använder Filgrastim HEXAL

Använd inte Filgrastim HEXAL

- om du är allergisk mot filgrastim eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Filgrastim HEXAL.

Informera din läkare innan du påbörjar behandling **om du har:**

- osteoporos (benskörhet)
- sicklecellanemi eftersom Filgrastim HEXAL kan orsaka sicklecellkris.

Informera omedelbart din läkare under behandling med Filgrastim HEXAL om du:

- får ont i övre vänstra delen av buken (buksmärta), smärta under vänster revbensbåge eller i vänster skulderbladsspets [detta kan vara symtom på förstörd mjälte (splenomegali) eller möjligen brusten mjälte]
- märker onormala blödningar eller blåmärken [detta kan vara symtom på minskat antal blodplättar (trombocytopeni), vilket försämrar blodets förmåga att koagulera]
- får plötsliga tecken på allergi som exempelvis utslag, klåda eller nässelutslag på huden, svullnad av ansikte, läppar, tunga eller andra delar av kroppen, andfåddhet, väsande andning eller svårighet att andas, eftersom detta kan vara tecken på en svår allergisk reaktion (överkänslighet).
- får svullnad i ansiktet eller fotlederna, blod i urinen eller brunfärgad urin eller om du märker att du kissar mindre än vanligt (glomerulonefrit).

Inflammation i aortan (det stora blodkärl som transporterar blod från hjärtat och ut i kroppen) har rapporterats med frekvensen ”sällsynt” hos cancerpatienter och friska donatorer. Symtomen kan innefatta feber, buksmärta, sjukdomskänsla, ryggsmärta och ökade inflammatoriska markörer. Tala om för din läkare om du upplever dessa symtom.

Minskat svar på filgrastim

Om du upplever att du inte längre svarar på filgrastimbehandlingen eller ditt behandlingssvar minskar kommer läkaren att undersöka orsakerna till detta, bl.a. huruvida du har utvecklat antikroppar som neutraliserar filgrastims verkan.

Läkaren kan vilja övervaka dig noga, se avsnitt 4 i bipacksedeln.

Om du är en patient med svår kronisk neutropeni kan du löpa risk att utveckla blodcancer (leukemi, myelodysplastiskt syndrom [MSD]). Du bör prata med läkaren om din risk att utveckla blodcancer och vilka tester som bör göras. Om du utvecklar eller löper risk att utveckla blodcancer, ska du inte använda Filgrastim HEXAL om inte läkaren säger åt dig att göra det.

Om du är stamcellsdonator måste du vara mellan 16 och 60 år.

Var särskilt försiktig med andra produkter som stimulerar vita blodkroppar

Filgrastim HEXAL tillhör en grupp läkemedel som stimulerar produktionen av vita blodkroppar. Sjukvårdspersonalen bör alltid anteckna exakt vilken produkt du använder.

Andra läkemedel och Filgrastim HEXAL

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Graviditet och amning

Filgrastim HEXAL har inte testats på gravida eller ammande kvinnor.

Filgrastim HEXAL rekommenderas inte under graviditet.

Det är viktigt att du talar om för din läkare om du:

- är gravid eller ammar
- tror att du kan vara gravid
- planerar att skaffa barn.

Informera läkaren om du blir gravid under behandlingen med Filgrastim HEXAL.

Om läkaren inte ger dig andra anvisningar måste du sluta amma om du använder Filgrastim HEXAL.

Körförmåga och användning av maskiner

Filgrastim HEXAL kan ha en mindre påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Det här läkemedlet kan orsaka yrsel. Det är klokt att vänta och se hur du mår efter att du har tagit Filgrastim HEXAL och innan du framför fordon eller använder maskiner.

Filgrastim HEXAL innehåller sorbitol

Filgrastim HEXAL innehåller sorbitol (E420).

Sorbitol är en källa till fruktos. Om du (eller ditt barn) har arvet för fruktosintolerans, en sällsynt, ärftlig sjukdom, ska du (eller ditt barn) inte använda detta läkemedel. Patienter med arvet för fruktosintolerans kan inte bryta ner fruktos, vilket kan orsaka allvarliga biverkningar.

Kontakta läkare innan du använder detta läkemedel om du (eller ditt barn) har arvet för fruktosintolerans, eller om ditt barn inte längre kan äta söt mat eller dryck utan att må illa, kräks eller känner obehag så som uppblåsthet, magkramper eller diarré.

3. Hur du använder Filgrastim HEXAL

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur ges Filgrastim HEXAL och hur mycket ska jag ta?

Filgrastim HEXAL ges vanligen som en daglig injektion i vävnaden alldeles under huden (så kallad subkutan injektion). Det kan också ges som en långsam injektion i venen (så kallad intravenös infusion). Den vanliga dosen varierar beroende på din sjukdom och vikt. Läkaren kommer att tala om hur mycket Filgrastim HEXAL du ska ta.

Patienter som genomgår benmärgstransplantation efter kemoterapi:

Du får normalt din första dos Filgrastim HEXAL minst 24 timmar efter kemoterapi och minst 24 timmar efter att du har genomgått benmärgstransplantation.

Du, eller personer som sköter om dig, kan få utbildning i hur man ger en subkutan injektion så att du kan fortsätta med din behandling hemma. Du ska dock inte försöka göra detta om du inte först har fått ordentlig utbildning av vårdpersonal.

Hur länge behöver jag ta Filgrastim HEXAL?

Du behöver ta Filgrastim HEXAL tills antalet vita blodkroppar är normalt. Blodprover kommer att tas regelbundet för att kontrollera antalet vita blodkroppar i kroppen. Läkaren kommer att tala om hur länge du behöver ta Filgrastim HEXAL.

Användning för barn

Filgrastim HEXAL används för att behandla barn som får kemoterapi eller som har mycket lågt antal vita blodkroppar (neutropeni). Dosen för barn som får kemoterapi är densamma som för vuxna.

Om du använt för stor mängd av Filgrastim HEXAL

Öka inte den dos läkaren har gett dig. Om du tror att du har injicerat mer Filgrastim HEXAL än du borde, kontakta läkare så snart som möjligt.

Om du har glömt att använda Filgrastim HEXAL

Om du har missat en injektion eller injicerat för lite ska du kontakta din läkare så snart som möjligt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Berätta omedelbart för din läkare under behandling:

- om du får en allergisk reaktion med kraftlöshet, blodtrycksfall, andningssvårigheter, svullnad i ansiktet (anafylaxi), hudutslag, kliande utslag (urtikaria), svullnad i ansiktet, läppar, mun, tunga eller hals (angioödem) eller andfåddhet (dyspné).
- om du drabbas av hosta, feber och andningssvårigheter (dyspné), eftersom detta kan vara tecken på akut andnödssyndrom (ARDS).
- om du får ont i övre vänstra delen av buken (buksmärta), smärta under vänster revbensbåge eller i skulderbladsspetsen, eftersom det kan bero på problem med mjälten [förstoring av mjälten (splenomegali) eller brusten mjälte].
- om du behandlas för svår kronisk neutropeni och har blod i urinen (hematuri). Läkaren kan testa urinen regelbundet om du får denna biverkning eller om protein påvisas i urinen (proteinuri).
- om du får någon eller några av följande biverkningar:
 - svullnader eller vätskeansamlingar, vilket kan vara förknippat med att urinering sker mer sällan än vanligt, andningssvårigheter, svullen buk och känsla av övermättad samt allmän trötthetskänsla. Dessa symtom utvecklas ofta snabbt.
Dessa symtom kan vara tecken på ett tillstånd som kallas ”kapillärläckagesyndrom” och som gör att blod läcker från små blodkärl ut i kroppen. Detta tillstånd måste behandlas omedelbart.
- om du får några av följande symtom:
 - feber eller frossa eller känner dig mycket kall, hög hjärtfrekvens, förvirring eller desorientering, andfåddhet, extrem smärta eller obehag och klibbig eller svettig hud.
De här kan vara symtom på ett tillstånd som kallas ”sepsis” (kallas även ”blodförgiftning”), en allvarlig infektion med inflammatorisk respons i hela kroppen som kan vara livshotande och som måste behandlas omedelbart.
- om du får njurskada (glomerulonefrit). Njurskada har setts hos patienter som får filgrastim. Kontakta omedelbart läkare om du får svullnad i ansiktet eller fotlederna, blod i urinen eller brunfärgad urin eller om du märker att du kissar mindre än vanligt.

En vanlig biverkning vid användning av filgrastim är smärta i muskler eller skelett (muskuloskeletal smärta), som kan lindras med vanliga smärtstillande läkemedel (analgetika). Hos patienter som genomgår stamcells- eller benmärgstransplantation kan transplantat-mot-värdsjukdom (GvHD) förekomma – detta är en reaktion hos donatorcellerna mot patienten som mottar transplantatet; tecken och symtom är utslag på handflatorna och fotsulorna och sår i munnen, tarmen, levern, huden eller ögonen, lungorna, vagina och leder. En biverkning som är mycket vanlig hos friska stamcellsdonatorer är ökat antal vita blodkroppar (leukocytos) och minskat antal trombocyter, vilket försämrar blodets förmåga att koagulera (trombocytopeni), din läkare kommer att kontrollera detta.

Mycket vanliga biverkningar (ses hos fler än 1 av 10 personer)

- minskat antal blodplättar, vilket minskar blodets förmåga att koagulera (trombocytopeni)
- litet antal röda blodkroppar (anemi)

- huvudvärk
- diarré
- kräkning
- illamående
- onormalt håravfall eller håruttunning (alopeci)
- trötthet (utmattning)
- ömhet och svullnad i slemhinnan i matsmältningskanalen som går från munnen till anus (slemhinneinflammation)
- feber (pyrexia)

Vanliga biverkningar (ses hos upp till 1 av 10 personer)

- inflammation i lungan (bronkit)
- övre luftvägsinfektion
- urinvägsinfektion
- minskad aptit
- insomningsproblem (insomnia)
- yrsel
- nedsatt känslighet, särskilt i huden (hypestesi)
- stickningar eller domningar i händer eller fötter (parestesi)
- lågt blodtryck (hypotoni)
- högt blodtryck (hypertoni)
- hosta
- blodig upphostning (hemoptys)
- smärta i munnen och halsen (orofaryngeal smärta)
- näsblod (epistaxis)
- förstoppning
- smärta i munnen
- förstorad lever (hepatomegali)
- utslag
- hudrodnad (erytem)
- muskelspasm
- smärta vid urinering (dysuri)
- bröstsmärta
- smärta
- allmän svaghetskänsla (asteni)
- allmän sjukdomskänsla
- svullna händer och fötter (perifert ödem)
- ökning av vissa enzymer i blodet
- förändringar i blodets kemiska sammansättning
- transfusionsreaktion

Mindre vanliga biverkningar (ses hos upp till 1 av 100 personer)

- ökat antal vita blodkroppar (leukocytos)
- allergisk reaktion (överkänslighet)
- avstötning av transplanterad benmärg (transplantat mot värdsjukdom)
- höga nivåer av urinsyra i blodet, vilket kan orsaka gikt (hyperurikemi) (förhöjd halt av urinsyra i blodet)
- leverskada på grund av blockering av de små venerna i levern (venocklusiv sjukdom)
- lungor som inte fungerar som de ska vilket leder till andfåddhet (andningssvikt)
- svullnad och/eller vätska i lungorna (lungödem)
- lunginflammation (interstitiell lungsjukdom)
- avvikelser på lungröntgen (lunginfiltration)
- blödning i lungan (lungblödning)
- minskat syreupptag i lungan (hypoxi)

- ojämnt hudutslag (läkemedelsutslag)
- sjukdom som gör skelettet mindre tätt, så att det blir svagare, skörare och bryts lättare (osteoporos)
- reaktion vid injektionsstället

Sällsynta biverkningar (ses hos upp till 1 av 1 000 personer):

- svår smärta i skelettet, bröstet, tarmarna eller lederna (sicklecellkris)
- plötslig livshotande allergisk reaktion (anafylaktisk reaktion)
- smärta och svullnad i lederna som liknar gikt (pseudogikt)
- förändringar i hur kroppen reglerar vätska vilket kan leda till svullnad (vätskevolymrubbing)
- inflammation i blodkärlen i huden (kutan vaskulit)
- plommonfärgade, upphöjda, smärtsamma sår på armar och ben och ibland i ansiktet och på halsen med feber (Sweets syndrom)
- förvärrad reumatoid artrit
- ovanliga förändringar i urinen
- minskad bentäthet
- inflammation i aortan (det stora blodkärl som transporterar blod från hjärtat och ut i kroppen), se avsnitt 2.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Filgrastim HEXAL ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och på sprutans etikett efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2–8 °C).

Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt. Oavsiktlig nedfrysning skadar inte Filgrastim HEXAL.

Sprutan kan tas ut ur kylskåpet och lämnas i rumstemperatur under en enstaka period av maximalt 72 timmar (dock inte över 25 °C). Vid slutet av denna period ska produkten inte sättas tillbaka i kylskåp utan skall kasseras.

Använd inte detta läkemedel om du upptäcker missfärgning, grumlighet eller partiklar, vätskan ska vara klar och färglös till svagt gulaktig.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är filgrastim.
Filgrastim HEXAL 30 ME/0,5 ml injektionsvätska eller infusionsvätska, lösning, i förfylld spruta: En förfylld spruta innehåller 30 ME filgrastim i 0,5 ml motsvarande 60 ME/ml.

- Filgrastim HEXAL 48 ME/0,5 ml injektionsvätska eller infusionsvätska, lösning, i förfylld spruta: En förfylld spruta innehåller 48 ME filgrastim i 0,5 ml motsvarande 96 ME/ml.
- Övriga innehållsämnen är glutaminsyra, sorbitol (E420), polysorbit 80 och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Filgrastim HEXAL är en klar, färglös till svagt gulaktig lösning för injektion eller infusion, i förfylld spruta.

Filgrastim HEXAL finns tillgängligt i förpackningar innehållande 1, 3, 5 eller 10 förfyllda sprutor med injektionsnål och med eller utan nålskydd.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Tyskland

Tillverkare

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Österrike

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA) webbplats: <http://www.ema.europa.eu>.

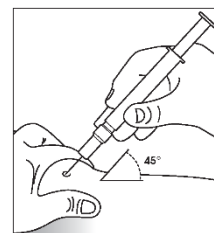
Instruktioner för hur du ger dig själv en injektion

Detta avsnitt innehåller information om hur du ger dig själv en injektion av Filgrastim HEXAL. **Det är viktigt att du inte försöker ge dig själv en injektion om du inte har fått specialutbildning av din läkare eller sköterska.** Filgrastim HEXAL tillhandahålls med eller utan nålskydd och din läkare eller sköterska kommer att visa hur du använder det. Om du är osäker på hur du ger injektionen eller om du har några frågor, be din läkare eller sköterska om hjälp.

1. Tvätta händerna.
2. Ta ut en spruta från förpackningen och ta av skyddet från injektionsnålen. Sprutorna har graderingsringar för att det vid behov ska gå att använda en del av innehållet. Varje graderingsring motsvarar volymen 0,1 ml. Om endast en del av innehållet ska användas, avlägsna den önskade volymen före injektionen.
3. Tvätta huden på injektionsstället med en sprittork.
4. Skapa ett hudveck genom att nypa ihop huden mellan tummen och pekfingeret.
5. Stick in nålen i hudvecket med en snabb, bestämd rörelse. Injicera Filgrastim HEXAL-lösningen så som läkaren har visat dig. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

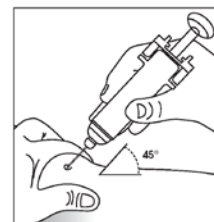
Förfylld spruta utan nålskydd

6. Medan du hela tiden nyper ihop huden trycker du sakta och jämnt in kolven.
7. När du har injicerat vätskan, drar du ut nålen och släpper huden.
8. Lägg den använda sprutan i avfallsbehållaren. Använd varje spruta till endast en injektion.



Förfylld spruta med nålskydd

6. Samtidigt som du hela tiden nyper ihop huden, trycker du sakta och jämnt in kolven tills du har injicerat hela dosen och kolven inte kan tryckas in ytterligare. Släpp inte trycket på kolven!
7. När vätskan har injicerats drar du ut nålen samtidigt som du håller kvar trycket på kolven och därefter släpper du huden.
8. Släpp kolven. Nålens säkerhetsskydd glider snabbt fram och täcker nålen.
9. Kasta överblivet läkemedel och använt material. Använd varje spruta till endast en injektion.



Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Lösningen ska inspekteras visuellt före användning. Endast klara lösningar utan partiklar ska användas. Oavsiktlig exponering för frystemperaturer påverkar inte stabiliteten hos Filgrastim HEXAL negativt.

Filgrastim HEXAL innehåller inget konserveringsmedel: Beroende på den möjliga risken för mikrobiell kontaminering är Filgrastim HEXAL sprutor endast avsedda för engångsbruk.

Spädning före administrering (valfritt)

Vid behov kan Filgrastim HEXAL spädas i glukoslösning 50 mg/ml (5 %). Filgrastim HEXAL får inte spädas med natriumkloridlösningar.

Lösningen ska aldrig spädas till en slutkoncentration som är lägre än 0,2 ME/ml (2 µg/ml).

För patienter som behandlas med filgrastim som späts till koncentrationer < 1,5 ME/ml (15 µg/ml), bör humant serumalbumin (HSA) tillsättas till en slutkoncentration på 2 mg/ml.

Exempel: Vid en slutlig volym på 20 ml då totaldosen av filgrastim är lägre än 30 ME (300 µg) bör man tillsätta 0,2 ml humant serumalbumin av en lösning på 200 mg/ml (20 %) i enlighet med Ph. Eur.

Om spädning sker i glukoslösning 50 mg/ml (5 %) är filgrastim kompatibelt med glas och flera olika plaster, däribland polyvinylklorid, polyolefin (sampolymer av polypropen och polyeten) och polypropen.

Efter spädning: Den utspädda infusionslösningen har visat kemisk och fysikalisk stabilitet i 24 timmar vid 2–8 °C. Ur mikrobiologisk synpunkt bör den utspädda lösningen användas omedelbart. Om den utspädda lösningen inte används omedelbart, är förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar, och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2–8 °C, såvida inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Användning av förfylld spruta med nålskydd

Nålens säkerhetsskydd täcker nålen efter injektion för att förhindra nålstickskada. Detta påverkar inte normal hantering av sprutan. Tryck in kolven långsamt och jämnt tills hela dosen har injicerats och

kolven inte kan tryckas in ytterligare. Samtidigt som trycket på kolven bibehålls, avlägsnas sprutan från patienten. Nålens säkerhetskydd täcker nålen när kolven släpps.

Användning av förfylld spruta utan nålskydd

Administrera dosen på brukligt sätt.

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.