

BILAG I
PRODUKTRESUME

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Filgrastim ratiopharm 30 mio. IE/0,5 ml injektions- og 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- og infusionsvæske, opløsning.

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

Hjælpestof: 1 ml opløsning indeholder 50 mg sorbitol.
En liste over alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektions- og infusionsvæske, opløsning

Klar, farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Filgrastim ratiopharm 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.

Filgrastim ratiopharm 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 Filgrastim ratiopharm indiceret for at øge neutrofilallet og reducere forekomst og varighed af hændelser relateret til infektionen.

Filgrastim ratiopharm 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 indgivelsesmåde

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 forsøg 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 præmaturt, 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 neutrofil-tallet atter ligger inden for normalområdet. Der bør gives leukaferese, mens det absolutte neutrofil-tal 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 allogen 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 neutrofil-tallet 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 neutrofil-tal. 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 neutrofil-tal mellem $1,5 \times 10^9/l$ og $10 \times 10^9/l$. Hurtigere dosisøgning kan overvejes hos patienter med svære infektioner. I kliniske forsøg opnåede 97 % af respondenterne fuldstændigt respons ved doser på 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 neutrofil-tallet atter er normalt og kan fastholdes på dette niveau ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). I kliniske forsøg 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 neutrofil-tal

Efter reversering af neutropeni fastlægges den mindste effektive dosis, der kan opretholde et normalt neutrofil-tal. 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 neutrofil-tal på $> 2,0 \times 10^9/l$. I kliniske forsøg 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 forsøg med filgrastim indgik et mindre antal ældre patienter, men der foreligger ingen studier specielt med denne gruppe, hvorfor der ikke kan gives specifikke dosisbefalinger.

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-forsøgsprogrammet, 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 forsøg med børn tyder på, at filgrastim udviser samme sikkerhed og effekt hos voksne og børn, der får cytotoxisk kemoterapi.

Dosisrekommendationerne 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.

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

Granulocytokolonistimulerende 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 effekt efter administration til patienter med myelodysplastisk syndrom eller kronisk myeloid leukæmi er ikke fastlagt. 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 effekt hos patienter med sekundær AML, bør der udvises forsigtighed ved administration af filgrastim.

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

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.

Særlige forsigtighedsregler hos cancerpatienter

Leukocytose

Der er observeret leukocytal 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 ($3 \mu\text{g/kg/døgn}$). Der er ikke rapporteret bivirkninger, der direkte kunne tilskrives denne grad af leukocytose. Leukocytallet bør dog kontrolleres regelmæssigt under filgrastimterapi på grund af den potentielle risiko, der er forbundet med svær leukocytose. Hvis leukocytallet 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 leukocytallet 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 trombocytal 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 myeloablativ 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 laboratorieundersøgelser 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 mindsthøst ($2,0 \times 10^6$ CD34⁺-celler/kg) eller acceleration af trombocytregeneration 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 undersøgelser udført i andre laboratorier, fortolkes med forsigtighed.

Statistiske analyser af forholdet mellem antallet af reinfunderede CD34⁺-celler og hastigheden af trombocytøgningen 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 effekt 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 leukocytallet 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 undersøgelse, 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 undersøgelser

Trombocytital 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, d.v.s. trombocytital vedvarende $< 100.000/\text{mm}^3$.

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 trombocytital samt evaluering af knoglemarvsmorfologi og karyotype.

I kliniske forsøg 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 rutineundersøgelse. 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 knoglemarvsundersøgelser 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 effekt hos nyfødte og patienter med autoimmun neutropeni er ikke fastlagt.

Særlige forsigtighedsregler hos patienter med hiv-infektion

Hæmatologiske undersøgelser

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 letale, 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

Filgrastim ratiopharm indeholder sorbitol og bør ikke anvendes til patienter med arvelig fruktoseintolerans.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Filgrastims sikkerhed og effekt, når det gives på samme dag som myelosuppressiv cytotoxisk kemoterapi, er ikke endeligt fastlagt. 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 forsøg.

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 Graviditet og amning

Der foreligger ikke tilstrækkelige 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, med mindre det er klart nødvendigt.

Det vides ikke, om filgrastim udskilles i modermælk. Det er ikke undersøgt hos dyr, om filgrastim udskilles i mælken. Ved beslutning om at fortsætte/indstille amningen eller fortsætte/indstille behandling med filgrastim skal der tages højde for barnets fordele ved amningen og moderens fordele ved filgrastimbehandlingen.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

I en række kliniske forsøg blev 541 cancerpatienter og 188 raske forsøgspersoner eksponeret for Filgrastim ratiopharm. Sikkerhedsprofilen for Filgrastim ratiopharm i disse kliniske forsøg svarede til profilen for det referenceprodukt, der blev anvendt i forsøgene.

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

Bivirkningerne opdeles efter hyppighed som følger:

Meget almindelige:	$\geq 1/10$
Almindelige:	$\geq 1/100, < 1/10$
Ikke almindelig:	$\geq 1/1.000, < 1/100$
Sjældne:	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
Meget sjældne:	$< 1/10.000$
Ikke kendt:	Kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data

Inden for hver angivet hyppighed angives bivirkningerne i forhold til, hvor alvorlige de er, med de alvorligste først.

Hos cancerpatienter

I kliniske forsøg 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 forsøg 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, brystmerter, almen svækkelse, ondt i halsen, forstoppelse og uspecificerede smerter.

Reversible, dosisafhængige og sædvanligvis lette til moderate forhøjelser af lactatdehydrogenase (LDH), 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 allogene 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 stress 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. Filgrastimbehandling 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	Hypighed	Bivirkninger
<i>Metabolisme og ernæring</i>	Meget almindelige	Forhøjet basisk fosfatase, forhøjet LDH, forhøjet urinsyre
<i>Nervesystemet</i>	Almindelige	Hovedpine
<i>Vaskulære sygdomme</i>	Sjældne	Vaskulære sygdomme
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>	Almindelige	Hoste, ondt i halsen
	Meget sjældne	Lungeinfiltrater
<i>Mave-tarmkanalen</i>	Meget almindelige	Kvalme/opkastning
	Almindelige	Obstipation, anoreksi, diarré, mukositis
<i>Lever og galdeveje</i>	Meget almindelige	Forhøjet GGT
<i>Hud og subkutane væv</i>	Almindelige	Alopeci, hududslæt
	Meget sjældne	Sweets syndrom, kutan vaskulit
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>	Meget almindelige	Brystsmerter, muskuloskeletale smerter
	Meget sjældne	Forværring af reumatoid artrit
<i>Nyrer og urinveje</i>	Meget sjældne	Urinvejsproblemer
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>	Almindelige	Træthed, almen svækkelse
	Ikke almindelige	Uspecificerede smerter
	Meget sjældne	Allergisk reaktion

Ved mobilisering af perifere blodstamceller hos raske donorer

De hyppigst rapporterede bivirkninger var lette til moderate forbigående smerter i skeletmuskulaturen. Leukocytose (leukocytal > 50 x 10⁹/l) observeredes hos 41 % af donorer, og forbigående trombocytopeni (trombocytal < 100 x 10⁹/l) efter filgrastim og leukaferese observeredes hos 35 % af donorerne.

Forbigående, mindre stigninger i basisk fosfatase, LDH, 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 forsøg 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 miltraktur 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
<i>Blod og lymfesystem</i>	Meget almindelige	Leukocytose, trombocytopeni
	Ikke almindelige	Lidelser i milten
<i>Metabolisme og ernæring</i>	Almindelige	Forhøjet basisk fosfatase, forhøjet LDH
	Ikke almindelige	Forhøjet ALAT, hyperurikæmi
<i>Nervesystemet</i>	Meget almindelige	Hovedpine
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>	Meget almindelige	Muskuloskeletale smerter
	Ikke almindelige	Forværring af reumatoid artrit
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>	Ikke almindelige	Alvorlig allergisk reaktion

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
<i>Blod og lymfesystem</i>	Meget almindelige	Anæmi, splenomegali
	Almindelige	Trombocytopeni
	Ikke almindelige	Lidelser i milten
<i>Metabolisme og ernæring</i>	Meget almindelige	Fald i blodglukose, forhøjet basisk fosfatase, forhøjet LDH, hyperurikæmi
<i>Nervesystemet</i>	Almindelige	Hovedpine
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>	Meget almindelige	Epistaxis
<i>Mave-tarmkanalen</i>	Almindelige	Diarré
<i>Lever og galdeveje</i>	Almindelige	Hepatomegali
<i>Hud og subkutane væv</i>	Almindelige	Alopeci, kutan vaskulit, smerter ved injektionsstedet, udslæt
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>	Meget almindelige	Muskuloskeletale smerter
	Almindelige	Osteoporose
<i>Nyrer og urinveje</i>	Ikke almindelige	Hæmaturi, proteinuri

Patienter med hiv-infektion

I kliniske forsøg 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 hændelser 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
<i>Blod og lymfesystem</i>	Almindelige	Lidelser i milten
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>	Meget almindelige	Muskuloskeletale smerter

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

Terapeutisk klassifikation Kolonistimulerende faktorer, ATC-kode: L03AA02

Humant G-CSF er et glycoprotein, der regulerer dannelse og frigivelse af funktionelle neutrofile granulocytter fra knoglemarven. Filgrastim ratiopharm 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 hospitalets indlæggelse 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 trombocyttransfusion.

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 forsøg, 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)

^aAnalysen omfatter studier med knoglemarvstransplantationer i denne periode; i nogle studier blev GM-CSF (granulocyklostimulerende faktor) anvendt.
^bAnalysen 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 subkutan 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 absolute 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.

Filgrastim ratiopharms sikkerhed og effekt er undersøgt i randomiserede, kontrollerede fase III-forsøg hos patienter med brystcancer, lungecancer og non-Hodgkin-lymfom. Der sås ingen relevante forskelle mellem Filgrastim ratiopharm og referenceproduktet, hvad angår varighed af svær neutropeni og incidens af febril neutropeni.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Randomiserede, enkeltblinde, crossover-forsøg med enkeltdosis, der omfattede 196 raske forsøgspersoner, viste, at Filgrastim ratiopharms 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 Filgrastim ratiopharm og referenceproduktet sammenlignelige efter en enkelt og gentagne subkutane doser.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De ikke-kliniske data viser ingen særlige farer for mennesker på basis af traditionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, genotoksicitet og lokal tolerans.

Prækliniske data fra konventionelle studier af gentagen dosistoksicitet viste de forventede farmakologiske virkninger inklusive forhøjet leukocytal, 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. Dyreforsøg 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 Uforligeligheder

Filgrastim ratiopharm 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

2 år.

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)

Vedrørende opbevaringsbetingelser for det fortyndede lægemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Fylde injektionssprøjte af type I-glas med fastmonteret kanyle af rustfrit stål.

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

Det er ikke alle pakningsstørrelser, som er markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Filgrastim ratiopharm 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 tilføjes humant serumalbumin (HSA) til en slutkoncentration på 2 mg/ml.

Eksempel: Ved et slutvolumen til injektion på 20 ml bør totaldoser af filgrastim på mindre end 30 mio. IE (300 µg) gives efter tilsætning af 0,2 ml 20 mg/ml (20 %) human serumalbuminopløsning.

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

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

Utløst opbevaring ved temperaturer under frysepunktet skader ikke Filgrastim ratiopharms stabilitet.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald herfra bør bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
D-89079 Ulm
Tyskland
info@ratiopharm.de

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/449/001
EU/1/08/449/002
EU/1/08/449/003
EU/1/08/449/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 15. september 2008

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.eu.int/>

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Filgrastim ratiopharm 48 mio.IE/0,8 ml injektions- og 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- og infusionsvæske, opløsning.

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

Hjælpestof: 1 ml opløsning indeholder 50 mg sorbitol.
En liste over alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektions- og infusionsvæske, opløsning

Klar, farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Filgrastim ratiopharm 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.

Filgrastim ratiopharm 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 Filgrastim ratiopharm indiceret for at øge neutrofilallet og reducere forekomst og varighed af hændelser relateret til infektionen.

Filgrastim ratiopharm 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 indgivelsesmåde

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 forsøg 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 præmaturt, 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 neutrofil-tallet atter ligger inden for normalområdet. Der bør gives leukaferese, mens det absolutte neutrofil-tal 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 allogen 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 neutrofil-tallet 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 neutrofil-tal. 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 neutrofil-tal mellem $1,5 \times 10^9/l$ og $10 \times 10^9/l$. Hurtigere dosisøgning kan overvejes hos patienter med svære infektioner. I kliniske forsøg opnåede 97 % af respondenterne fuldstændigt respons ved doser på 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 neutrofil-tallet atter er normalt og kan fastholdes på dette niveau ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). I kliniske forsøg 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 neutrofil-tal

Efter reversering af neutropeni fastlægges den mindste effektive dosis, der kan opretholde et normalt neutrofil-tal. 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 neutrofil-tal på $> 2,0 \times 10^9/l$. I kliniske forsøg 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 forsøg med filgrastim indgik et mindre antal ældre patienter, men der foreligger ingen studier specielt med denne gruppe, hvorfor der ikke kan gives specifikke dosisbefalinger.

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-forsøgsprogrammet, 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 forsøg med børn tyder på, at filgrastim udviser samme sikkerhed og effekt hos voksne og børn, der får cytotoxisk kemoterapi.

Dosisrekommendationerne 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.

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

Granulocytokolonistimulerende 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 effekt efter administration til patienter med myelodysplastisk syndrom eller kronisk myeloid leukæmi er ikke fastlagt. 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 effekt hos patienter med sekundær AML, bør der udvises forsigtighed ved administration af filgrastim.

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

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.

Særlige forsigtighedsregler hos cancerpatienter

Leukocytose

Der er observeret leukocytal 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 ($3 \mu\text{g/kg/døgn}$). Der er ikke rapporteret bivirkninger, der direkte kunne tilskrives denne grad af leukocytose. Leukocytallet bør dog kontrolleres regelmæssigt under filgrastimterapi på grund af den potentielle risiko, der er forbundet med svær leukocytose. Hvis leukocytallet 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 leukocytallet 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 trombocytal 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 myeloablativ 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 neutrofilallet. 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 laboratorieundersøgelser 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 trombocytregeneration 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 undersøgelser udført i andre laboratorier, fortolkes med forsigtighed.

Statistiske analyser af forholdet mellem antallet af reinfunderede CD34⁺-celler og hastigheden af trombocytøgningen 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 laboratiemæssige kriterier for stamcelledonation. Opmærksomheden bør især rettes mod hæmatologi og infektionssygdomme.

Filgrastims sikkerhed og effekt 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 leukocytallet 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 undersøgelse, 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 undersøgelser

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, d.v.s. trombocytal vedvarende $< 100.000/\text{mm}^3$.

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 forsøg 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 rutineundersøgelse. 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 knoglemarvsundersøgelser 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 effekt hos nyfødte og patienter med autoimmun neutropeni er ikke fastlagt.

Særlige forsigtighedsregler hos patienter med hiv-infektion

Hæmatologiske undersøgelser

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 letale, 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.

Hjælpemidler

Filgrastim ratiopharm indeholder sorbitol og bør ikke anvendes til patienter med arvelig fruktoseintolerans.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Filgrastims sikkerhed og effekt, når det gives på samme dag som myelosuppressiv cytotoxisk kemoterapi, er ikke endeligt fastlagt. 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 forsøg.

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 Graviditet og amning

Der foreligger ikke tilstrækkelige 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, med mindre det er klart nødvendigt.

Det vides ikke, om filgrastim udskilles i modermælk. Det er ikke undersøgt hos dyr, om filgrastim udskilles i mælken. Ved beslutning om at fortsætte/indstille amningen eller fortsætte/indstille behandling med filgrastim skal der tages højde for barnets fordele ved amningen og moderens fordele ved filgrastimbehandlingen.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

I en række kliniske forsøg blev 541 cancerpatienter og 188 raske forsøgspersoner eksponeret for Filgrastim ratiopharm. Sikkerhedsprofilen for Filgrastim ratiopharm i disse kliniske forsøg svarede til profilen for det referenceprodukt, der blev anvendt i forsøgene.

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

Bivirkningerne opdeles efter hyppighed som følger:

Meget almindelige:	$\geq 1/10$
Almindelige:	$\geq 1/100, < 1/10$
Ikke almindelig:	$\geq 1/1.000, < 1/100$
Sjældne:	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
Meget sjældne:	$< 1/10.000$
Ikke kendt:	Kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data

Inden for hver angivet hyppighed angives bivirkningerne i forhold til, hvor alvorlige de er, med de alvorligste først.

Hos cancerpatienter

I kliniske forsøg 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 forsøg 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, brystmerter, almen svækkelse, ondt i halsen, forstoppelse og uspecificerede smerter.

Reversible, dosisafhængige og sædvanligvis lette til moderate forhøjelser af lactatdehydrogenase (LDH), 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 allogene 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 stress 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. Filgrastimbehandling 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	Hypighed	Bivirkninger
<i>Metabolisme og ernæring</i>	Meget almindelige	Forhøjet basisk fosfatase, forhøjet LDH, forhøjet urinsyre
<i>Nervesystemet</i>	Almindelige	Hovedpine
<i>Vaskulære sygdomme</i>	Sjældne	Vaskulære sygdomme
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>	Almindelige	Hoste, ondt i halsen
	Meget sjældne	Lungeinfiltrater
<i>Mave-tarmkanalen</i>	Meget almindelige	Kvalme/opkastning
	Almindelige	Obstipation, anoreksi, diarré, mukositis
<i>Lever og galdeveje</i>	Meget almindelige	Forhøjet GGT
<i>Hud og subkutane væv</i>	Almindelige	Alopeci, hududslæt
	Meget sjældne	Sweets syndrom, kutan vaskulit
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>	Meget almindelige	Brystsmerter, muskuloskeletale smerter
	Meget sjældne	Forværring af reumatoid artrit
<i>Nyrer og urinveje</i>	Meget sjældne	Urinvejsproblemer
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>	Almindelige	Træthed, almen svækkelse
	Ikke almindelige	Uspecificerede smerter
	Meget sjældne	Allergisk reaktion

Ved mobilisering af perifere blodstamceller hos raske donorer

De hyppigst rapporterede bivirkninger var lette til moderate forbigående smerter i skeletmuskulaturen. Leukocytose (leukocytal > 50 x 10⁹/l) observeredes hos 41 % af donorer, og forbigående trombocytopeni (trombocytal < 100 x 10⁹/l) efter filgrastim og leukaferese observeredes hos 35 % af donorerne.

Forbigående, mindre stigninger i basisk fosfatase, LDH, 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 forsøg 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 miltraktur 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	Hypighed	Bivirkninger
<i>Blod og lymfesystem</i>	Meget almindelige	Leukocytose, trombocytopeni
	Ikke almindelige	Lidelser i milten
<i>Metabolisme og ernæring</i>	Almindelige	Forhøjet basisk fosfatase, forhøjet LDH
	Ikke almindelige	Forhøjet ALAT, hyperurikæmi
<i>Nervesystemet</i>	Meget almindelige	Hovedpine
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>	Meget almindelige	Muskuloskeletale smerter
	Ikke almindelige	Forværring af reumatoid artrit
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>	Ikke almindelige	Alvorlig allergisk reaktion

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	Hypighed	Bivirkninger
<i>Blod og lymfesystem</i>	Meget almindelige	Anæmi, splenomegali
	Almindelige	Trombocytopeni
	Ikke almindelige	Lidelser i milten
<i>Metabolisme og ernæring</i>	Meget almindelige	Fald i blodglukose, forhøjet basisk fosfatase, forhøjet LDH, hyperurikæmi
<i>Nervesystemet</i>	Almindelige	Hovedpine
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>	Meget almindelige	Epistaxis
<i>Mave-tarmkanalen</i>	Almindelige	Diarré
<i>Lever og galdeveje</i>	Almindelige	Hepatomegali
<i>Hud og subkutane væv</i>	Almindelige	Alopeci, kutan vaskulit, smerter ved injektionsstedet, udslæt
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>	Meget almindelige	Muskuloskeletale smerter
	Almindelige	Osteoporose
<i>Nyrer og urinveje</i>	Ikke almindelige	Hæmaturi, proteinuri

Patienter med hiv-infektion

I kliniske forsøg 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
<i>Blod og lymfesystem</i>	Almindelige	Lidelser i milten
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>	Meget almindelige	Muskuloskeletale smerter

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

Terapeutisk klassifikation Kolonistimulerende faktorer, ATC-kode: L03AA02

Humant G-CSF er et glycoprotein, der regulerer dannelse og frigivelse af funktionelle neutrofile granulocytter fra knoglemarven. Filgrastim ratiopharm 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 hospitalets indlæggelse 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 trombocyttransfusion.

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 forsøg, 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	1198	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	1789	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	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^aAnalysen omfatter studier med knoglemarvstransplantationer i denne periode; i nogle studier blev GM-CSF (granulocykologonistimulerende faktor) anvendt.
^bAnalysen 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 leukafeser. Raske donorer får en dosis på 10 µg/kg/døgn, som administreres subkutan 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 absolute 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.

Filgrastim ratiopharms sikkerhed og effekt er undersøgt i randomiserede, kontrollerede fase III-forsøg hos patienter med brystcancer, lungecancer og non-Hodgkin-lymfom. Der sås ingen relevante forskelle mellem Filgrastim ratiopharm og referenceproduktet, hvad angår varighed af svær neutropeni og incidens af febril neutropeni.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Randomiserede, enkeltblinde, crossover-forsøg med enkeltdosis, der omfattede 196 raske forsøgspersoner, viste, at Filgrastim ratiopharms 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 Filgrastim ratiopharm og referenceproduktet sammenlignelige efter en enkelt og gentagne subkutane doser.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De ikke-kliniske data viser ingen særlige farer for mennesker på basis af traditionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, genotoksicitet og lokal tolerans.

Prækliniske data fra konventionelle studier af gentagen dosistoksicitet viste de forventede farmakologiske virkninger inklusive forhøjet leukocytal, 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. Dyreforsøg 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 Hjælpemidler

Eddikesyre
Natriumhydroxid)
Sorbitol (E420)
Polysorbat 80
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Filgrastim ratiopharm 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

2 år.

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)

Vedrørende opbevaringsbetingelser for det fortyndede lægemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Fylde injektionssprøjte af type I-glas med fastmonteret kanyle af rustfrit stål.

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

Det er ikke alle pakningsstørrelser, som er markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Filgrastim ratiopharm 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 tilføjes humant serumalbumin (HSA) til en slutkoncentration på 2 mg/ml.

Eksempel: Ved et slutvolumen til injektion på 20 ml bør totaldoser af filgrastim på mindre end 30 mio. IE (300 µg) gives efter tilsætning af 0,2 ml 20 mg/ml (20 %) human serumalbuminopløsning.

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

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

Utløst opbevaring ved temperaturer under frysepunktet skader ikke Filgrastim ratiopharms stabilitet.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald herfra bør bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
D-89079 Ulm
Tyskland
info@ratiopharm.de

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/449/005
EU/1/08/449/006
EU/1/08/449/007
EU/1/08/449/008

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 15. september 2008

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.eu.int/>

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Lægemidlet er ikke læmpede autoriseret til salg

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
Lithuania

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

Merckle Biotec GmbH
Dornierstraße 10
DE-89079 Ulm
Germany

B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER PÅLAGT INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN VEDRØRENDE UDLEVERING OG BRUG**

Lægemidlet må kun udleveres efter begrænset recept (jf. bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2).

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL EN SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

Ikke relevant.

- **ANDRE BETINGELSER**

Pharmacovigilance-systemet

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at pharmacovigilance-systemet, som er beskrevet i markedsføringstilladelsen (version 1.3, Modul 1.8.1) er på plads og fungerer, før og mens produktet markedsføres.

Risikostyringsprogram (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen er forpligtet til at foretage de undersøgelser og supplerende pharmacovigilance-aktiviteter, som er beskrevet i pharmacovigilance-planen (ifølge aftalen i risikostyringsprogrammets (RMP) version 1.3, Modul 1.8.2 i markedsføringsansøgningen), og enhver efterfølgende opdatering af RMP, som er godkendt af CHMP.

I overensstemmelse med CHMP-retningslinjerne for risikostyringsprogrammer for lægemidler til human brug skal en opdateret RMP fremsendes samtidig med den efterfølgende periodiske sikkerhedsopdateringsrapport (PSUR).

Desuden skal en opdateret RMP fremsendes

- når der modtages ny information, der kan have indflydelse på den gældende sikkerhedsspecifikation, pharmacovigilance-plan eller på risikominimeringsaktiviteter
- senest 60 dage efter en vigtig milepæl er nået (pharmacovigilance eller risikominimering)
- på anmodning fra det Europæiske Lægemiddelagentur

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Yderkarton

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Filgrastim ratiopharm 30 mio. IE/0,5 ml injektions- og 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 INDHOLDSMÆNGDE

Injektions- og infusionsvæske, opløsning

1 fyldt injektionssprøjte med 0,5 ml

5 fyldte injektionssprøjter med 0,5 ml

10 fyldte injektionssprøjter med 0,5 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Læs indlægssedlen før brug.

Subkutan anvendelse og intravenøs anvendelse.

Kun til engangsbrug.

Anvendes på følgende måde:

Æske til den ordinerede dosis

6. 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 UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
D-89079 Ulm
Tyskland
info@ratiopharm.de

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/449/001 1 fyldt injektionssprøjte
EU/1/08/449/002 5 fyldte injektionssprøjter
EU/1/08/449/004 10 fyldte injektionssprøjter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Filgrastim ratiopharm 30 mio. IE/ 0,5 ml

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Yderkarton

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Filgrastim ratiopharm 48 mio. IE/0,8 ml injektions- og 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 INDHOLDSMÆNGDE

Injektions- og infusionsvæske, opløsning

1 fyldt injektionssprøjte med 0,8 ml

5 fyldte injektionssprøjter med 0,8 ml

10 fyldte injektionssprøjter med 0,8 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Læs indlægssedlen før brug.

Subkutan anvendelse og intravenøs anvendelse.

Kun til engangsbrug.

Anvendes på følgende måde:

Æske til den ordinerede dosis

6. 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 UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
D-89079 Ulm
Tyskland
info@ratiopharm.de

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/449/005 1 fyldt injektionssprøjte
EU/1/08/449/006 5 fyldte injektionssprøjter
EU/1/08/449/008 10 fyldte injektionssprøjter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Filgrastim ratiopharm 48 mio. IE/0,8 ml

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Ydre etiket til multipakning med gennemsigtig folie – med tekst i "blå boks"

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Filgrastim ratiopharm 30 mio. IE/0,5 ml injektions- og 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 INDHOLDSMÆNGDE

Injektions- og infusionsvæske, opløsning

10 fyldte injektionssprøjter med 0,5 ml

Multipakke bestående af 2 pakker med 5 fyldte injektionssprøjter hver.

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Læs indlægssedlen før brug.

Subkutan anvendelse og intravenøs anvendelse.

Kun til engangsbrug.

Anvendes på følgende måde:

Æske til den ordinerede dosis

6. 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 UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
D-89079 Ulm
Tyskland
info@ratiopharm.de

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/449/003 2 x 5 fyldte injektionssprøjter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Ydre etiket til multipakning med gennemsigtig folie – med tekst i "blå boks"

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Filgrastim ratiopharm 48 mio. IE/0,8 ml injektions- og 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

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

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE

Injektions- og infusionsvæske, opløsning

10 fyldte injektionssprøjter med 0,8 ml

Multipakke bestående af 2 pakker med 5 fyldte injektionssprøjter hver.

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Læs indlægssedlen før brug.

Subkutan anvendelse og intravenøs anvendelse.
Kun til engangsbrug.

Anvendes på følgende måde:
Æske til den ordinerede dosis

6. 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
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
D-89079 Ulm
Tyskland
info@ratiopharm.de

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/449/007 2 x 5 fyldte injektionssprøjter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Multipakning Yderkarton – uden tekst i "blå boks"

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Filgrastim ratiopharm 30 mio. IE/0,5 ml injektions- og 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 INDHOLDSMÆNGDE

Injektions- og infusionsvæske, opløsning

5 fyldte injektionssprøjter med 0,5 ml

Del af multipakke bestående af 2 pakker med 5 fyldte injektionssprøjter hver.

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Læs indlægssedlen før brug.

Subkutan anvendelse og intravenøs anvendelse.

Kun til engangsbrug.

Anvendes på følgende måde:

Æske til den ordinerede dosis

6. 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 UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
D-89079 Ulm
Tyskland
info@ratiopharm.de

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/449/003 2 x 5 fyldte injektionssprøjter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Filgrastim ratiopharm 30 mio. IE/ 0,5 ml

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Multipakning Yderkarton – uden tekst i "blå boks"

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Filgrastim ratiopharm 48 mio. IE/0,8 ml injektions- og 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 INDHOLDSMÆNGDE

Injektions- og infusionsvæske, opløsning

5 fyldte injektionssprøjter med 0,8 ml

Del af multipakke bestående af 2 pakker med 5 fyldte injektionssprøjter hver.

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Læs indlægssedlen før brug.

Subkutan anvendelse og intravenøs anvendelse.
Kun til engangsbrug.

Anvendes på følgende måde:
Æske til den ordinerede dosis

6. 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 UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
D-89079 Ulm
Tyskland
info@ratiopharm.de

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/449/007 2 x 5 fyldte injektionssprøjter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Filgrastim ratiopharm 48 mio. IE/0,8 ml

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

Fyldt injektionsprøjte

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG INDGIVELSESVej(E)

Filgrastim ratiopharm 30 mio. IE/0,5 ml injektions- og infusionsvæske, opløsning

Filgrastim

SC

IV

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,5 ml

6. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

Fyldt injektionsprøjte

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG INDGIVELSESVej(E)

Filgrastim ratiopharm 48 mio. IE/0,8 ml injektions- og infusionsvæske, opløsning

Filgrastim

SC

IV

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,8 ml

6. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

B. INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Filgrastim ratiopharm 30 mio. IE/0,5 ml injektions- og infusionsvæske, opløsning
Filgrastim ratiopharm 48 mio. IE/0,8 ml injektions- og infusionsvæske, opløsning
Filgrastim

Læs denne indlægsseddel grundigt inden De begynder at bruge medicinen.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Filgrastim ratiopharm til Dem personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at bruge Filgrastim ratiopharm
3. Sådan skal De bruge Filgrastim ratiopharm
4. Bivirkninger
5. Opbevaring⁶. Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Virkning Filgrastim ratiopharm 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 (granulocyt-kolonistimulerende 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 Filgrastim ratiopharm til Dem for at hjælpe Deres krop med at producere flere hvide blodceller. Lægen kan forklare Dem nærmere om, hvorfor De får Filgrastim ratiopharm. Filgrastim ratiopharm kan bruges ved følgende lidelser:

- Kemoterapi
- Knoglemarvstransplantation,
- Almen sløvhed grundet lav mængde af hvide blodlegemer (kronisk neutropeni),
- Neutropeni hos patienter med hiv-infektion,
- Til at øge dannelsen af stamceller i blodet (mobilisering af perifere blodstamceller).

2. DET SKAL DE VIDE, FØR DE BEGYNDER AT BRUGE FILGRASTIM RATIOPHARM

Brug ikke Filgrastim ratiopharm

- Hvis De er overfølsom (allergisk) over for filgrastim eller et af de øvrige indholdsstoffer.

Vær ekstra forsigtig med at bruge Filgrastim ratiopharm

- Hvis De får hoste, feber og vejrtrækningsbesvær. Det kan skyldes en lungelidelse (se pkt. 4 bivirkninger).
- Hvis De har seglcellesygdom, eller
- Hvis De får ondt øverst til venstre i maven eller under skulderbladet. Det kan skyldes en lidelse i milten (se pkt. 4 bivirkninger).

Under behandlingen med Filgrastim ratiopharm 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

Fortæl det altid til lægen, hvis De bruger anden medicin eller har brugt det fornylig. Det gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Graviditet og amning

Spørg Deres læge eller apoteket til råds, før De bruger nogen form for medicin.

Filgrastim ratiopharm er ikke undersøgt hos gravide kvinder. Det er vigtigt, at De fortæller det til lægen, hvis De er gravid, tror at De kunne være gravid eller forsøger at blive det. I så fald vil lægen måske beslutte, at De ikke skal have medicinen.

Det vides ikke, om filgrastim udskilles i modermælk. 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.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Filgrastim ratiopharm

Denne medicin indeholder sorbitol (en sukkerart). Hvis Deres læge har oplyst Dem om, at De ikke kan tåle visse sukkerarter, bør De kontakte lægen, før De tager dette lægemiddel.

3. SÅDAN SKAL DE BRUGE FILGRASTIM RATIOPHARM

Tag altid Filgrastim ratiopharm nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Den sædvanlige dosis

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

Filgrastim ratiopharm 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. Behandlingen varer sædvanligvis ca. 14 dage. Ved nogle sygdomsformer kan der dog være behov for længere behandling af op til en måneds varighed.

Filgrastim ratiopharm 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 Filgrastim ratiopharm 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.

Filgrastim ratiopharm og alvorlig lav mængde af hvide blodlegemer (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.

Filgrastim ratiopharm og lav mængde af 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 Filgrastim ratiopharm for at opretholde et normalt antal hvide blodlegemer.

Filgrastim ratiopharm 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 Filgrastim ratiopharm varer i op til 2 uger og kan undtagelsesvis være 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 Filgrastim ratiopharm varer i 4-5 dage.

Indgivelsesmåde

Medicinen gives som indsprøjtning – enten som drop (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.

Hver fyldt injektionssprøjte må kun bruges en enkelt gang.

Hvis De har taget for meget Filgrastim ratiopharm

Kontakt lægen, skadestuen eller apoteket snarest muligt, hvis De har taget for meget Filgrastim ratiopharm.

Hvis De har glemt at tage Filgrastim ratiopharm

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

Hvis De holder op med at bruge Filgrastim ratiopharm

Tal med lægen, før De stopper behandlingen.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. BIVIRKNINGER

Filgrastim ratiopharm kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Følgende frekvenssystem er brugt ved vurderingen af bivirkningerne:

Meget almindelige:	flere end 1 ud af 10 patienter
Almindelige:	mellem 1 og 10 ud af 100 patienter
Ikke almindelige:	mellem 1 og 10 ud af 1.000 patienter
Sjældne:	mellem 1 og 10 ud af 10.000 patienter
Meget sjældne:	færre end 1 ud af 10.000 patienter)
Ikke kendt:	frekvensen kan ikke bestemmes ud fra af eksisterende data

Der er indberettet allergiske reaktioner på filgrastim, der omfatter hududslæt, hævede hudområder med kløe og anafylaksi (svækkelse, blodtryksfald, vejrtrækningsbesvær og hævelser i ansigtet). Stop omgående indsprøjtning af Filgrastim ratiopharm 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 **smerter øverst i venstre side af maven eller i venstre skulderparti**, da det kan skyldes, at der er noget galt med milten.

Det er også yderst vigtigt, at De kontakter lægen, hvis De tror, at De har fået en infektion. Infektioner kan vise sig på mange forskellige måder. Vær opmærksom på, om Deres temperatur er over 37,8 °C, eller De har andre tegn på infektion såsom udslæt, ondt i halsen, diarré, ørepine, vejrtrækningsbesvær eller smerter, når De trækker vejret, eller andre problemer såsom hoste, hiven efter vejret. Disse symptomer kan være tegn på alvorlige bivirkninger i lungerne såsom lungebetændelse og akut lungesvigt hos voksne (*adult respiratory distress syndrome*), hvilket kan føre til dødsfald. Kontakt omgående lægen, hvis De får feber eller et af disse symptomer, og tag direkte på hospitalet.

Hvis De har seglcellesygdom, skal De fortælle det til lægen, før De begynder at få Filgrastim ratiopharm. Nogle patienter med seglcellesygdom har fået seglcellekrise efter behandling med filgrastim.

Som en meget almindelige 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:

- fald i antallet af røde blodlegemer, som kan give bleghed og svaghed eller åndenød; fald i antallet af blodplader, som øger risikoen for blødning eller buler; øget antal hvide blodlegemer.
- afstødning af transplanteret knoglemarv (hyppighed ukendt)
- forhøjet niveau af visse lever- eller blodenzymmer, højt niveau af urinsyre, lavt blodsukker
- hovedpine
- midlertidigt lavt blodtrykt, forstyrrelser i blodkarrene (som kan give smerter, rødmen og hævelser i benene)
- næseblod, hoste, ondt i halsen
- hoste, feber og åndedrætsbesvær eller ophosten af blod (hyppighed ukendt)
- kvalme, opkastning, forstoppelse, diarré, appetitløshed, mucositis (smertefuld betændelse og sår dannelse i fordøjelseskanalens slimhinder)
- smerter eller problemer i forbindelse med vandladning (meget sjælden), blod i urinen, proteiner i urinen
- forstørret lever
- betændelse i blodkar, ofte med udslæt (meget sjælden); der kan opstå blommefarvede, smertefulde hævelser med læsioner på arme og ben (sometider også i ansigtet og på halsen) ledsaget af feber (Sweets syndrom, meget sjældent); hårtab; smerter ved injektionsstedet, udslæt
- ledsmerter, brystsmerter, forværring af reumatiske lidelser, calciumtab fra knoglerne, smerter og hævelse af led, som kan minde om urinsyre rigigt (hyppighed ukendt)
- træthed, generel svaghed, uspecifik smerte

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er genererende eller bliver værre eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Brug ikke Filgrastim ratiopharm, hvis opløsningen er uklar eller indeholder partikler.

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

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Filgrastim ratiopharm indeholder:

- Aktivt stof: filgrastim. Hver ml af opløsning til injektion eller infusion indeholder 60 millioner internationale enheder [mio. IE] (600 mikrogram) filgrastim
Filgrastim ratiopharm 30 mio. IE/0,5 ml: En fyldt injektionssprøjte indeholder 30 millioner internationale enheder [mio. IE] (300 mikrogram) filgrastim i 0,5 ml.
Filgrastim ratiopharm 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.
Nærmere oplysninger om indholdsstoffet sorbitol (en sukkerart) er angivet i afsnit 2 under "Vigtige oplysninger om visse af indholdsstofferne i Filgrastim ratiopharm"

Udseende og pakningsstørrelser

Filgrastim ratiopharm er en injektions- og infusionsvæske i en fyldt injektionssprøjte. Filgrastim ratiopharm er en klar og farveløs væske. Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 0,5 ml eller 0,8 ml opløsning.

Filgrastim ratiopharm 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

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
D-89079 Ulm
Tyskland
info@ratiopharm.de

Fremstiller

Merckle Biotec GmbH
Dornierstraße 10
D-89079 Ulm
Tyskland

Hvis De vil have yderligere oplysninger om Filgrastim ratiopharm, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant:

België/Belgique/Belgien

ratiopharm Belgium S.A.
Tél/Tel: +32 2 761 10 11

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm S.A. Luxembourg
Tél/Tel: +35 2 40 37 27

България

ratiopharm GmbH, Германия
Тел: +49 731 402 02

Magyarország

ratiopharm Hungária Kft.
Tel: +36 1 273 2730

Česká republika

ratiopharm CZ s.r.o.
Tel: +420 2 510 21 122

Malta

ratiopharm GmbH, Il Ġermanja
Tel: +49 731 402 02

Danmark

ratiopharm A/S
Tlf: +45 45 46 06 60

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 731 402 02

Eesti

ratiopharm Eesti büroo
Tel: +372 6838 006

Ελλάδα

ratiopharm GmbH, Γερμανία
Τηλ: +49 731 402 02

España

ratiopharm España, S.A.
Division ratiopharm direct
Tel: +34 91 567 29 70

France

Laboratoire ratiopharm S.A.
Tél: +33 1 42 07 97 04

Ireland

ratiopharm UK Ltd, United Kingdom
Tel: +44 239 238 6330

Ísland

ratiopharm GmbH, Þýskaland
Sími: +49 731 402 02

Italia

ratiopharm Italia s.r.l.
Division ratiopharm direct
Tel: +39 02 28 87 71

Κύπρος

ratiopharm GmbH, Γερμανία
Τηλ: +49 731 402 02

Latvija

ratiopharm Latvijas pārstāvniecība
Tel: +371 67499110

Lietuva

ratiopharm atstovas Lietuvoje
Tel: + 370 5 212 3295

Nederland

ratiopharm Nederland bv
Tel: +31 75 653 00 00

Norge

ratiopharm AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97 007

Polska

ratiopharm Polska Sp.z.o.o
Tel: +48 22 335 39 20

Portugal

ratiopharm, Comércio e Indústria de Produtos
farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 424 80 00

România

ratiopharm GmbH, Germania
Tel: +49 731 402 02

Slovenija

ratiopharm GmbH, Nemčija
Tel: +49 731 402 02

Slovenská republika

ratiopharm Slovensko s.r.o.
Tel: +421 2 57 200 300

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

ratiopharm AB
Tel: +46 42 37 0740

United Kingdom

ratiopharm UK Ltd
Tel: +44 239 238 6330

Denne indlægsseddel blev senest godkendt

De kan finde yderligere information om Filgrastim ratiopharm på Det Europæiske
Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

<-----

--

SÅDAN GIVER DE DEM SELV INDSPRØJTNINGER

Dette afsnit indeholder oplysninger om, hvordan De kan give Dem selv indsprøjtninger med Filgrastim ratiopharm. Det er vigtigt, at De ikke forsøger at tage en indsprøjtning selv, før De har fået den fornødne vejledning af en læge eller sygeplejerske. Det er ligeledes vigtigt, at De anbringer den brugte sprøjte i en særlig beholder til skarpe genstande. 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 Filgrastim ratiopharm

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

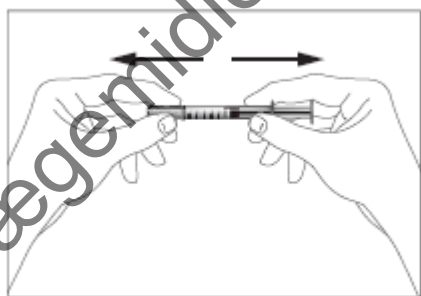
Sådan gør De Dem klar til at give Dem selv en subkutan injektion af Filgrastim ratiopharm

1. Forsøg at give indsprøjtningen på omtrent samme tidspunkt hver dag.
2. Tag medicinsprøjten med Filgrastim ratiopharm 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 Filgrastim ratiopharms 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 medicinsprøjte ligge i 30 minutter ved stuetemperatur eller holde den fyldte sprøjte forsigtigt i hånden i nogle få minutter. De må ikke opvarme Filgrastim ratiopharm 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 sprøjte med Filgrastim ratiopharm, spritservietter og beholderen til affald).

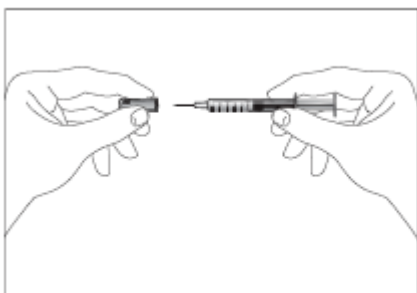
Sådan forbereder De indsprøjtningen af Filgrastim ratiopharm

Før injektion af Filgrastim ratiopharm skal De foretage følgende:

1. Hold i sprøjtecyklindere 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



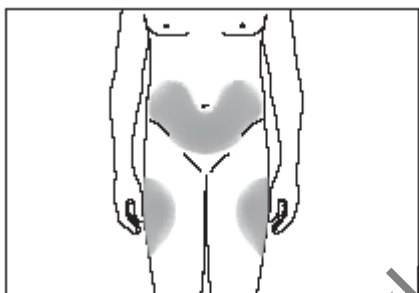
2

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

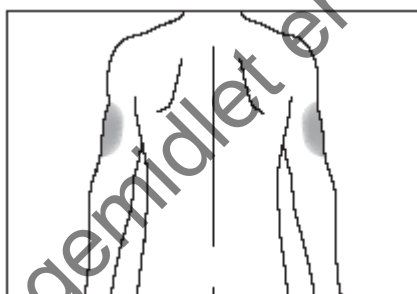
Hvor skal indsprøjtningen gives?

De mest velegnede steder til indsprøjtningen er:

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



3



4

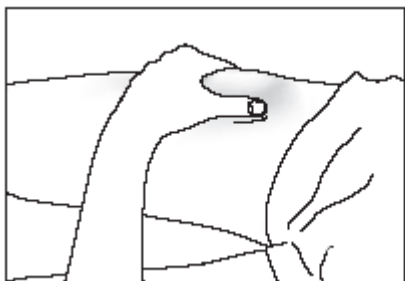
Hvis indsprøjtningen gives af en anden, kan den også gives bag på armene (se figur 4).

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

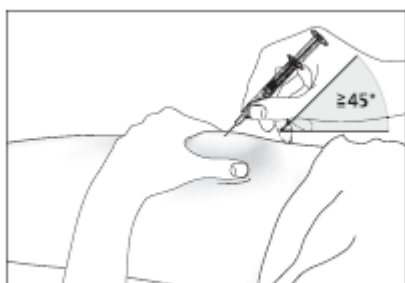
Sådan gives indsprøjtningen

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 Filgrastim ratiopharm 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.

FØLGENDE OPLYSNINGER ER TILTÆNKT LÆGER OG SUNDHEDSPERSONALE:

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

Uiltænkt nedfrysning af påvirker ikke stabiliteten af Filgrastim ratiopharm negativt.

Filgrastim ratiopharm bør ikke fortyndes i natriumklorid. Dette lægemiddel bør ikke blandes med andre lægemidler end dem, som nævnes nedenfor. Hvis filgrastim fortyndes på anden måde end de nedenstående, kan det absorberes af glas og plast.

Filgrastim ratiopharm 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 behandles med filgrastim, der er fortyndet til en koncentration under 1,5 mio. IE (15 µg)

pr. ml, bør der tilføjes humant serumalbumin (HSA) til en slutkoncentration på 2 mg/ml. Eksempel: Ved et slutvolumen til injektion på 20 ml bør totaldoser af filgrastim på mindre end 30 mio. IE (300 µg) gives efter tilsætning af 0,2 ml 20 mg/ml (20 %) human serumalbuminopløsning. Ved fortynding i 50 mg/ml (5 %) glucose infusionsvæske er Filgrastim ratiopharm 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 infusionsopløsning er påvist i 24 timer ved 2 °C - 8 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør opløsningen 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 godkendte aseptiske forhold.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg