

BILAGA I
PRODUKTRESUME

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Filgrastim ratiopharm 30 MIE injektions- eller infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml injektions- eller infusionsvätska innehåller 60 miljoner internationella enheter [MIE] (600 mikrog) filgrastim.

En förfylld spruta innehåller 30 MIE (300 mikrog) filgrastim i 0,5 ml injektions- eller infusionsvätska, lösning.

Filgrastim (rekombinant metionyl human granulocytkolonistimulerande faktor) framställt med rekombinant DNA-teknik i *Escherichia coli* K802.

Hjälpämne: en ml lösning innehåller 50 mg sorbitol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektions- eller infusionsvätska, lösning

Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Filgrastim ratiopharm är indicerad för att reducera durationen av neutropeni och incidensen av febril neutropeni hos patienter som behandlats med etablerad cytotoxisk kemoterapi för malignitet (med undantag för kronisk myeloisk leukemi och myelodysplastiska syndrom) och för att reducera durationen av neutropeni hos patienter som genomgår myeloablativ terapi följd av benmärgstransplantation och som bedöms utsättas för ökad risk av förlängd svår neutropeni. Säkerheten och effekten av filgrastim är densamma för vuxna och barn som får cytotoxisk kemoterapi.

Filgrastim ratiopharm är indicerad för mobilisering av perifera stamceller (PBPC).

Hos patienter, barn eller vuxna, med svår kongenital, cyklisk eller idiopatisk neutropeni med ett absolut antal neutrofila granulocyter (ANC) på $\leq 0,5 \times 10^9/l$ och som tidigare haft svåra eller återkommande infektioner, är långtidsadministrering av Filgrastim ratiopharm indicerad för att öka antalet neutrofila granulocyter och för att minska incidensen och durationen av infektionsrelaterade händelser.

Filgrastim ratiopharm är indicerad vid behandling av persisterande neutropeni (ANC färre eller lika med $1,0 \times 10^9/l$) hos patienter med avancerad HIV-infektion för att reducera risken för bakteriella infektioner då annan behandling av neutropeni är olämplig.

4.2 Dosering och administreringsätt

Särskilda krav

Behandling med filgrastim bör endast ske i samarbete med en onkologklinik som har erfarenhet av behandling med granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF) och hematologi och har tillgång till nödvändiga diagnostiska hjälpmedel. Mobilisering och aferes bör utföras i samarbete med en onkolog-

hematologiklinik med godtagbar erfarenhet inom detta område och där kontroll av utbytet av hematopoetiska stamceller kan göras på ett korrekt sätt.

Etablerad cytotoxisk kemoterapi

Rekommenderad dos av filgrastim är 0,5 MIE (5 mikrog)/kg/dag. Den första dosen filgrastim får ges tidigast 24 timmar efter cytotoxisk kemoterapi. Filgrastim får ges som en daglig subkutan injektion eller som en daglig intravenös infusion utspädd i 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för infusion given under 30 minuter (se avsnitt 6.6 för spädningsinstruktion).

Den subkutana administreringen föredras i de flesta fall. Det finns belägg från en studie med singeldosadministrering att intravenös tillförsel kan förkorta durationen av effekten. Den kliniska relevansen av dessa fynd vid upprepad dosering är inte säkert. Val av administreringssätt ska göras med tanke på individuella kliniska omständigheter. I randomiserade kliniska studier har en subkutan dos på 23 MIE (230 mikrog)/m²/dag (4,0 till 8,4 mikrog/kg/dag) använts.

Daglig behandling med filgrastim bör fortsätta tills förväntat nadir för neutrofila granulocyter är över och antalet neutrofila granulocyter har normaliserats. Efter etablerad kemoterapi av solida tumörer, lymfom och lymfoida leukemier förväntas durationen av den behandling som krävs för att uppfylla dessa kriterier vara upp till ca 14 dagar. Efter induktions- och konsolideringsbehandling av akut myeloisk leukemi kan durationen av behandlingen vara avsevärt längre (upp till 38 dagar) beroende på typ, dos och schema för den aktuella cytotoxiska kemoterapin.

Hos patienter som får cytotoxisk kemoterapi ser man en kortvarig ökning av antalet neutrofila granulocyter 1 till 2 dagar efter påbörjad filgrastimbehandling. För ett bestående terapisvar bör filgrastimbehandlingen dock inte avbrytas före förväntat nadir och innan antalet neutrofila granulocyter har normaliserats. Det rekommenderas inte att behandlingen med filgrastim avslutas innan tiden för förväntat nadir för neutrofila granulocyter har passerat.

Till patienter behandlade med myeloablativ terapi följt av benmärgstransplantation

Rekommenderad startdos filgrastim är 1,0 MIE (10 mikrog)/kg/dag given som 30 minuters eller 24 timmars intravenös infusion eller 1,0 MIE (10 mikrog)/kg/dag given genom kontinuerlig 24 timmars subkutan infusion. Filgrastim bör spädas i 20 ml glukoslösning 50 mg/ml (5 %) för infusion (se avsnitt 6.6 för spädningsinstruktion).

Den första dosen filgrastim får ges tidigast 24 timmar efter cytotoxisk kemoterapi och inom 24 timmar efter benmärgsinfusion.

När nadir för neutrofila granulocyter har passerats, ska dagsdosen filgrastim titreras mot neutrofilsvaret enligt följande:

Antal neutrofila granulocyter	Dosjustering av filgrastim
> 1,0 x 10 ⁹ /l 3 dagar i följd	Reducera till 0,5 MIE (5 mikrog)/kg/dag
Om ANC är > 1,0 x 10 ⁹ /l ytterligare 3 dagar i följd	Avsluta filgrastim
Om ANC sjunker till < 1,0 x 10 ⁹ /l under behandlingsperioden bör filgrastimdosen höjas igen enligt stegen ovan	

För mobilisering av perifera stamceller hos patienter som genomgår myelosuppressiv eller myeloablativ terapi följt av transplantation av autologa perifera stamceller

Rekommenderad dos filgrastim vid mobilisering av perifera stamceller med enbart filgrastim: 1,0 MIE (10 mikrog)/kg/dag som 24 timmars kontinuerlig subkutan infusion eller som en daglig subkutan singelinjektion 5 till 7 dagar i följd. Filgrastim bör spädas i 20 ml glukoslösning 50 mg/ml (5 %) för infusion (se avsnitt 6.6 för spädningsinstruktion). Tidpunkt för leukaferes: en eller två leukafereser på

dag 5 och 6 är ofta tillräckligt. Under andra omständigheter kan ytterligare leukafereser vara nödvändiga. Filgrastimbehandlingen bör fortsätta till den sista leukaferesen.

Rekommenderad dos filgrastim vid mobilisering av perifera stamceller efter myelosuppressiv kemoterapi är 0,5 MIE (5 mikrog)/kg/dag given som daglig subkutan injektion från första dagen efter avslutad kemoterapi tills förväntat nadir för neutrofila granulocyter har passerats och antalet neutrofila granulocyter har återgått till normalintervallet. Leukaferes bör göras under den period då ANC ökar från $< 0,5 \times 10^9/l$ till $> 5,0 \times 10^9/l$. För patienter som inte fått omfattande kemoterapi är oftast en leukaferes tillräcklig. Under andra omständigheter rekommenderas ytterligare leukafereser.

För mobilisering av perifera stamceller hos friska donatorer före allogen perifer stamcellstransplantation

För mobilisering av perifera stamceller hos friska donatorer bör filgrastim ges subkutan i 4 till 5 dagar i följd med en dos av 1,0 MIE (10 mikrog)/kg/dag. Leukaferes bör påbörjas dag 5 och fortsätta till dag 6 om det behövs för att samla 4×10^6 CD34⁺ celler/kg av mottagarens kroppsvikt.

Till patienter med svår kronisk neutropeni

Kongenital neutropeni

Rekommenderad startdos är 1,2 MIE (12 mikrog)/kg/dag subkutan som enkeldos eller uppdelat på flera doser.

Idiopatisk eller cyklisk neutropeni

Rekommenderad startdos är 0,5 MIE (5 mikrog)/kg/dag subkutan som enkeldos eller uppdelat på flera doser.

Dosjustering

Filgrastim bör administreras dagligen med subkutan injektion tills antalet neutrofila granulocyter har nått och kan bibehållas över $1,5 \times 10^9/l$. När svar på behandlingen erhållits bör minsta effektiva dos som krävs för att uppehålla denna nivå fastställas. Daglig långtidsbehandling krävs för att bibehålla ett adekvat antal neutrofila granulocyter. Efter en till två veckors behandling kan startdosen dubblas eller halveras beroende på patientens svar. Därefter kan dosen justeras individuellt varje eller varannan vecka för att bibehålla ett genomsnittligt antal neutrofila granulocyter mellan $1,5 \times 10^9/l$ och $10 \times 10^9/l$. En snabbare dosökning kan övervägas hos patienter med svåra infektioner. 97 % av de patienter som svarade på behandlingen i kliniska studier svarade fullständigt på doser om 2,4 MIE (24 mikrog/kg/dag). Säkerheten av filgrastim vid långtidsbehandling med doser över 2,4 MIE (24 mikrog)/kg/dag till patienter med svår kronisk neutropeni (SCN) har inte fastställts.

Till patienter med HIV infektion

För att upphäva neutropeni

Rekommenderad startdos filgrastim är 0,1 MIE (1 mikrog)/kg/dag given dagligen som subkutan injektion med en titrering upp till maximalt 0,4 MIE (4 mikrog)/kg/dag tills antalet neutrofila granulocyter har normaliserats och kan bibehållas (ANC $> 2,0 \times 10^9/l$). I kliniska studier har mer än 90 % av patienterna svarat på dessa doser med upphävd neutropeni inom en median på 2 dagar.

Hos ett mindre antal patienter ($< 10 \%$) krävdes doser på upp till 1,0 MIE (10 mikrog)/kg/dag för att upphäva neutropenin.

För att bibehålla normalt antal neutrofila granulocyter

När neutropeni är upphävd bör minsta effektiva dos för att bibehålla ett normalt antal neutrofila granulocyter fastställas. Initial dosjustering till alternerade dagliga doser med 30 MIE (300 mikrog)/dag via subkutan injektion rekommenderas. Beroende på patientens ANC kan ytterligare dosjustering vara nödvändig för att bibehålla antalet neutrofila granulocyter $> 2,0 \times 10^9/l$. I kliniska studier krävdes 30 MIE (300 mikrog)/dag i 1 till 7 dagar per vecka för att bibehålla ANC över $2,0 \times$

$10^9/l$. Frekvensen var i genomsnitt 3 dagar per vecka. Långtidsbehandling kan krävas för att bibehålla ANC över $2,0 \times 10^9/l$.

Speciella populationer

Äldre patienter

Kliniska studier med filgrastim har inkluderat ett litet antal äldre patienter, men särskilda studier har inte utförts på denna grupp och därför kan specifika dosrekommendationer inte ges.

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Studier av filgrastim hos patienter med svårt nedsatt njur- eller leverfunktion visar att det har en likartad farmakokinetisk och farmakodynamisk profil som hos normala individer. Dosjustering krävs inte under dessa omständigheter.

Användning till barn med svår kronisk neutropeni (SCN) och vid cancer

Sextiofem procent av patienterna med SCN, som ingått i kliniska studier, var under 18 år. Effekten av behandlingen var påtaglig hos denna åldersgrupp som främst omfattade patienter med kongenital neutropeni. Det fanns inga skillnader i säkerhetsprofilerna för pediatrika patienter som behandlats för svår kronisk neutropeni.

Data från kliniska studier av pediatrika patienter visar att säkerheten och effekten av filgrastim är densamma för vuxna och barn som behandlas med cytotoxisk kemoterapi.

Doseringsrekommendationer till barn är desamma som för vuxna som behandlas med myelosuppressiv cytotoxisk kemoterapi.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar

Filgrastim ska inte användas för att öka dosen av cytotoxisk kemoterapi utöver fastställda doseringsanvisningar (se nedan).

Filgrastim bör inte ges till patienter med svår kongenital neutropeni (Kostmans syndrom) med onormal cytogenetik (se nedan).

Försiktighet hos patienter med akut myeloid leukemi

Malign celltillväxt

Granulocytkolonistimulerande faktor kan aktivera tillväxt av maligna myeloida celler *in vitro* och liknande effekter kan också ses hos vissa icke-myeloida celler *in vitro*.

Säkerheten och effekten av filgrastimadministrering hos patienter med myelodysplastiskt syndrom eller kronisk myelogen leukemi har inte fastställts. Därför är filgrastim inte indicerat för användning vid dessa tillstånd. Särskild försiktighet bör iakttagas för att skilja diagnosen blasttransformation vid kronisk myeloid leukemi från akut myeloid leukemi.

Då säkerhets- och effektdata är begränsade hos patienter med sekundär AML bör försiktighet iakttas vid administrering av filgrastim.

Säkerheten och effekten av filgrastimadministrering hos *de novo* AML patienter < 55 år med god cytogenetik [t(8;21), t(15;17) och inv(16)] har inte fastställts.

Övrig försiktighet

Monitorering av skelettdensiteten kan vara indicerat hos patienter som har underliggande osteoporotiska skelettsjukdomar och genomgår kontinuerlig behandling med filgrastim i mer än 6 månader.

Sällsynta pulmonella biverkningar, framförallt interstitiell pneumoni, har rapporterats efter administrering av G-CSF. Hos patienter som nyligen haft lunginfiltrat eller pneumoni kan risken vara större. Debut av pulmonella symtom som hosta, feber och dyspné i kombination med radiologiska tecken på lunginfiltrat eller nedsatt lungfunktion kan vara begynnande tecken på akut andningssviktsyndrom hos vuxna (ARDS). Administrering av filgrastim bör avbrytas och lämplig behandling ges i dessa fall.

Speciell försiktighet hos cancerpatienter

Leukocytos

Leukocytvärden på $100 \times 10^9/l$ eller högre har observerats hos färre än 5 % av patienter som har behandlats med filgrastimdoser över 0,3 MIE (3 mikrog)/kg/dag. Inga biverkningar som direkt kan hänföras till denna grad av leukocytos har rapporterats. Mot bakgrund av de potentiella risker svår leukocytos kan innebära bör leukocytantalet dock kontrolleras regelbundet under behandlingen med filgrastim. Om antalet leukocyter överstiger $50 \times 10^9/l$ efter förväntat nadir bör filgrastimbehandlingen omedelbart avbrytas. När filgrastim används för mobilisering av perifera stamceller bör behandlingen dock avbrytas eller dosen minskas när leukocytantalet ökar till $> 70 \times 10^9/l$.

Risker associerade med ökade kemoterapidoser

Speciell försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter som får höga doser kemoterapi eftersom förbättrade tumörresultat inte har visats och ökade doser av kemoterapeutiska medel kan leda till ökad toxicitet, inklusive kardiella, pulmonella, neurologiska och dermatologiska effekter (se Produktresumé för respektive kemoterapeutiska medel som används).

Behandling med enbart filgrastim förhindrar inte trombocytopeni och anemi orsakad av myelosuppressiv kemoterapi. På grund av möjligheten att få högre doser kemoterapi (dvs. fulla doser enligt doseringsschemat) löper patienten större risk att utveckla trombocytopeni och anemi. Regelbunden kontroll av trombocytantalet och hematokritvärden rekommenderas. Särskild försiktighet bör iakttagas vid administrering av kemoterapeutiska medel ensamma eller i kombination vilka är kända för att orsaka svår trombocytopeni.

Användning av perifera stamceller mobiliserade med filgrastim har visats reducera graden och durationen av den trombocytopeni som följer av myelosuppressiv eller myeloablativ kemoterapi.

Övrig försiktighet

Effekterna av filgrastim hos patienter med avsevärt reducerat antal myeloida stamceller har inte studerats. Filgrastim verkar primärt på neutrofila prekursorer så att ett förhöjt antal neutrofila granulocyter erhålls. Därför kan neutrofilsvaret vara nedsatt hos patienter med reducerat antal prekursorer (t.ex. de som behandlats med omfattande strålbehandling eller kemoterapi eller har tumörfiltrat i benmärgen).

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

En ökad hematopoetisk aktivitet i benmärgen vid behandling med tillväxthormoner kan associeras med en transient positiv benscanning. Detta måste tas i beaktan då benscanningsresultat analyseras.

Speciell försiktighet hos patienter som genomgår mobilisering av perifera stamceller

Mobilisering

Det finns ingen prospektiv randomiserad jämförelse mellan de två rekommenderade mobiliseringsmetoderna (filgrastim enbart eller i kombination med myelosuppressiv kemoterapi) inom

samma patientpopulation. Graden av variation mellan enskilda patienter och mellan laboratorieanalyser av CD34⁺-celler gör att en direkt jämförelse mellan olika studier är svår. Det är därför svårt att rekommendera en optimal metod. Valet av mobiliseringsmetod bör därför övervägas i relation till de allmänna målen för behandling av en enskild patient.

Tidigare exponering för cytostatika

Patienter som har genomgått mycket omfattande myelosuppressiv behandling uppvisar eventuellt inte tillräcklig mobilisering av perifera stamceller för att åstadkomma rekommenderat minimiutbyte ($2,0 \times 10^6$ CD34⁺-celler/kg) eller påskyndad trombocytnormalisering i samma grad.

Vissa cytotoxiska medel uppvisar särskild toxicitet på den hematopoetiska stamcellspoolen och kan därför påverka mobiliseringen negativt. Substanser såsom melfalan, karmustin (BCNU) och karboplatin, administrerade under långa perioder före försök till stamcellsmobilisering, kan minska stamcellsutbytet. Administrering av melfalan, karboplatin eller BCNU tillsammans med filgrastim har däremot visats sig vara effektiv för mobilisering av stamceller. När transplantation av perifera stamceller förutses, bör man planera in mobiliseringen tidigt i patientens behandlingsplan. Speciell uppmärksamhet bör riktas på antalet mobiliserade stamceller hos dessa patienter innan administrering av högdoskemoterapi sker. Om utbytet enligt kriterierna ovan är otillräckligt bör andra behandlingsalternativ som inte kräver stamceller övervägas.

Bestämning av stamcellsutbytet

Vid bestämning av antalet perifera stamceller efter skörd hos patienter behandlade med filgrastim bör särskild uppmärksamhet riktas på kvantifieringsmetoden. Resultaten av flödescytopetrianalyser av CD34⁺-celler varierar beroende på den exakta metod som används och därför behöver rekommendationer för antal baserade på studier i andra laboratorier tolkas med försiktighet.

Statistisk analys av förhållandet mellan det antal CD34⁺-celler som återförs till patienten och hastigheten för trombocytnormalisering efter högdoskemoterapi indikerar ett komplext men kontinuerligt samband.

Den rekommenderade minimimängden 2×10^6 CD34⁺-celler/kg baseras på publicerad erfarenhet som har resulterat i adekvat hematologisk återuppyggnad. Ett utbyte högre än detta förefaller höra samman med en snabbare återhämtning, ett lägre utbyte med långsammare återhämtning.

Speciell försiktighet hos friska donatorer som genomgår mobilisering av perifera stamceller

Mobilisering av perifera stamceller ger inte en direkt klinisk fördel hos friska donatorer och bör endast övervägas i syftet allogen stamcellstransplantation.

Mobilisering av perifera stamceller bör endast övervägas hos donatorer som uppfyller kliniska och laboratoriemässiga kriterier för stamcellsdonation. Speciell uppmärksamhet bör riktas på hematologiska värden och infektionssjukdomar.

Säkerheten och effekten av filgrastim har inte utvärderats hos friska donatorer < 16 år eller > 60 år.

Övergående trombocytopeni (antal trombocyter < $100 \times 10^9/l$) efter filgrastimbehandling och leukaferes observerades hos 35 % av undersökta personer. Av dessa rapporterades två fall där antalet trombocyter var < $50 \times 10^9/l$ och tillskrevs leukaferesen.

Om mer än en leukaferes krävs bör speciell uppmärksamhet ägnas åt donatorer med trombocytantal < $100 \times 10^9/l$ före leukaferesen. Generellt bör inte aferes utföras när antalet trombocyter är < $75 \times 10^9/l$.

Leukaferes bör inte utföras hos donatorer som behandlas med antikoagulantia eller som har kända defekter i hemostasen.

Administrering av filgrastim bör avbrytas eller dosen minskas när leukocyttantalet ökar till $> 70 \times 10^9/l$.

Donatorer som behandlas med G-CSF för mobilisering av perifera stamceller bör kontrolleras tills hematologiska värden återgår till normala.

Övergående cytogena förändringar har observerats hos friska donatorer efter G-CSF-behandling. Betydelsen av dessa förändringar gällande utveckling av hematologisk malignitet är okänd. Långtidsuppföljning avseende säkerhet hos donatorer pågår. Emellertid kan inte risk för aktivering av en malign myeloid klon uteslutas. Det rekommenderas att aferesentrum utför en systematisk registrering och följer stamcellsdonatorer för att försäkra sig om uppföljning avseende långtidssäkerheten.

Vanliga men normalt asymtomatiska fall av splenomegali och mycket sällsynta fall av mjältraktur har rapporterats hos friska donatorer och patienter efter behandling med G-CSFs. Enstaka fall av mjältraktur var fatala. Därför skall mjältens storlek kontrolleras noggrant (t.ex. klinisk undersökning, ultraljud). En diagnos på mjältraktur bör övervägas hos donatorer och/eller patienter som rapporterar vänstersidig smärta i övre buken eller vid skuldran.

Pulmonella biverkningar (hemoptys, lungblödning, lunginfiltrat, dyspné och hypoxi) har i mycket sällsynta fall rapporterats hos friska donatorer efter marknadsföringen. Vid misstänkta eller bekräftade pulmonella biverkningar skall utsättande av behandlingen med filgrastim övervägas och lämplig medicinsk behandling ges.

Speciell försiktighet hos mottagare av allogena perifera stamceller mobiliserade med filgrastim

Nuvarande data tyder på att immunologiska interaktioner mellan allogent PBPC-transplantat och mottagaren kan vara förenat med en ökad risk för akut och kronisk GvHD jämfört med benmärgstransplantation.

Speciell försiktighet hos patienter med SCN

Blodbilden

Trombocytantalet bör kontrolleras noggrant, särskilt under de första veckorna av filgrastimbehandlingen. Tillfälligt behandlingssuppehåll eller dosreducering av filgrastim bör övervägas hos patienter som utvecklar trombocytopeni, dvs. trombocytantal konsekvent $< 100\ 000/mm^3$.

Även andra blodbildsförändringar förekommer så som anemi och övergående ökning av myeloida stamceller, vilka kräver noggrann kontroll av blodbilden.

Övergång till leukemi eller myelodysplastiskt syndrom

Speciell uppmärksamhet bör iakttagas vid diagnosen svår kronisk neutropeni för att skilja denna från andra hematopoetiska störningar såsom aplastisk anemi, myelodysplasi och myeloid leukemi.

Fullständig kontroll av blodbilden med differential- och trombocyträkning samt utredning av benmärgens morfologi och karyotyp bör utföras innan behandling startas.

Frekvensen av myelodysplastiska syndrom (MDS) eller leukemi var låg (ca 3 %) vid kliniska försök hos patienter med SCN som behandlats med filgrastim. Denna observation har bara gjorts hos patienter med kongenital neutropeni. MDS och leukemier är naturliga komplikationer av sjukdomen och sambandet med filgrastimbehandling är osäkert. En subgrupp med cirka 12 % av patienterna som hade normal cytogenetik vid utgångsläget utvecklade senare abnormiteter, inklusive monosomi 7, vid upprepade utvärderingar. Om patienter med SCN utvecklar onormal cytogenetik bör nyttan av fortsatt filgrastimbehandling noggrant vägas mot riskerna. Behandlingen med filgrastim bör avbrytas om MDS eller leukemi uppkommer. Det är för närvarande oklart om långtidsbehandling av patienter med

SCN predisponerar dessa patienter för onormal cytogenetik, MDS eller leukemi. Morfologisk och cytogenetisk benmärgsundersökning rekommenderas regelbundet (ca var 12:e månad) hos patienterna.

Övrig försiktighet

Orsaker till övergående neutropeni, så som virusinfektioner, bör uteslutas.

Splenomegali är en direkt effekt av behandling med filgrastim. Trettioen procent (31 %) av patienterna i studier dokumenterades med palperbar splenomegali. Ökning i volym (mätt med röntgen) uppkom tidigt under behandlingen med filgrastim och tenderade att plana ut. Dosreduktioner observerades bromsa eller hindra progressionen av mjältförstoring och hos 3 % av patienterna krävdes splenektomi. Mjältens storlek bör kontrolleras regelbundet. Abdominell palpation bör vara tillräckligt för att upptäcka onormal ökning av mjältens volym.

Hematuri/proteinuri förekom hos ett fåtal patienter. Regelbunden urinanalys bör utföras för kontroll av detta.

Säkerhet och effekt hos nyfödda och patienter med autoimmun neutropeni har inte fastställts.

Speciell försiktighet hos patienter med HIV-infektion

Blodbilden

ANC bör kontrolleras noggrant, särskilt under de första veckorna av filgrastimbehandlingen. En del patienter kan svara mycket snabbt på den första dosen filgrastim med en väsentlig ökning av antalet neutrofila granulocyter. Det rekommenderas att ANC kontrolleras dagligen under de 2 till 3 första dagarna av filgrastimbehandlingen. Därefter bör ANC kontrolleras minst två gånger per vecka de första två veckorna och därefter en gång per vecka eller en gång varannan vecka vid underhållsbehandling. Vid oregelbunden dosering med 30 MIE (300 mikrog)/dag av filgrastim kan en stor variation i patientens ANC förekomma över tiden. För att bestämma patientens nadir-ANC rekommenderas det att blodprov tas för mätning av ANC omedelbart före en planerad filgrastimbehandling.

Risk associerad med ökade doser av myelosuppressiva läkemedel

Behandling med enbart filgrastim utesluter inte trombocytopeni och anemi orsakad av myelosuppressiva läkemedel. Ett resultat av möjligheten att få högre doser eller ett större antal av dessa läkemedel tillsammans med filgrastimbehandling är att patienten kan löpa större risk att utveckla trombocytopeni och anemi. Regelbunden kontroll av blodvärden rekommenderas (se ovan).

Myelosuppression orsakad av infektioner och maligniteter

Påverkan av benmärgen vid opportunistiska infektioner så som komplex av *Mycobacterium avium* eller av maligniteter så som lymfom kan orsaka neutropeni. Hos patienter med känd benmärgspåverkan på grund av infektion eller malignitet ska behandling av den underliggande orsaken övervägas som komplement till administrering av filgrastim för behandling av neutropeni. Effekterna av filgrastim på neutropeni som orsakats genom benmärgspåverkan på grund av infektion eller malignitet är inte fastställd.

Speciell försiktighet hos patienter med sicklecellssjukdom

Sicklecellkriser, i vissa fall fatal, har rapporterats vid användning av filgrastim hos patienter med sicklecellssjukdom. Läkare skall iaktta försiktighet vid bedömning om filgrastim skall användas av patienter med sicklecellssjukdom. Filgrastim skall endast ges efter noggrann bedömning av potentiella risker och fördelar.

Hjälpämnen

Filgrastim ratiopharm innehåller sorbitol. Patienter med följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: fruktosintolerans.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Säkerheten och effekten av filgrastimbehandling given samma dag som myelosuppressiv cytotoxisk kemoterapi har inte fastställts definitivt. Administrering av filgrastim rekommenderas inte i intervallet 24 timmar före till 24 timmar efter kemoterapi p.g.a. snabbt delande myeloida cellers känslighet för myelosuppressiv cytotoxisk kemoterapi. Preliminära resultat från ett litet antal patienter, vilka behandlats samtidigt med filgrastim och 5-fluorouracil visar att svårighetsgraden av neutropeni kan förvärras.

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

Då litium påverkar frisättningen av neutrofila granulocyter är det troligt att litium kan förstärka effekten av filgrastim. Fastän denna interaktion inte har studerats formellt finns det inga bevis för att en sådan interaktion är skadlig.

4.6 Graviditet och amning

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med filgrastim saknas. Rapporter från litteraturen har påvisat att filgrastim passerar över placenta hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se 5.3). Risken för människa är okänd. Filgrastim skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Det är okänt om filgrastim utsöndras i bröstmjolk. Utsöndring av filgrastim i mjölk har inte studerats på djur. Beslut om att fortsätta/avbryta amning eller att fortsätta/avbryta filgrastimbehandling bör fattas med hänsyn till barnets fördelar av bröstuppfödning och kvinnans fördelar av filgrastimbehandling.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Filgrastim har en liten eller moderat effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Ifall patienten upplever trötthet skall patienten rådas vara försiktig vid bilkörning och vid användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

I kliniska studier exponerades 541 cancerpatienter och 188 friska frivilliga för Filgrastim ratiopharm. Den säkerhetsprofil av Filgrastim ratiopharm som observerades i dessa kliniska studier stämde överens med den som rapporterades med referensprodukten i dessa studier.

Följande biverkningar och frekvenser har observerats vid behandling med filgrastim baserat på publicerad information.

Utvärderingen av biverkningar baserar sig på följande frekvenser:

Mycket vanlig:	≥1/10
Vanlig:	≥1/100, <1/10
Mindre vanlig:	≥1/1 000, <1/100
Sällsynt:	≥1/10 000, <1/1 000
Mycket sällsynt:	<1/10 000
Ingen känd frekvens:	kan inte beräknas från tillgängliga data

Inom varje frekvens presenteras biverkningarna enligt fallande svårighetsgrad

Cancerpatienter

De vanligaste biverkningarna av filgrastim i kliniska studier med rekommenderad dos var mild eller måttlig muskel- och skelettvärk (hos 10 % av patienterna) och svår muskel- och skelettvärk (hos 3 %

av patienterna). Muskel- och skelettvärk kan vanligen kontrolleras med vanliga analgetika. Mindre vanliga biverkningar var påverkan på urinvägarna, främst mild eller måttlig dysuri.

I randomiserade, placebokontrollerade kliniska studier, ökade inte filgrastim incidensen av biverkningar förknippade med cytotoxisk kemoterapi. De biverkningar som rapporterats, med samma frekvens hos patienter behandlade med filgrastim/kemoterapi och placebo/kemoterapi, inkluderade illamående och kräkningar, alopeci, diarré, trötthet, anorexi, inflammation i slemhinnorna, huvudvärk, hosta, hudutslag, bröstsmärta, allmän svaghet, ont i halsen, förstoppning och ospecifik smärta.

Reversibla, dosberoende och vanligen mildt eller måttligt förhöjda värden av laktatdehydrogenas (LDH), alkalisk fosfatas, serumurinsyra respektive gammaglutamyltransferas (GGT) förekom med filgrastim hos cirka 50 %, 35 %, 25 % respektive 10 % av patienterna vid rekommenderad dos

Övergående minskning av blodtrycket, som inte kräver medicinsk behandling, har rapporterats i enstaka fall.

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

Vaskulära störningar, inkluderande veno-ocklusiv sjukdom och rubbningar i vätskevolym, har rapporterats i enstaka fall hos patienter som genomgår högdosbehandling med kemoterapi följt av autolog benmärgstransplantation. Orsakssambandet med filgrastim har inte fastställts.

Mycket sällsynta fall av kutan vaskulit har rapporterats hos patienter behandlade med filgrastim. Mekanismen för vaskulit hos patienter som behandlas med filgrastim är okänd.

Förekomst av Sweets syndrom (akut febril dermatos) har rapporterats i enstaka fall. Då en signifikant andel av dessa patienter led av leukemi, vilket kan vara förenat med Sweets syndrom, har ett orsakssamband med filgrastim inte fastställts.

Exacerbation av reumatoid artrit har observerats i enstaka fall.

Pseudogikt har rapporterats hos cancerpatienter som behandlats med filgrastim.

Sällsynta pulmonella biverkningar omfattande interstitiell pneumoni, lungödem och lunginfiltrat har rapporterats. I några fall resulterade detta i andningssvikt eller akut andningssviktsyndrom hos vuxna (ARDS) som kan vara fatalt (se avsnitt 4.4).

Allergiska reaktioner: allergiliknande reaktioner, inklusive anafylaxi, hudutslag, nässelutslag, angioödem, dyspné och hypotoni, som uppträdde vid initial eller upprepad behandling, har rapporterats hos patienter som fått filgrastim. Rapporteringen var totalt sett vanligare efter intravenös administrering. I en del fall har symptomen återkommit vid behandling, vilket antyder ett kausalt samband. Filgrastim skall avslutas permanent hos patienter som upplever en allvarlig allergisk reaktion.

Enstaka fall av sicklecellkriser har rapporterats hos patienter med sicklecellssjukdom (se avsnitt 4.4).

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
<i>Metabolism och nutrition</i>	Mycket vanliga	Förhöjt alkalisk fosfatas, förhöjt LDH, förhöjd urinsyra
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Vanliga	Huvudvärk
<i>Blodkärl</i>	Sällsynta	Vaskulära rubbningar
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	Vanliga	Hosta, ont i halsen
	Mycket sällsynta	Lunginfiltrat
<i>Magtarmkanalen</i>	Mycket vanliga	Illamående/kräkningar
	Vanliga	Förstoppning, anorexi, diarré, inflammation i slemhinnorna
<i>Lever och gallvägar</i>	Mycket vanliga	förhöjt GGT-värde
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Vanliga	Alopeci, hudutslag
	Mycket sällsynta	Sweets syndrom, kutan vaskulit
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	Mycket vanliga	Bröstmärta, muskel- och skelettvärk
	Mycket sällsynta	Exacerbation av reumatoid artrit
<i>Njurar och urinvägar</i>	Mycket sällsynta	Påverkan på urinvägarna
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Vanliga	Trötthet, allmän svaghet
	Mindre vanliga	Ospezifisk smärta
	Mycket sällsynta	Allergisk reaktion

Mobilisering av perifera stamceller hos friska donatorer

Den vanligaste rapporterade biverkningen var mild till måttlig övergående muskel- och skelettvärk. Leukocytos (leukocyter $> 50 \times 10^9/l$) observerades hos 41 % av donatorerna och övergående trombocytopeni (trombocyter $< 100 \times 10^9/l$) hos 35 % av donatorerna efter administrering av filgrastim och leukaferes.

Övergående mindre höjningar av alkalisk fosfatas, LDH, ASAT (aspartataminotransferas i serum) och urinsyra har rapporterats hos friska donatorer som har behandlats med filgrastim. Dessa gav inga kliniska sequela.

Exacerbation av artritssymtom har observerats i mycket sällsynta fall.

Symtom som tyder på svåra allergiska reaktioner har rapporterats i mycket sällsynta fall.

Huvudvärk troligen orsakad av filgrastim har rapporterats i studier med perifera stamcellsdonatorer.

Vanliga men normalt asymtomatiska fall av splenomegali och mycket sällsynta fall av mjältruftur har rapporterats hos friska donatorer och patienter efter behandling med G-CSFs (se avsnitt 4.4).

Pulmonella biverkningar (hemoptys, lungblödning, lunginfiltrat, dyspné och hypoxi) har i mycket sällsynta fall rapporterats hos friska donatorer efter marknadsföringen (se avsnitt 4.4).

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Mycket vanliga	Leukocytos, trombocytopeni
	Mindre vanliga	Mjältrubbning
<i>Metabolism och nutrition</i>	Vanliga	Förhöjt alkalisk fosfatas, förhöjt LDH
	Mindre vanliga	Förhöjt ASAT, hyperurikemi
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Mycket vanliga	Huvudvärk
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	Mycket vanliga	Muskel- och skelettvärk
	Mindre vanliga	Exacerbation av reumatoid artrit
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Mindre vanliga	Svår allergisk reaktion

Patienter med SCN

Biverkningar relaterade till filgrastimbehandling hos patienter med svår kronisk neutropeni har rapporterats och för några av dessa tycks frekvensen avta med tiden.

De vanligaste biverkningarna av filgrastim var bensmärta och allmän muskel- och skelettvärk.

Andra biverkningar som har observerats är mjältförstoring, vilken kan vara progressiv i en minoritet av fallen, samt trombocytopeni. Huvudvärk och diarré har rapporterats kort efter filgrastimbehandlingens start hos färre än 10 % av patienterna. Anemi och näsblödning har också rapporterats.

Övergående förhöjda serumvärden av urinsyra i serum, laktatdehydrogenas och alkalisk fosfatas utan kliniska symtom observerades. Övergående måttlig nedgång i blodglukosvärde (icke-fastevärde) har också observerats.

Biverkningar som möjligen kan relateras till filgrastimbehandling och som förekom hos < 2 % av patienterna med svår kronisk neutropeni var reaktion vid injektionsstället, huvudvärk, hepatomegali, artralgi, alopeci, osteoporos och utslag.

Under långtidsbehandling har kutan vaskulit rapporterats hos 2 % av patienter med svår kronisk neutropeni. Proteinuri/hematuri har rapporterats i mycket sällsynta fall.

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Mycket vanliga	Anemi, splenomegali
	Vanliga	Trombocytopeni
	Mindre vanliga	Mjältrubbning
<i>Metabolism och nutrition</i>	Mycket vanliga	Sänkt glukos, förhöjt alkalisk fosfatas, förhöjt LDH, hyperurikemi
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Vanliga	Huvudvärk
<i>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</i>	Mycket vanliga	Näsblödning
<i>Magtarmkanalen</i>	Vanliga	Diarré
<i>Lever och gallvägar</i>	Vanliga	Hepatomegali
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Vanliga	Alopeci, kutan vaskulit, smärta vid injektionsstället, utslag
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	Mycket vanliga	Muskel- och skelettvärk
	Vanliga	Osteoporos
<i>Njurar och urinvägar</i>	Mindre vanliga	Hematuri, proteinuri

Patienter med HIV

De enda biverkningar som i kliniska studier konsekvent ansågs vara relaterade till behandling med filgrastim var muskel- och skelettvärk, främst mild till måttlig bensmärta och myalgi. Incidensen liknade den som rapporterats för cancerpatienter.

Mjältförstoring rapporterades vara relaterat till behandling med filgrastim hos < 3 % av patienterna. I samtliga fall var den mild till måttlig vid palpation och förloppet var benign. Ingen patient hade diagnosen hypersplenism och ingen genomgick splenektomi. Orsakssambandet med filgrastim är oklart då mjältförstoring är ett vanligt fynd hos patienter med HIV-infektion och förekommer i olika grad hos de flesta AIDS-patienter.

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Vanliga	Mjältrubbning
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	Mycket vanliga	Muskel- och skelettvärk

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats.

Utsättning av filgrastimbehandling resulterar vanligen i en 50 % nedgång i antalet cirkulerande neutrofila granulocyter inom 1 till 2 dagar, med återgång till normalnivå inom 1 till 7 dagar.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Koloni stimulerande faktorer, ATC kod L03AA02

Humant G-CSF är ett glykoprotein som reglerar produktion och frisättning av funktionella neutrofila granulocyter från benmärg. Filgrastim ratiopharm innehållande r-metHuG-CSF (filgrastim) orsakar en markant ökning av antalet neutrofila granulocyter i perifert blod inom 24 timmar efter administrering, samt en mindre ökning av antalet monocyter. I vissa fall av SCN kan filgrastim även inducera en mindre ökning av antalet cirkulerande eosinofila och basofila granulocyter i förhållande till basvärdet. En del av dessa patienter kan ha eosinofili eller basofili före behandlingen. Ökningen av antalet

neutrofila granulocyter är dosberoende vid rekommenderad dos. Neutrofila granulocyter som produceras i samband med behandling med filgrastim uppvisar normal eller ökad funktion i tester av kemotaxi och fagocytos. Vid avslutad filgrastimbehandling minskar antalet cirkulerande neutrofila granulocyter med 50 % inom 1 till 2 dagar och återgår till normala värden inom 1 till 7 dagar.

Behandling med filgrastim till patienter som behandlas med cytotoxisk kemoterapi leder till en signifikant minskning av förekomst, svårighetsgrad och duration av neutropeni och febril neutropeni. Behandling med filgrastim minskar signifikant den febrila neutropenitiden, antibiotikaanvändningen och sjukhusvistelsen efter induktionskemoterapi vid akut myeloisk leukemi eller myeloablativ behandling följt av benmärgstransplantation. Incidensen av feber och dokumenterade infektioner minskade inte vid någon av dessa behandlingar. Durationen av feber minskade inte hos patienter som genomgick myeloablativ behandling följt av benmärgstransplantation.

Behandling med filgrastim, enbart eller efter kemoterapi, mobiliserar hematopoetiska stamceller till perifert blod. Dessa autologa perifera stamceller kan skördas och infunderas efter cytotoxisk kemoterapi i högdos, antingen istället för eller som tillägg till benmärgstransplantation. Infusion av perifera stamceller påskyndar hematopoesens återhämtning och minskar durationen för risk för blödningskomplikationer och behovet av trombocyttransfusioner.

Mottagare av allogena perifera stamceller mobiliserade med filgrastim erhöll signifikant snabbare hematologisk återhämtning, vilket gav en signifikant kortare tid för trombocytåterhämtning utan behandlingsstöd jämfört med vid allogen benmärgstransplantation.

En retrospektiv europeisk studie som utvärderade användningen av G-CSF efter allogen benmärgstransplantation hos patienter med akuta leukemier tydde på en ökad risk för GvHD, behandlingsrelaterad mortalitet (TRM) och mortalitet när G-CSF administrerades. I en separat retrospektiv internationell studie på patienter med akuta och kroniska myelogenous leukemier sågs ingen effekt på risken för GvHD, TRM och mortalitet. I en metaanalys av studier av allogen transplantation, som inkluderade resultaten av nio prospektiva, randomiserade prövningar, 8 retrospektiva studier och 1 fall-kontrollstudie, påvisades ingen effekt på riskerna för akut GvHD, kronisk GvHD eller tidig behandlingsrelaterad mortalitet.

Relativ risk (95% KI) för GvHD och TRM efter behandling med G-CSF efter benmärgstransplantation					
<i>Publikation</i>	<i>Studieperiod</i>	<i>N</i>	<i>Akut GvHD av grad II-IV</i>	<i>Kronisk GvHD</i>	<i>TRM</i>
Metaanalys (2003)	1986-2001 ^a	1 198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Europeisk retrospektiv studie (2004)	1992-2002 ^b	1 789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Internationell retrospektiv studie (2006)	1995-2000 ^b	2 110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)
^a Analysen inkluderade studier som inbegrep benmärgstransplantation under denna period; några studier använde GM-CSF (granulocyt-makrofagkolinistimulerande faktor)					
^b Analysen inkluderar patienter som genomgick benmärgstransplantation under denna period					

Hos majoriteten av friska donatorer, som före allogen perifer stamcellstransplantation behandlas med filgrastim för mobilisering av perifera stamceller, fås en skörd av 4×10^6 CD34⁺-celler/kg av mottagarens kroppsvikt efter två leukafereser. Friska donatorer ges en subkutan dos om 10 mikrog/kg/dag under 4 till 5 dagar i följd.

Behandling med filgrastim till patienter, barn eller vuxna, med svår kronisk neutropeni (svår kongenital, cyklisk och idiopatisk neutropeni) inducerar en ihållande ökning av antalet neutrofila granulocyter i perifert blod och en reduktion av antalet infektioner och relaterade händelser.

Behandling med filgrastim normaliserar antalet neutrofila granulocyter hos patienter med HIV-infektion. Detta underlättar planerad dosering av antivirala och/eller andra myelosuppressiva läkemedel. Det finns inga belägg för att HIV-infekterade patienter som behandlas med filgrastim visar en ökning i HIV-replikation.

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

Effekten och säkerheten av Filgrastim ratiopharm har utvärderats i randomiserade, kontrollerade studier i fas III av bröstcancer, lungcancer och non-Hodgkinlymfom. Det fanns inga relevanta skillnader mellan Filgrastim ratiopharm och referensprodukten avseende duration av svår neutropeni och incidens av febril neutropeni.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Randomiserade, singelblinda crossover-studier med singeldos på 196 friska frivilliga visade att Filgrastim ratiopharms farmakokinetiska profil var jämförbar med referensprodukten efter subkutan och intravenös administrering.

Clearance av filgrastim har visats följa första ordningens farmakokinetik både efter subkutan och intravenös administrering. Halveringstiden för elimination av filgrastim i serum är cirka 3,5 timmar och clearance är ungefär 0,6 ml/min/kg. Kontinuerlig infusion av filgrastim över en period på upp till 28 dagar till patienter som återhämtar sig efter autolog benmärgstransplantation, visade inga tecken på läkemedelsackumulering och resulterade i jämförbara halveringstider. Det finns en positiv linjär korrelation mellan dos och serumkoncentration av filgrastim både vid intravenös och subkutan administrering. Efter subkutan administrering av rekommenderade doser bibehölls serumkoncentrationer över 10 ng/ml under 8 till 16 timmar. Distributionsvolymen i blod är cirka 150 ml/kg.

Hos cancerpatienter var den farmakokinetiska profilen för Filgrastim ratiopharm och referensprodukten jämför efter engångsdos och upprepad dos vid subkutan administrering.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, gentoxicitet och lokal tolerans visade inte några särskilda risker för människa.

Prekliniska data från gångse studier avseende allmäntoxicitet visade förväntade farmakologiska effekter inklusive ökat antal leukocyter, myeloid hyperplasi i benmärg, extramedullär hematopoes och mjältförstoring.

Ingen effekt observerades varken på fertiliteten eller dräktigheten hos råttor. Det finns inga bevis från studier på råttor och kaniner att filgrastim är teratogent. En ökad förekomst av embryoförlust har observerats hos kaniner, men inga missbildningar har setts.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Ättiksyra
Natriumhydroxid
Sorbitol (E420)
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Filgrastim ratiopharm skall inte spädas i natriumkloridlösning.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

Utspädd filgrastim kan adsorberas till glas- och plastmaterial utom när det är utspätt som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Efter utspädning: Den spädda lösningen för infusion har visat kemisk och fysikalisk stabilitet i 24 timmar vid 2 °C till 8 °C. Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden och förvaringsbetingelser användarens ansvar. Förvaringstiden skall normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C till 8 °C såvida inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

För förvaring av det utspädda läkemedlet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förfylld spruta av typ I glas med en permanent fastsatt kanyl av rostfritt stål.

Förpackning innehållande 1, 5 eller 10 förfyllda sprutor med 0,5 ml injektions- eller infusionsvätska, lösning, eller multiförpackningar innehållande 10 (2 förpackningar med 5) förfyllda sprutor med 0,5 ml injektions- eller infusionsvätska.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

Spädning till en slutkoncentration mindre än 0,2 MIE (2 mikrog) per ml rekommenderas aldrig.

Lösningen skall inspekteras visuellt före användning. Bara klara lösningar utan partiklar skall användas.

För patienter som behandlas med filgrastim spätt till en koncentration lägre än 1,5 MIE (15 mikrog) per ml bör humant serumalbumin (HSA) tillföras till en slutkoncentration av 2 mg/ml.

Exempel: Vid en slutlig injektionsvolym av 20 ml då totaldosen av filgrastim är lägre än 30 MIE (300 mikrog) skall man tillsätta 0,2 ml 20 % human serumalbuminlösning.

Utspädd i 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för infusion är Filgrastim ratiopharm kompatibelt med glas och flera olika plaster, så som PVC, polyolefin (kopolymer av polypropen och polyeten) och polypropen.

Filgrastim ratiopharm innehåller inget konserveringsmedel. Beroende på risken för mikrobiell kontaminering är Filgrastim ratiopharm i förfyllda sprutor endast avsedda för engångsbruk.

Oavsiktlig nedfrysning påverkar inte stabiliteten hos Filgrastim ratiopharm negativt.

All oanvänd produkt eller avfall ska förstöras i enlighet med lokala krav.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 15 september 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMEN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu/>.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Filgrastim ratiopharm 48 MIE injektions- eller infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml injektions- eller infusionsvätska innehåller 60 miljoner internationella enheter [MIE] (600 mikrog) filgrastim.

En förfylld spruta innehåller 48 MIE (480 mikrog) filgrastim i 0,8 ml injektions- eller infusionsvätska, lösning.

Filgrastim (rekombinant metionyl human granulocytkolonistimulerande faktor) framställt med rekombinant DNA-teknik i *Escherichia coli* K802.

Hjälpämne: en ml lösning innehåller 50 mg sorbitol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions- eller infusionsvätska, lösning

Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Filgrastim ratiopharm är indicerad för att reducera durationen av neutropeni och incidensen av febril neutropeni hos patienter som behandlats med etablerad cytotoxisk kemoterapi för malignitet (med undantag för kronisk myeloisk leukemi och myelodysplastiska syndrom) och för att reducera durationen av neutropeni hos patienter som genomgår myeloablativ terapi följd av benmärgstransplantation och som bedöms utsättas för ökad risk av förlängd svår neutropeni. Säkerheten och effekten av filgrastim är densamma för vuxna och barn som får cytotoxisk kemoterapi.

Filgrastim ratiopharm är indicerad för mobilisering av perifera stamceller (PBPC).

Hos patienter, barn eller vuxna, med svår kongenital, cyklisk eller idiopatisk neutropeni med ett absolut antal neutrofila granulocyter (ANC) på $\leq 0,5 \times 10^9/l$ och som tidigare haft svåra eller återkommande infektioner, är långtidsadministrering av Filgrastim ratiopharm indicerad för att öka antalet neutrofila granulocyter och för att minska incidensen och durationen av infektionsrelaterade händelser.

Filgrastim ratiopharm är indicerad vid behandling av persisterande neutropeni (ANC färre eller lika med $1,0 \times 10^9/l$) hos patienter med avancerad HIV-infektion för att reducera risken för bakteriella infektioner då annan behandling av neutropeni är olämplig.

4.2 Dosering och administreringsätt

Särskilda krav

Behandling med filgrastim bör endast ske i samarbete med en onkologklinik som har erfarenhet av behandling med granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF) och hematologi och har tillgång till nödvändiga diagnostiska hjälpmedel. Mobilisering och aferes bör utföras i samarbete med en onkolog-

hematologiklinik med godtagbar erfarenhet inom detta område och där kontroll av utbytet av hematopoetiska stamceller kan göras på ett korrekt sätt.

Etablerad cytotoxisk kemoterapi

Rekommenderad dos av filgrastim är 0,5 MIE (5 mikrog)/kg/dag. Den första dosen filgrastim får ges tidigast 24 timmar efter cytotoxisk kemoterapi. Filgrastim får ges som en daglig subkutan injektion eller som en daglig intravenös infusion utspädd i 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för infusion given under 30 minuter (se avsnitt 6.6 för spädningsinstruktion).

Den subkutana administreringen föredras i de flesta fall. Det finns belägg från en studie med singeldosadministrering att intravenös tillförsel kan förkorta durationen av effekten. Den kliniska relevansen av dessa fynd vid upprepad dosering är inte säkert. Val av administreringssätt ska göras med tanke på individuella kliniska omständigheter. I randomiserade kliniska studier har en subkutan dos på 23 MIE (230 mikrog)/m²/dag (4,0 till 8,4 mikrog/kg/dag) använts.

Daglig behandling med filgrastim bör fortsätta tills förväntat nadir för neutrofila granulocyter är över och antalet neutrofila granulocyter har normaliserats. Efter etablerad kemoterapi av solida tumörer, lymfom och lymfoida leukemier förväntas durationen av den behandling som krävs för att uppfylla dessa kriterier vara upp till ca 14 dagar. Efter induktions- och konsolideringsbehandling av akut myeloisk leukemi kan durationen av behandlingen vara avsevärt längre (upp till 38 dagar) beroende på typ, dos och schema för den aktuella cytotoxiska kemoterapin.

Hos patienter som får cytotoxisk kemoterapi ser man en kortvarig ökning av antalet neutrofila granulocyter 1 till 2 dagar efter påbörjad filgrastimbehandling. För ett bestående terapisvar bör filgrastimbehandlingen dock inte avbrytas före förväntat nadir och innan antalet neutrofila granulocyter har normaliserats. Det rekommenderas inte att behandlingen med filgrastim avslutas innan tiden för förväntat nadir för neutrofila granulocyter har passerat.

Till patienter behandlade med myeloablativ terapi följt av benmärgstransplantation

Rekommenderad startdos filgrastim är 1,0 MIE (10 mikrog)/kg/dag given som 30 minuters eller 24 timmars intravenös infusion eller 1,0 MIE (10 mikrog)/kg/dag given genom kontinuerlig 24 timmars subkutan infusion. Filgrastim bör spädas i 20 ml glukoslösning 50 mg/ml (5 %) för infusion (se avsnitt 6.6 för spädningsinstruktion).

Den första dosen filgrastim får ges tidigast 24 timmar efter cytotoxisk kemoterapi och inom 24 timmar efter benmärgsinfusion.

När nadir för neutrofila granulocyter har passerats, ska dagsdosen filgrastim titreras mot neutrofilsvaret enligt följande:

Antal neutrofila granulocyter	Dosjustering av filgrastim
> 1,0 x 10 ⁹ /l 3 dagar i följd	Reducera till 0,5 MIE (5 mikrog)/kg/dag
Om ANC är > 1,0 x 10 ⁹ /l ytterligare 3 dagar i följd	Avsluta filgrastim
Om ANC sjunker till < 1,0 x 10 ⁹ /l under behandlingsperioden bör filgrastimdosen höjas igen enligt stegen ovan	

För mobilisering av perifera stamceller hos patienter som genomgår myelosuppressiv eller myeloablativ terapi följt av transplantation av autologa perifera stamceller

Rekommenderad dos filgrastim vid mobilisering av perifera stamceller med enbart filgrastim: 1,0 MIE (10 mikrog)/kg/dag som 24 timmars kontinuerlig subkutan infusion eller som en daglig subkutan singelinjektion 5 till 7 dagar i följd. Filgrastim bör spädas i 20 ml glukoslösning 50 mg/ml (5 %) för infusion (se avsnitt 6.6 för spädningsinstruktion). Tidpunkt för leukaferes: en eller två leukafereser på

dag 5 och 6 är ofta tillräckligt. Under andra omständigheter kan ytterligare leukafereser vara nödvändiga. Filgrastimbehandlingen bör fortsätta till den sista leukaferesen.

Rekommenderad dos filgrastim vid mobilisering av perifera stamceller efter myelosuppressiv kemoterapi är 0,5 MIE (5 mikrog)/kg/dag given som daglig subkutan injektion från första dagen efter avslutad kemoterapi tills förväntat nadir för neutrofila granulocyter har passerats och antalet neutrofila granulocyter har återgått till normalintervallet. Leukaferes bör göras under den period då ANC ökar från $< 0,5 \times 10^9/l$ till $> 5,0 \times 10^9/l$. För patienter som inte fått omfattande kemoterapi är oftast en leukaferes tillräcklig. Under andra omständigheter rekommenderas ytterligare leukafereser.

För mobilisering av perifera stamceller hos friska donatorer före allogen perifer stamcellstransplantation

För mobilisering av perifera stamceller hos friska donatorer bör filgrastim ges subkutan i 4 till 5 dagar i följd med en dos av 1,0 MIE (10 mikrog)/kg/dag. Leukaferes bör påbörjas dag 5 och fortsätta till dag 6 om det behövs för att samla 4×10^6 CD34⁺ celler/kg av mottagarens kroppsvikt.

Till patienter med svår kronisk neutropeni

Kongenital neutropeni

Rekommenderad startdos är 1,2 MIE (12 mikrog)/kg/dag subkutan som enkeldos eller uppdelat på flera doser.

Idiopatisk eller cyklisk neutropeni

Rekommenderad startdos är 0,5 MIE (5 mikrog)/kg/dag subkutan som enkeldos eller uppdelat på flera doser.

Dosjustering

Filgrastim bör administreras dagligen med subkutan injektion tills antalet neutrofila granulocyter har nått och kan bibehållas över $1,5 \times 10^9/l$. När svar på behandlingen erhållits bör minsta effektiva dos som krävs för att uppehålla denna nivå fastställas. Daglig långtidsbehandling krävs för att bibehålla ett adekvat antal neutrofila granulocyter. Efter en till två veckors behandling kan startdosen dubbleras eller halveras beroende på patientens svar. Därefter kan dosen justeras individuellt varje eller varannan vecka för att bibehålla ett genomsnittligt antal neutrofila granulocyter mellan $1,5 \times 10^9/l$ och $10 \times 10^9/l$. En snabbare dosökning kan övervägas hos patienter med svåra infektioner. 97 % av de patienter som svarade på behandlingen i kliniska studier svarade fullständigt på doser om 2,4 MIE (24 mikrog/kg/dag). Säkerheten av filgrastim vid långtidsbehandling med doser över 2,4 MIE (24 mikrog)/kg/dag till patienter med svår kronisk neutropeni (SCN) har inte fastställts.

Till patienter med HIV infektion

För att upphäva neutropeni

Rekommenderad startdos filgrastim är 0,1 MIE (1 mikrog)/kg/dag given dagligen som subkutan injektion med en titrering upp till maximalt 0,4 MIE (4 mikrog)/kg/dag tills antalet neutrofila granulocyter har normaliserats och kan bibehållas (ANC $> 2,0 \times 10^9/l$). I kliniska studier har mer än 90 % av patienterna svarat på dessa doser med upphävd neutropeni inom en median på 2 dagar.

Hos ett mindre antal patienter ($< 10 \%$) krävdes doser på upp till 1,0 MIE (10 mikrog)/kg/dag för att upphäva neutropenin.

För att bibehålla normalt antal neutrofila granulocyter

När neutropeni är upphävd bör minsta effektiva dos för att bibehålla ett normalt antal neutrofila granulocyter fastställas. Initial dosjustering till alternerade dagliga doser med 30 MIE (300 mikrog)/dag via subkutan injektion rekommenderas. Beroende på patientens ANC kan ytterligare dosjustering vara nödvändig för att bibehålla antalet neutrofila granulocyter $> 2,0 \times 10^9/l$. I kliniska studier krävdes 30 MIE (300 mikrog)/dag i 1 till 7 dagar per vecka för att bibehålla ANC över $2,0 \times$

$10^9/l$. Frekvensen var i genomsnitt 3 dagar per vecka. Långtidsbehandling kan krävas för att bibehålla ANC över $2,0 \times 10^9/l$.

Speciella populationer

Äldre patienter

Kliniska studier med filgrastim har inkluderat ett litet antal äldre patienter, men särskilda studier har inte utförts på denna grupp och därför kan specifika dosrekommendationer inte ges.

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Studier av filgrastim hos patienter med svårt nedsatt njur- eller leverfunktion visar att det har en likartad farmakokinetisk och farmakodynamisk profil som hos normala individer. Dosjustering krävs inte under dessa omständigheter.

Användning till barn med svår kronisk neutropeni (SCN) och vid cancer

Sextiofem procent av patienterna med SCN, som ingått i kliniska studier, var under 18 år. Effekten av behandlingen var påtaglig hos denna åldersgrupp som främst omfattade patienter med kongenital neutropeni. Det fanns inga skillnader i säkerhetsprofilerna för pediatrika patienter som behandlats för svår kronisk neutropeni.

Data från kliniska studier av pediatrika patienter visar att säkerheten och effekten av filgrastim är densamma för vuxna och barn som behandlas med cytotoxisk kemoterapi.

Doseringsrekommendationer till barn är desamma som för vuxna som behandlas med myelosuppressiv cytotoxisk kemoterapi.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar

Filgrastim ska inte användas för att öka dosen av cytotoxisk kemoterapi utöver fastställda doseringsanvisningar (se nedan).

Filgrastim bör inte ges till patienter med svår kongenital neutropeni (Kostmans syndrom) med onormal cytogenetik (se nedan).

Försiktighet hos patienter med akut myeloid leukemi

Malign celltillväxt

Granulocytkolonistimulerande faktor kan aktivera tillväxt av maligna myeloida celler *in vitro* och liknande effekter kan också ses hos vissa icke-myeloida celler *in vitro*.

Säkerheten och effekten av filgrastimadministrering hos patienter med myelodysplastiskt syndrom eller kronisk myelogen leukemi har inte fastställts. Därför är filgrastim inte indicerat för användning vid dessa tillstånd. Särskild försiktighet bör iakttas för att skilja diagnosen blasttransformation vid kronisk myeloid leukemi från akut myeloid leukemi.

Då säkerhets- och effektdata är begränsade hos patienter med sekundär AML bör försiktighet iaktas vid administrering av filgrastim.

Säkerheten och effekten av filgrastimadministrering hos *de novo* AML patienter < 55 år med god cytogenetik [t(8;21), t(15;17) och inv(16)] har inte fastställts.

Övrig försiktighet

Monitorering av skelettdensiteten kan vara indicerat hos patienter som har underliggande osteoporotiska skelettsjukdomar och genomgår kontinuerlig behandling med filgrastim i mer än 6 månader.

Sällsynta pulmonella biverkningar, framförallt interstitiell pneumoni, har rapporterats efter administrering av G-CSF. Hos patienter som nyligen haft lunginfiltrat eller pneumoni kan risken vara större. Debut av pulmonella symtom som hosta, feber och dyspné i kombination med radiologiska tecken på lunginfiltrat eller nedsatt lungfunktion kan vara begynnande tecken på akut andningssviktsyndrom hos vuxna (ARDS). Administrering av filgrastim bör avbrytas och lämplig behandling ges i dessa fall.

Speciell försiktighet hos cancerpatienter

Leukocytos

Leukocytvärden på $100 \times 10^9/l$ eller högre har observerats hos färre än 5 % av patienter som har behandlats med filgrastimdoser över 0,3 MIE (3 mikrog)/kg/dag. Inga biverkningar som direkt kan hänföras till denna grad av leukocytos har rapporterats. Mot bakgrund av de potentiella risker svår leukocytos kan innebära bör leukocytantalet dock kontrolleras regelbundet under behandlingen med filgrastim. Om antalet leukocyter överstiger $50 \times 10^9/l$ efter förväntat nadir bör filgrastimbehandlingen omedelbart avbrytas. När filgrastim används för mobilisering av perifera stamceller bör behandlingen dock avbrytas eller dosen minskas när leukocytantalet ökar till $> 70 \times 10^9/l$.

Risker associerade med ökade kemoterapidoser

Speciell försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter som får höga doser kemoterapi eftersom förbättrade tumörresultat inte har visats och ökade doser av kemoterapeutiska medel kan leda till ökad toxicitet, inklusive kardiella, pulmonella, neurologiska och dermatologiska effekter (se Produktresumé för respektive kemoterapeutiska medel som används).

Behandling med enbart filgrastim förhindrar inte trombocytopeni och anemi orsakad av myelosuppressiv kemoterapi. På grund av möjligheten att få högre doser kemoterapi (dvs. fulla doser enligt doseringsschemat) löper patienten större risk att utveckla trombocytopeni och anemi. Regelbunden kontroll av trombocytantalet och hematokritvärden rekommenderas. Särskild försiktighet bör iakttagas vid administrering av kemoterapeutiska medel ensamma eller i kombination vilka är kända för att orsaka svår trombocytopeni.

Användning av perifera stamceller mobiliserade med filgrastim har visats reducera graden och durationen av den trombocytopeni som följer av myelosuppressiv eller myeloablativ kemoterapi.

Övrig försiktighet

Effekterna av filgrastim hos patienter med avsevärt reducerat antal myeloida stamceller har inte studerats. Filgrastim verkar primärt på neutrofila prekursorer så att ett förhöjt antal neutrofila granulocyter erhålls. Därför kan neutrofilsvaret vara nedsatt hos patienter med reducerat antal prekursorer (t.ex. de som behandlats med omfattande strålbehandling eller kemoterapi eller har tumörfiltrat i benmärgen).

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

En ökad hematopoetisk aktivitet i benmärgen vid behandling med tillväxthormoner kan associeras med en transient positiv benscanning. Detta måste tas i beaktan då benscanningsresultat analyseras.

Speciell försiktighet hos patienter som genomgår mobilisering av perifera stamceller

Mobilisering

Det finns ingen prospektiv randomiserad jämförelse mellan de två rekommenderade mobiliseringsmetoderna (filgrastim enbart eller i kombination med myelosuppressiv kemoterapi) inom

samma patientpopulation. Graden av variation mellan enskilda patienter och mellan laboratorieanalyser av CD34⁺-celler gör att en direkt jämförelse mellan olika studier är svår. Det är därför svårt att rekommendera en optimal metod. Valet av mobiliseringsmetod bör därför övervägas i relation till de allmänna målen för behandling av en enskild patient.

Tidigare exponering för cytostatika

Patienter som har genomgått mycket omfattande myelosuppressiv behandling uppvisar eventuellt inte tillräcklig mobilisering av perifera stamceller för att åstadkomma rekommenderat minimiutbyte (2,0 x 10⁶ CD34⁺-celler/kg) eller påskyndad trombocytnormalisering i samma grad.

Vissa cytotoxiska medel uppvisar särskild toxicitet på den hematopoetiska stamcellspoolen och kan därför påverka mobiliseringen negativt. Substanser såsom melfalan, karmustin (BCNU) och karboplatin, administrerade under långa perioder före försök till stamcellsmobilisering, kan minska stamcellsutbytet. Administrering av melfalan, karboplatin eller BCNU tillsammans med filgrastim har däremot visats sig vara effektiv för mobilisering av stamceller. När transplantation av perifera stamceller förutses, bör man planera in mobiliseringen tidigt i patientens behandlingsplan. Speciell uppmärksamhet bör riktas på antalet mobiliserade stamceller hos dessa patienter innan administrering av högdoskemoterapi sker. Om utbytet enligt kriterierna ovan är otillräckligt bör andra behandlingsalternativ som inte kräver stamceller övervägas.

Bestämning av stamcellsutbytet

Vid bestämning av antalet perifera stamceller efter skörd hos patienter behandlade med filgrastim bör särskild uppmärksamhet riktas på kvantifieringsmetoden. Resultaten av flödescytopetrianalyser av CD34⁺-celler varierar beroende på den exakta metod som används och därför behöver rekommendationer för antal baserade på studier i andra laboratorier tolkas med försiktighet.

Statistisk analys av förhållandet mellan det antal CD34⁺-celler som återförs till patienten och hastigheten för trombocytnormalisering efter högdoskemoterapi indikerar ett komplext men kontinuerligt samband.

Den rekommenderade minimimängden 2 x 10⁶ CD34⁺-celler/kg baseras på publicerad erfarenhet som har resulterat i adekvat hematologisk återuppyggnad. Ett utbyte högre än detta förefaller höra samman med en snabbare återhämtning, ett lägre utbyte med långsammare återhämtning.

Speciell försiktighet hos friska donatorer som genomgår mobilisering av perifera stamceller

Mobilisering av perifera stamceller ger inte en direkt klinisk fördel hos friska donatorer och bör endast övervägas i syftet allogen stamcellstransplantation.

Mobilisering av perifera stamceller bör endast övervägas hos donatorer som uppfyller kliniska och laboratoriemässiga kriterier för stamcellsdonation. Speciell uppmärksamhet bör riktas på hematologiska värden och infektionssjukdomar.

Säkerheten och effekten av filgrastim har inte utvärderats hos friska donatorer < 16 år eller > 60 år.

Övergående trombocytopeni (antal trombocyter < 100 x 10⁹/l) efter filgrastimbehandling och leukaferes observerades hos 35 % av undersökta personer. Av dessa rapporterades två fall där antalet trombocyter var < 50 x 10⁹/l och tillskrevs leukaferesen.

Om mer än en leukaferes krävs bör speciell uppmärksamhet ägnas åt donatorer med trombocytantal < 100 x 10⁹/l före leukaferesen. Generellt bör inte aferes utföras när antalet trombocyter är < 75 x 10⁹/l.

Leukaferes bör inte utföras hos donatorer som behandlas med antikoagulantia eller som har kända defekter i hemostasen.

Administrering av filgrastim bör avbrytas eller dosen minskas när leukocyntalet ökar till $> 70 \times 10^9/l$.

Donatorer som behandlas med G-CSF för mobilisering av perifera stamceller bör kontrolleras tills hematologiska värden återgår till normala.

Övergående cytogena förändringar har observerats hos friska donatorer efter G-CSF-behandling. Betydelsen av dessa förändringar gällande utveckling av hematologisk malignitet är okänd. Långtidsuppföljning avseende säkerhet hos donatorer pågår. Emellertid kan inte risk för aktivering av en malign myeloid klon uteslutas. Det rekommenderas att aferescentrum utför en systematisk registrering och följer stamcellsdonatorer för att försäkra sig om uppföljning avseende långtidssäkerheten.

Vanliga men normalt asymtomatiska fall av splenomegali och mycket sällsynta fall av mjältruftur har rapporterats hos friska donatorer och patienter efter behandling med G-CSFs. Enstaka fall av mjältruftur var fatala. Därför skall mjältens storlek kontrolleras noggrant (t.ex. klinisk undersökning, ultraljud). En diagnos på mjältruftur bör övervägas hos donatorer och/eller patienter som rapporterar vänstersidig smärta i övre buken eller vid skuldran.

Pulmonella biverkningar (hemoptys, lungblödning, lunginfiltrat, dyspné och hypoxi) har i mycket sällsynta fall rapporterats hos friska donatorer efter marknadsföringen. Vid misstänkta eller bekräftade pulmonella biverkningar skall utsättande av behandlingen med filgrastim övervägas och lämplig medicinsk behandling ges.

Speciell försiktighet hos mottagare av allogena perifera stamceller mobiliserade med filgrastim

Nuvarande data tyder på att immunologiska interaktioner mellan allogent PBPC-transplantat och mottagaren kan vara förenat med en ökad risk för akut och kronisk GvHD jämfört med benmärgstransplantation.

Speciell försiktighet hos patienter med SCN

Blodbilden

Trombocytantalet bör kontrolleras noggrant, särskilt under de första veckorna av filgrastimbehandlingen. Tillfälligt behandlingsuppehåll eller dosreducering av filgrastim bör övervägas hos patienter som utvecklar trombocytopeni, dvs. trombocytantal konsekvent $< 100\,000/mm^3$.

Även andra blodbildsförändringar förekommer så som anemi och övergående ökning av myeloida stamceller, vilka kräver noggrann kontroll av blodbilden.

Övergång till leukemi eller myelodysplastiskt syndrom

Speciell uppmärksamhet bör iakttas vid diagnosen svår kronisk neutropeni för att skilja denna från andra hematopoetiska störningar såsom aplastisk anemi, myelodysplasi och myeloid leukemi. Fullständig kontroll av blodbilden med differential- och trombocyträkning samt utredning av benmärgens morfologi och karyotyp bör utföras innan behandling startas.

Frekvensen av myelodysplastiska syndrom (MDS) eller leukemi var låg (ca 3 %) vid kliniska försök hos patienter med SCN som behandlats med filgrastim. Denna observation har bara gjorts hos patienter med kongenital neutropeni. MDS och leukemier är naturliga komplikationer av sjukdomen och sambandet med filgrastimbehandling är osäkert. En subgrupp med cirka 12 % av patienterna som hade normal cytogenetik vid utgångsläget utvecklade senare abnormiteter, inklusive monosomi 7, vid upprepade utvärderingar. Om patienter med SCN utvecklar onormal cytogenetik bör nyttan av fortsatt filgrastimbehandling noggrant vägas mot riskerna. Behandlingen med filgrastim bör avbrytas om MDS eller leukemi uppkommer. Det är för närvarande oklart om långtidsbehandling av patienter med SCN predisponerar dessa patienter för onormal cytogenetik, MDS eller leukemi. Morfologisk och cytogenetisk benmärgsundersökning rekommenderas regelbundet (ca var 12:e månad) hos patienterna.

Övrig försiktighet

Orsaker till övergående neutropeni, så som virusinfektioner, bör uteslutas.

Splenomegali är en direkt effekt av behandling med filgrastim. Trettioen procent (31 %) av patienterna i studier dokumenterades med palperbar splenomegali. Ökning i volym (mätt med röntgen) uppkom tidigt under behandlingen med filgrastim och tenderade att plana ut. Dosreduktioner observerades bromsa eller hindra progressionen av mjältförstoring och hos 3 % av patienterna krävdes splenektomi. Mjältens storlek bör kontrolleras regelbundet. Abdominell palpation bör vara tillräckligt för att upptäcka onormal ökning av mjältens volym.

Hematuri/proteinuri förekom hos ett fåtal patienter. Regelbunden urinanalys bör utföras för kontroll av detta.

Säkerhet och effekt hos nyfödda och patienter med autoimmun neutropeni har inte fastställts.

Speciell försiktighet hos patienter med HIV-infektion

Blodbilden

ANC bör kontrolleras noggrant, särskilt under de första veckorna av filgrastimbehandling. En del patienter kan svara mycket snabbt på den första dosen filgrastim med en väsentlig ökning av antalet neutrofila granulocyter. Det rekommenderas att ANC kontrolleras dagligen under de 2 till 3 första dagarna av filgrastimbehandling. Därefter bör ANC kontrolleras minst två gånger per vecka de första två veckorna och därefter en gång per vecka eller en gång varannan vecka vid underhållsbehandling. Vid oregelbunden dosering med 30 MIE (300 mikrog)/dag av filgrastim kan en stor variation i patientens ANC förekomma över tiden. För att bestämma patientens nadir-ANC rekommenderas det att blodprov tas för mätning av ANC omedelbart före en planerad filgrastimbehandling.

Risk associerad med ökade doser av myelosuppressiva läkemedel

Behandling med enbart filgrastim utesluter inte trombocytopeni och anemi orsakad av myelosuppressiva läkemedel. Ett resultat av möjligheten att få högre doser eller ett större antal av dessa läkemedel tillsammans med filgrastimbehandling är att patienten kan löpa större risk att utveckla trombocytopeni och anemi. Regelbunden kontroll av blodvärden rekommenderas (se ovan).

Myelosuppression orsakad av infektioner och maligniteter

Påverkan av benmärgen vid opportunistiska infektioner så som komplex av *Mycobacterium avium* eller av maligniteter så som lymfom kan orsaka neutropeni. Hos patienter med känd benmärgspåverkan på grund av infektion eller malignitet ska behandling av den underliggande orsaken övervägas som komplement till administrering av filgrastim för behandling av neutropeni. Effekterna av filgrastim på neutropeni som orsakats genom benmärgspåverkan på grund av infektion eller malignitet är inte fastställd.

Speciell försiktighet hos patienter med sicklecellssjukdom

Sicklecellkriser, i vissa fall fatal, har rapporterats vid användning av filgrastim hos patienter med sicklecellssjukdom. Läkare skall iaktta försiktighet vid bedömning om filgrastim skall användas av patienter med sicklecellssjukdom. Filgrastim skall endast ges efter noggrann bedömning av potentiella risker och fördelar.

Hjälpämnen

Filgrastim ratiopharm innehåller sorbitol. Patienter med följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: fruktosintolerans.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Säkerheten och effekten av filgrastimbehandling given samma dag som myelosuppressiv cytotoxisk kemoterapi har inte fastställts definitivt. Administrering av filgrastim rekommenderas inte i intervallet 24 timmar före till 24 timmar efter kemoterapi p.g.a. snabbt delande myeloida cellers känslighet för myelosuppressiv cytotoxisk kemoterapi. Preliminära resultat från ett litet antal patienter, vilka behandlats samtidigt med filgrastim och 5-fluorouracil visar att svårighetsgraden av neutropeni kan förvärras.

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

Då litium påverkar frisättningen av neutrofila granulocyter är det troligt att litium kan förstärka effekten av filgrastim. Fastän denna interaktion inte har studerats formellt finns det inga bevis för att en sådan interaktion är skadlig.

4.6 Gravitet och amning

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med filgrastim saknas. Rapporter från litteraturen har påvisat att filgrastim passerar över placenta hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se 5.3). Risken för människa är okänd. Filgrastim skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Det är okänt om filgrastim utsöndras i bröstmjolk. Utsöndring av filgrastim i mjölk har inte studerats på djur. Beslut om att fortsätta/avbryta amning eller att fortsätta/avbryta filgrastimbehandling bör fattas med hänsyn till barnets fördelar av bröstuppfödning och kvinnans fördelar av filgrastimbehandling.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Filgrastim har en liten eller moderat effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Ifall patienten upplever trötthet skall patienten rådas vara försiktig vid bilkörning och vid användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

I kliniska studier exponerades 541 cancerpatienter och 188 friska frivilliga för Filgrastim ratiopharm. Den säkerhetsprofil av Filgrastim ratiopharm som observerades i dessa kliniska studier stämde överens med den som rapporterades med referensprodukten i dessa studier.

Följande biverkningar och frekvenser har observerats vid behandling med filgrastim baserat på publicerad information.

Utvärderingen av biverkningar baserar sig på följande frekvenser:

Mycket vanlig:	$\geq 1/10$
Vanlig:	$\geq 1/100, < 1/10$
Mindre vanlig:	$\geq 1/1\ 000, < 1/100$
Sällsynt:	$\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$
Mycket sällsynt:	$< 1/10\ 000$
Inga kända:	kan inte beräknas från tillgängliga data

Inom varje frekvens presenteras biverkningarna enligt fallande svårighetsgrad

Cancerpatienter

De vanligaste biverkningarna av filgrastim i kliniska studier med rekommenderad dos var mild eller måttlig muskel- och skelettvärk (hos 10 % av patienterna) och svår muskel- och skelettvärk (hos 3 % av patienterna). Muskel- och skelettvärk kan vanligen kontrolleras med vanliga analgetika. Mindre vanliga biverkningar var påverkan på urinvägarna, främst mild eller måttlig dysuri.

I randomiserade, placebokontrollerade kliniska studier, ökade inte filgrastim incidensen av biverkningar förknippade med cytotoxisk kemoterapi. De biverkningar som rapporterats, med samma frekvens hos patienter behandlade med filgrastim/kemoterapi och placebo/kemoterapi, inkluderade illamående och kräkningar, alopeci, diarré, trötthet, anorexi, inflammation i slemhinnorna, huvudvärk, hosta, hudutslag, bröstsmärta, allmän svaghet, ont i halsen, förstoppning och ospecifik smärta.

Reversibla, dosberoende och vanligen mildt eller måttligt förhöjda värden av laktatdehydrogenas (LDH), alkalisk fosfat, serumurinsyra respektive gammaglutamyltransferas (GGT) förekom med filgrastim hos cirka 50 %, 35 %, 25 % respektive 10 % av patienterna vid rekommenderad dos

Övergående minskning av blodtrycket, som inte kräver medicinsk behandling, har rapporterats i enstaka fall.

Det har förekommit rapporter om graft versus host-reaktion (GvHD) och dödsfall hos patienter som fått G-CSF efter allogena benmärgstransplantation (se avsnitt 5.1).

Vaskulära störningar, inkluderande veno-ocklusiv sjukdom och rubbningar i vätskevolym, har rapporterats i enstaka fall hos patienter som genomgår högdosbehandling med kemoterapi följt av autolog benmärgstransplantation. Orsakssambandet med filgrastim har inte fastställts.

Mycket sällsynta fall av kutan vaskulit har rapporterats hos patienter behandlade med filgrastim. Mekanismen för vaskulit hos patienter som behandlas med filgrastim är okänd.

Förekomst av Sweets syndrom (akut febril dermatos) har rapporterats i enstaka fall. Då en signifikant andel av dessa patienter led av leukemi, vilket kan vara förenat med Sweets syndrom, har ett orsakssamband med filgrastim inte fastställts.

Exacerbation av reumatoid artrit har observerats i enstaka fall.

Pseudogikt har rapporterats hos cancerpatienter som behandlats med filgrastim.

Sällsynta pulmonella biverkningar omfattande interstitiell pneumoni, lungödem och lunginfiltrat har rapporterats. I några fall resulterade detta i andningssvikt eller akut andningssviktsyndrom hos vuxna (ARDS) som kan vara fatalt (se avsnitt 4.4).

Allergiska reaktioner: allergiliknande reaktioner, inklusive anafylaxi, hudutslag, nässelutslag, angioödem, dyspné och hypotoni, som uppträdde vid initial eller upprepad behandling, har rapporterats hos patienter som fått filgrastim. Rapporteringen var totalt sett vanligare efter intravenös administrering. I en del fall har symptomen återkommit vid behandling, vilket antyder ett kausalt samband. Filgrastim skall avslutas permanent hos patienter som upplever en allvarlig allergisk reaktion.

Enstaka fall av sicklecellkriser har rapporterats hos patienter med sicklecellsjukdom (se avsnitt 4.4).

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
<i>Metabolism och nutrition</i>	Mycket vanliga	Förhöjt alkalisk fosfatas, förhöjt LDH, förhöjd urinsyra
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Vanliga	Huvudvärk
<i>Blodkärl</i>	Sällsynta	Vaskulära rubbningar
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	Vanliga	Hosta, ont i halsen
	Mycket sällsynta	Lunginfiltrat
<i>Magtarmkanalen</i>	Mycket vanliga	Illamående/kräkningar
	Vanliga	Förstoppning, anorexi, diarré, inflammation i slemhinnorna
<i>Lever och gallvägar</i>	Mycket vanliga	förhöjt GGT-värde
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Vanliga	Alopeci, hudutslag
	Mycket sällsynta	Sweets syndrom, kutan vaskulit
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	Mycket vanliga	Bröstmärta, muskel- och skelettvärk
	Mycket sällsynta	Exacerbation av reumatoid artrit
<i>Njurar och urinvägar</i>	Mycket sällsynta	Påvefkan på urinvägarna
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Vanliga	Trötthet, allmän svaghet
	Mindre vanliga	Ospecifik smärta
	Mycket sällsynta	Allergisk reaktion

Mobilisering av perifera stamceller hos friska donatorer

Den vanligaste rapporterade biverkningen var mild till måttlig övergående muskel- och skelettvärk. Leukocytos (leukocyter $> 50 \times 10^9/l$) observerades hos 41 % av donatorerna och övergående trombocytopeni (trombocyter $< 100 \times 10^9/l$) hos 35 % av donatorerna efter administrering av filgrastim och leukaferes.

Övergående mindre höjningar av alkalisk fosfatas, LDH, ASAT (aspartataminotransferas i serum) och urinsyra har rapporterats hos friska donatorer som har behandlats med filgrastim. Dessa gav inga kliniska sequela.

Exacerbation av artritsymtom har observerats i mycket sällsynta fall.

Symtom som tyder på svåra allergiska reaktioner har rapporterats i mycket sällsynta fall.

Huvudvärk troligen orsakad av filgrastim har rapporterats i studier med perifera stamcellsdonatorer.

Vanliga men normalt asymtomatiska fall av splenomegali och mycket sällsynta fall av mjältruftur har rapporterats hos friska donatorer och patienter efter behandling med G-CSFs (se avsnitt 4.4).

Pulmonella biverkningar (hemoptys, lungblödning, lunginfiltrat, dyspné och hypoxi) har i mycket sällsynta fall rapporterats hos friska donatorer efter marknadsföringen (se avsnitt 4.4).

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Mycket vanliga	Leukocytos, trombocytopeni
	Mindre vanliga	Mjältrubbning
<i>Metabolism och nutrition</i>	Vanliga	Förhöjt alkalisk fosfatas, förhöjt LDH
	Mindre vanliga	Förhöjt ASAT, hyperurikemi
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Mycket vanliga	Huvudvärk
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	Mycket vanliga	Muskel- och skelettvärk
	Mindre vanliga	Exacerbation av reumatoid artrit
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Mindre vanliga	Svår allergisk reaktion

Patienter med SCN

Biverkningar relaterade till filgrastimbehandling hos patienter med svår kronisk neutropeni har rapporterats och för några av dessa tycks frekvensen avta med tiden.

De vanligaste biverkningarna av filgrastim var bensmärta och allmän muskel- och skelettvärk.

Andra biverkningar som har observerats är mjältförstoring, vilken kan vara progressiv i en minoritet av fallen, samt trombocytopeni. Huvudvärk och diarré har rapporterats kort efter filgrastimbehandlingens start hos färre än 10 % av patienterna. Anemi och näsblödning har också rapporterats.

Övergående förhöjda serumvärden av urinsyra i serum, laktatdehydrogenas och alkalisk fosfatas utan kliniska symtom observerades. Övergående måttlig nedgång i blodglukosvärde (icke-fastevärde) har också observerats.

Biverkningar som möjligen kan relateras till filgrastimbehandling och som förekom hos < 2 % av patienterna med svår kronisk neutropeni var reaktion vid injektionsstället, huvudvärk, hepatomegali, artralgi, alopeci, osteoporos och utslag.

Under långtidsbehandling har kutan vaskulit rapporterats hos 2 % av patienter med svår kronisk neutropeni. Proteinuri/hematuri har rapporterats i mycket sällsynta fall.

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Mycket vanliga	Anemi, splenomegali
	Vanliga	Trombocytopeni
	Mindre vanliga	Mjältrubbning
<i>Metabolism och nutrition</i>	Mycket vanliga	Sänkt glukos, förhöjt alkalisk fosfatas, förhöjt LDH, hyperurikemi
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Vanliga	Huvudvärk
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	Mycket vanliga	Näsblödning
<i>Magtarmkanalen</i>	Vanliga	Diarré
<i>Lever och gallvägar</i>	Vanliga	Hepatomegali
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Vanliga	Alopeci, kutan vaskulit, smärta vid injektionsstället, utslag
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	Mycket vanliga	Muskel- och skelettvärk
	Vanliga	Osteoporos
<i>Njurar och urinvägar</i>	Mindre vanliga	Hematuri, proteinuri

Patienter med HIV

De enda biverkningar som i kliniska studier konsekvent ansågs vara relaterade till behandling med filgrastim var muskel- och skelettvärk, främst mild till måttlig bensmärta och myalgi. Incidensen liknade den som rapporterats för cancerpatienter.

Mjältförstoring rapporterades vara relaterat till behandling med filgrastim hos < 3 % av patienterna. I samtliga fall var den mild till måttlig vid palpation och förloppet var benign. Ingen patient hade diagnosen hypersplenism och ingen genomgick splenektomi. Orsakssambandet med filgrastim är oklart då mjältförstoring är ett vanligt fynd hos patienter med HIV-infektion och förekommer i olika grad hos de flesta AIDS-patienter.

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Vanliga	Mjältrubbning
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	Mycket vanliga	Muskel- och skelettvärk

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats.

Utsättning av filgrastimbehandling resulterar vanligen i en 50 % nedgång i antalet cirkulerande neutrofila granulocyter inom 1 till 2 dagar, med återgång till normalnivå inom 1 till 7 dagar.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Koloni stimulerande faktorer, ATC kod L03AA02

Humant G-CSF är ett glykoprotein som reglerar produktion och frisättning av funktionella neutrofila granulocyter från benmärg. Filgrastim ratiopharm innehållande r-metHuG-CSF (filgrastim) orsakar en markant ökning av antalet neutrofila granulocyter i perifert blod inom 24 timmar efter administrering, samt en mindre ökning av antalet monocyter. I vissa fall av SCN kan filgrastim även inducera en mindre ökning av antalet cirkulerande eosinofila och basofila granulocyter i förhållande till basvärdet. En del av dessa patienter kan ha eosinofili eller basofili före behandlingen. Ökningen av antalet

neutrofila granulocyter är dosberoende vid rekommenderad dos. Neutrofila granulocyter som produceras i samband med behandling med filgrastim uppvisar normal eller ökad funktion i tester av kemotaxi och fagocytos. Vid avslutad filgrastimbehandling minskar antalet cirkulerande neutrofila granulocyter med 50 % inom 1 till 2 dagar och återgår till normala värden inom 1 till 7 dagar.

Behandling med filgrastim till patienter som behandlas med cytotoxisk kemoterapi leder till en signifikant minskning av förekomst, svårighetsgrad och duration av neutropeni och febril neutropeni. Behandling med filgrastim minskar signifikant den febrila neutropenitiden, antibiotikaanvändningen och sjukhusvistelsen efter induktionskemoterapi vid akut myeloisk leukemi eller myeloablativ behandling följt av benmärgstransplantation. Incidensen av feber och dokumenterade infektioner minskade inte vid någon av dessa behandlingar. Durationen av feber minskade inte hos patienter som genomgick myeloablativ behandling följt av benmärgstransplantation.

Behandling med filgrastim, enbart eller efter kemoterapi, mobiliserar hematopoetiska stamceller till perifert blod. Dessa autologa perifera stamceller kan skördas och infunderas efter cytotoxisk kemoterapi i högdos, antingen istället för eller som tillägg till benmärgstransplantation. Infusion av perifera stamceller påskyndar hematopoesens återhämtning och minskar durationen för risk för blödningskomplikationer och behovet av trombocyttransfusioner.

Mottagare av allogena perifera stamceller mobiliserade med filgrastim erhöll signifikant snabbare hematologisk återhämtning, vilket gav en signifikant kortare tid för trombocytåterhämtning utan behandlingsstöd jämfört med vid allogen benmärgstransplantation.

En retrospektiv europeisk studie som utvärderade användningen av G-CSF efter allogen benmärgstransplantation hos patienter med akuta leukemier tydde på en ökad risk för GvHD, behandlingsrelaterad mortalitet (TRM) och mortalitet när G-CSF administrerades. I en separat retrospektiv internationell studie på patienter med akuta och kroniska myeloga leukemier sågs ingen effekt på risken för GvHD, TRM och mortalitet. I en metaanalys av studier av allogen transplantation, som inkluderade resultaten av nio prospektiva, randomiserade prövningar, 8 retrospektiva studier och 1 fallkontrollerad studie, påvisades ingen effekt på riskerna för akut GvHD, kronisk GvHD eller tidig behandlingsrelaterad mortalitet.

Relativ risk (95% KI) för GvHD och TRM efter behandling med G-CSF efter benmärgstransplantation					
<i>Publikation</i>	<i>Studieperiod</i>	<i>N</i>	<i>Akut GvHD av grad II-IV</i>	<i>Kronisk GvHD</i>	<i>TRM</i>
Metaanalys (2003)	1986-2001 ^a	1 198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Europeisk retrospektiv studie (2004)	1992-2002 ^b	1 789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Internationell retrospektiv studie (2006)	1995-2000 ^b	2 110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)
^a Analysen inkluderade studier som inbegrep benmärgstransplantation under denna period; några studier använde GM-CSF (granulocyt-makrofagkolinistimulerande faktor)					
^b Analysen inkluderar patienter som genomgick benmärgstransplantation under denna period					

Hos majoriteten av friska donatorer, som före allogen perifer stamcellstransplantation behandlas med filgrastim för mobilisering av perifera stamceller, fås en skörd av 4×10^6 CD34⁺-celler/kg av mottagarens kroppsvikt efter två leukafereser. Friska donatorer ges en subkutan dos om 10 mikrog/kg/dag under 4 till 5 dagar i följd.

Behandling med filgrastim till patienter, barn eller vuxna, med svår kronisk neutropeni (svår kongenital, cyklisk och idiopatisk neutropeni) inducerar en ihållande ökning av antalet neutrofila granulocyter i perifert blod och en reduktion av antalet infektioner och relaterade händelser.

Behandling med filgrastim normaliserar antalet neutrofila granulocyter hos patienter med HIV-infektion. Detta underlättar planerad dosering av antivirala och/eller andra myelosuppressiva läkemedel. Det finns inga belägg för att HIV-infekterade patienter som behandlas med filgrastim visar en ökning i HIV-replikation.

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

Effekten och säkerheten av Filgrastim ratiopharm har utvärderats i randomiserade, kontrollerade studier i fas III av bröstcancer, lungcancer och non-Hodgkinlymfom. Det fanns inga relevanta skillnader mellan Filgrastim ratiopharm och referensprodukten avseende duration av svår neutropeni och incidens av febril neutropeni.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Randomiserade, singelblinda crossover-studier med singeldos på 196 friska frivilliga visade att Filgrastim ratiopharms farmakokinetiska profil var jämförbar med referensprodukten efter subkutan och intravenös administrering.

Clearance av filgrastim har visats följa första ordningens farmakokinetik både efter subkutan och intravenös administrering. Halveringstiden för elimination av filgrastim i serum är cirka 3,5 timmar och clearance är ungefär 0,6 ml/min/kg. Kontinuerlig infusion av filgrastim över en period på upp till 28 dagar till patienter som återhämtar sig efter autolog benmärgstransplantation, visade inga tecken på läkemedelsackumulering och resulterade i jämförbara halveringstider. Det finns en positiv linjär korrelation mellan dos och serumkoncentration av filgrastim både vid intravenös och subkutan administrering. Efter subkutan administrering av rekommenderade doser bibehölls serumkoncentrationer över 10 ng/ml under 8 till 16 timmar. Distributionsvolymen i blod är cirka 150 ml/kg.

Hos cancerpatienter var den farmakokinetiska profilen för Filgrastim ratiopharm och referensprodukten jämför efter engångsdos och upprepad dos vid subkutan administrering.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, gentoxicitet och lokal tolerans visade inte några särskilda risker för människa.

Prekliniska data från gångse studier avseende allmäntoxicitet visade förväntade farmakologiska effekter inklusive ökat antal leukocyter, myeloid hyperplasi i benmärg, extramedullär hematopoes och mjältförstoring.

Ingen effekt observerades varken på fertiliteten eller dräktigheten hos råttor. Det finns inga bevis från studier på råttor och kaniner att filgrastim är teratogent. En ökad förekomst av embryoförlust har observerats hos kaniner, men inga missbildningar har setts.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Ättiksyra
Natriumhydroxid
Sorbitol (E420)
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Filgrastim ratiopharm skall inte spädas i natriumkloridlösning.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

Utspädd filgrastim kan adsorberas till glas- och plastmaterial utom när det är utspätt som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Efter utspädning: Den spädda lösningen för infusion har visat kemisk och fysikalisk stabilitet i 24 timmar vid 2 °C till 8 °C. Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden och förvaringsbetingelser användarens ansvar. Förvaringstiden skall normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C till 8 °C såvida inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

För förvaring av det utspädda läkemedlet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förfylld spruta av typ I glas med en permanent fastsatt kanyl av rostfritt stål.

Förpackning innehållande 1, 5 eller 10 förfyllda sprutor med 0,8 ml injektions- eller infusionsvätska, lösning, eller multiförpackningar innehållande 10 (2 förpackningar med 5) förfyllda sprutor med 0,8 ml injektions- eller infusionsvätska.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

Spädning till en slutkoncentration mindre än 0,2 MIE (2 mikrog) per ml rekommenderas aldrig.

Lösningen skall inspekteras visuellt före användning. Bara klara lösningar utan partiklar skall användas.

För patienter som behandlas med filgrastim spätt till en koncentration lägre än 1,5 MIE (15 mikrog) per ml bör humant serumalbumin (HSA) tillföras till en slutkoncentration av 2 mg/ml.

Exempel: Vid en slutlig injektionsvolym av 20 ml då totaldosen av filgrastim är lägre än 30 MIE (300 mikrog) skall man tillsätta 0,2 ml 20 % human serumalbuminlösning.

Utspädd i 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för infusion är Filgrastim ratiopharm kompatibelt med glas och flera olika plaster, så som PVC, polyolefin (kopolymer av polypropen och polyeten) och polypropen.

Filgrastim ratiopharm innehåller inget konserveringsmedel. Beroende på risken för mikrobiell kontaminering är Filgrastim ratiopharm i förfyllda sprutor endast avsedda för engångsbruk.

Oavsiktlig nedfrysning påverkar inte stabiliteten hos Filgrastim ratiopharm negativt.

All oanvänd produkt eller avfall ska förstöras i enlighet med lokala krav.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 15 september 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMEN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu/>.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN(SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS
- B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

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

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Merckle Biotec GmbH
Dornierstraße 10
DE-89079 Ulm
Tyskland

I läkemedlets tryckta bipacksedel skall namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta satsen anges.

B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING SOM ÅLAGTS INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

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

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

Ej relevant.

- **ÖVRIGA VILLKOR**

System för farmakovigilans

Innehavaren av godkännandet av försäljning måste säkerställa att systemet för läkemedelsövervakning (farmakovigilans), enligt version 2.1 och presenterat i modul 1.8.1 i Ansökan om Godkännandet för Försäljning, är implementerat och i funktion före och under den tid som produkten finns på marknaden.

Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning har förbundit sig att utföra de studier och de ytterligare farmakovigilansaktiviteter som beskrivs i planen för farmakovigilans, enligt överenskommelse i version 5 av riskhanteringsplanen presenterad i modul 1.8.2 av ansökan om godkännandet för försäljning och eventuella påföljande, av CHMP beslutade, uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan, enligt CHMP Guideline för riskhanteringssystem för läkemedel för humant bruk, skall inlämnas samtidigt som nästa biverkningsrapport (Periodic Safety Update Report = PSUR).

Dessutom skall en uppdaterad riskhanteringsplan inlämnas:

- Om ny information har erhållits som kan påverka gällande säkerhetsprofil, farmakovigilansplan eller riskminimeringsaktiviteter

- Inom 60 dagar efter att en betydelsefull (farmakovigilans eller riskminimering) milstolpe har nåtts
- På begäran av EMEA

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Yttre förpackning

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Filgrastim ratiopharm 30 MIE/0,5 ml injektions- eller infusionsvätska, lösning

filgrastim

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

En förfylld spruta innehåller 30 miljoner internationella enheter (MIE) (300 mikrogram) filgrastim i 0,5 ml (60 MIE/ml, 600 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumhydroxid, ättiksyra, sorbitol, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor. Läs bipacksedeln före användning.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektions- eller infusionsvätska, lösning

1 förfylld spruta med 0,5 ml

5 förfyllda sprutor med 0,5 ml

10 förfyllda sprutor med 0,5 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning

Subkutan användning och intravenös användning.

Endast för engångsbruk.

Ta enligt följande:

Ruta för förskrivna dos

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

Efter utspädning är hållbarheten 24 timmar.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/449/001 1 förfylld spruta
EU/1/08/449/002 5 förfyllda sprutor
EU/1/08/449/004 10 förfyllda sprutor

13. BATCHNUMMER

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Filgrastim ratiopharm 30 MIE/0,5 ml

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Yttre förpackning

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Filgrastim ratiopharm 48 MIE/0,8 ml injektions- eller infusionsvätska, lösning

filgrastim

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

En förfylld spruta innehåller 48 miljoner internationella enheter (MIE) (480 mikrogram) filgrastim i 0,8 ml (60 MIE/ml, 600 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumhydroxid, ättiksyra, sorbitol, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor. Läs bipacksedeln före användning.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektions- eller infusionsvätska, lösning

1 förfylld spruta med 0,8 ml

5 förfyllda sprutor med 0,8 ml

10 förfyllda sprutor med 0,8 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning och intravenös användning.

Endast för engångsbruk.

Ta enligt följande:

Ruta för förskrivna dos

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

Efter utspädning är hållbarheten 24 timmar.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/449/005 1 förfylld spruta
EU/1/08/449/006 5 förfyllda sprutor
EU/1/08/449/008 10 förfyllda sprutor

13. BATCHNUMMER

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Filgrastim ratiopharm 48 MIE/0,8 ml

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Yttre etikett till multipelförpackning omslagen i transparent folie – med blue box

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Filgrastim ratiopharm 30 MIE/0,5 ml injektions- eller infusionsvätska.

Filgrastim

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

Varje förfylld spruta innehåller 30 miljoner internationella enheter [MIE] (300 mikrogram) filgrastim i 0,5 ml (60MIE/ml, 600 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumhydroxid, ättiksyra, sorbitol, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor. Läs bipacksedeln före användning.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektions- eller infusionsvätska, lösning

10 förfyllda sprutor med 0,5 ml

Multipelförpackning innehållande 2 paket, med 5 förfyllda sprutor i varje paket.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedels före användning.

Subkutan användning och intravenös användning.

Endast för engångsbruk.

Ta enligt följande:

Ruta för förskrivna dos

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDINGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

Efter utspädning är hållbarheten 24 timmar.

9. SÄRSKILDA FÖRVARNINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/449/003 2 x 5 förfyllda sprutor

13. BATCHNUMMER

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Yttre etikett till multipelförpackning omslagen i transparent folie – med blue box

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Filgrastim ratiopharm 48 MIE/0,8 ml injektions- eller infusionsvätska.

Filgrastim

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

Varje förfylld spruta innehåller 48 miljoner internationella enheter [MIE] (480 mikrogram) filgrastim i 0,8 ml (60MIE/ml, 600 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumhydroxid, ättiksyra, sorbitol, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor. Läs bipacksedeln före användning.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektions- eller infusionsvätska, lösning

10 förfyllda sprutor med 0,8 ml

Multipelförpackning innehållande 2 paket, med 5 förfyllda sprutor i varje paket.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning och intravenös användning.

Endast för engångsbruk.

Ta enligt följande:

Ruta för förskrivna dos

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

Efter utspädning är hållbarheten 24 timmar.

9. SÄRSKILDA FÖRVARNINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/449/007 2 x 5 förfyllda sprutor

13. BATCHNUMMER

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ MELLANKARTONGEN

Multipelförpackning – utan blue box

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Filgrastim ratiopharm 30 MIE/0,5 ml injektions- eller infusionsvätska.

Filgrastim

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

Varje förfylld spruta innehåller 30 miljoner internationella enheter [MIE] (300 mikrogram) filgrastim i 0,5 ml (60MIE/ml, 600 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumhydroxid, ättiksyra, sorbitol, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor. Läs bipacksedeln före användning.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektions- eller infusionsvätska, lösning

5 förfyllda sprutor med 0,5 ml

Del av multipelförpackning innehållande 2 paket, 5 förfyllda sprutor i varje paket.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning och intravenös användning.

Endast för engångsbruk.

Ta enligt följande:

Ruta för förskrivna dos

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDINGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

Efter utspädning är hållbarheten 24 timmar.

9. SÄRSKILDA FÖRVARNINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/449/003 2 x 5 förfyllda sprutor

13. BATCHNUMMER

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Filgrastim ratiopharm 30 MIE/0,5 ml

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ MELLANKARTONGEN

Multipelförpackning – utan blue box

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Filgrastim ratiopharm 48 MIE/0,8 ml injektions- eller infusionsvätska.

Filgrastim

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

Varje förfylld spruta innehåller 48 miljoner internationella enheter [MIE] (480 mikrogram) filgrastim i 0,8 ml (60MIE/ml, 600 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumhydroxid, ättiksyra, sorbitol, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor. Läs bipacksedeln före användning.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektions- eller infusionsvätska, lösning

5 förfyllda sprutor med 0,8 ml

Del av multipelförpackning innehållande 2 paket, 5 förfyllda sprutor i varje paket.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning och intravenös användning.

Endast för engångsbruk.

Ta enligt följande:

Ruta för förskrivna dos

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

Efter utspädning är hållbarheten 24 timmar.

9. SÄRSKILDA FÖRVARNINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/449/007 2 x 5 förfyllda sprutor

13. BATCHNUMMER

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Filgrastim ratiopharm 48 MIE/0,8 ml

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Förfylld spruta

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Filgrastim ratiopharm 30 MIE/0,5 ml injektions- eller infusionsvätska, lösning

Filgrastim

SC

IV

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

4. BATCHNUMMER

Batch

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,5 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Förfylld spruta

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Filgrastim ratiopharm 48 MIE/0,8 ml injektions- eller infusionsvätska, lösning

Filgrastim

SC

IV

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

4. BATCHNUMMER

Batch

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,8 ml

6. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Filgrastim ratiopharm 30 MIE/0,5 ml injektions- eller infusionsvätska, lösning
Filgrastim ratiopharm 48 MIE/0,8 ml injektions- eller infusionsvätska, lösning

Filgrastim

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Filgrastim ratiopharm är och vad det används för
2. Innan du tar Filgrastim ratiopharm
3. Hur du tar Filgrastim ratiopharm
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Filgrastim ratiopharm ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD Filgrastim ratiopharm ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Vad Filgrastim ratiopharm är

Filgrastim ratiopharm innehåller den aktiva substansen filgrastim. Filgrastim är ett protein framställt genom bioteknologi i bakterier som kallas *Escherichia coli*. Det tillhör en grupp av proteiner som kallas cytokiner och liknar i mycket hög grad ett naturligt protein (granulocytolonistimulerande faktor [G-CSF]) som produceras i kroppen. Filgrastim stimulerar benmärgen (den vävnad där nya blodceller bildas) att producera fler blodceller, särskilt en viss typ av vita blodkroppar. Vita blodkroppar är viktiga eftersom de hjälper kroppen att bekämpa infektioner.

Vad Filgrastim ratiopharm används för

Din läkare har ordinerat Filgrastim ratiopharm för att hjälpa din kropp att producera flera vita blodkroppar.

Din läkare kommer att berätta varför du behandlas med Filgrastim ratiopharm.

Filgrastim ratiopharm används vid

- behandling med cyostatika
- benmärgstransplantation
- svår kronisk neutropeni
- neutropeni hos HIV-patienter
- perifer stamcellsmobilisering

2. INNAN DU TAR FILGRASTIM RATIOPHARM

Ta inte Filgrastim ratiopharm

- om du är allergisk (överkänslig) mot filgrastim eller något av övriga innehållsämnen i Filgrastim ratiopharm.

Var särskilt försiktig med Filgrastim ratiopharm

- om du får hosta, feber och svårt att andas, vilket kan bero på en lungsjukdom (se del ”4. Eventuella biverkningar”)

- om du har sicklecellsjukdom eller
- om du får smärta till vänster i övre buken eller vid skuldran, vilket kan bero på problem med mjälten (se del ”4. Eventuella biverkningar”)

Du kommer att behöva lämna blodprov regelbundet under behandlingen med Filgrastim ratiopharm för att kontroll av antalet neutrofila granulocyter och andra vita blodkroppar i blodet. Detta ger läkaren information om hur bra behandlingen fungerar och visar även om behandlingen behöver fortsätta.

Användning av andra läkemedel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Graviditet och amning

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Filgrastim ratiopharm har inte undersökts på gravida kvinnor. Det är viktigt att du talar om för läkaren om du är gravid, tror du kan vara gravid eller planerar att bli gravid eftersom han eller hon kan besluta att du inte bör ta denna medicin.

Det är okänt om filgrastim passerar över till bröstmjolk. Därför kan läkaren besluta att du inte bör ta denna medicin om du ammar.

Körförmåga och användning av maskiner

Ifall du känner dig trött skall du inte köra eller använda farliga verktyg eller maskiner.

Viktig information om några innehållsämnen i Filgrastim ratiopharm

Detta läkemedel innehåller sorbitol (en sockerart). Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

3. HUR DU TAR FILGRASTIM RATIOPHARM

Ta alltid Filgrastim ratiopharm enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Vanlig dos är...

Den mängd Filgrastim ratiopharm du behöver beror på vilket tillstånd du tar Filgrastim ratiopharm för och på din kroppsvikt. Läkaren talar om för dig när du ska sluta ta Filgrastim ratiopharm. Det är helt normalt att genomgå flera behandlingsperioder med Filgrastim ratiopharm.

Filgrastim ratiopharm och behandling med cytostatika

Vanlig dos är 0,5 miljoner internationella enheter (MIE) per kilogram kroppsvikt dagligen. Till exempel om du väger 60 kg kommer din dagliga dos att vara 30 miljoner internationella enheter (MIE). Behandlingen pågår vanligtvis i 14 dagar. Vid vissa sjukdomstyper kan emellertid längre behandling upp till ungefär en månad behövas.

Filgrastim ratiopharm och benmärgstransplantation

Vanlig startdos är 1 miljon internationella enheter (MIE) per kilogram kroppsvikt dagligen. Till exempel om du väger 60 kg kommer din dagliga dos att vara 60 miljoner internationella enheter (MIE). Vanligtvis får du första dosen Filgrastim ratiopharm tidigast 24 timmar efter cytostatikabehandling men inom 24 timmar efter att du har fått din benmärgstransfusion. Efter detta undersöker läkaren ditt blod dagligen för att få veta hur bra behandlingen fungerar och vilken dos som är lämplig för dig. Behandlingen pågår tills mängden vita blodkroppar i ditt blod når ett visst värde.

Filgrastim ratiopharm och svår kronisk neutropeni

Vanlig startdos ligger mellan 0,5 miljoner och 1,2 miljoner internationella enheter (MIE) per kilogram kroppsvikt dagligen som engångsdos eller fördelat på flera doser. Efter detta undersöker läkaren ditt

blod för att få veta hur bra behandlingen fungerar och för att hitta den dos som passar dig bäst. Långtidsbehandling med Filgrastim ratiopharm krävs för neutropeni.

Filgrastim ratiopharm och HIV-infektion

Vanlig startdos ligger mellan 0,1 och 0,4 miljoner internationella enheter (MIE) per kilogram kroppsvikt dagligen. Läkaren kommer att undersöka ditt blod regelbundet för att få veta hur bra behandlingen fungerar. När antalet vita blodkroppar i blodet har återgått till det normala kan dosfrekvensen eventuellt minskas till färre än en per dag. Läkaren fortsätter att undersöka ditt blod regelbundet och rekommenderar den bästa dosen för dig. Långtidsbehandling med Filgrastim ratiopharm kan krävas för att uppehålla normalt antal vita blodkroppar i blodet.

Filgrastim ratiopharm och perifer stamcellstransplantation

Om du donerar stamceller till dig själv ligger vanlig dos mellan 0,5 miljoner och 1 miljon internationella enheter (MIE) per kilogram kroppsvikt dagligen. Filgrastim ratiopharmbehandlingen kommer att pågå upp till 2 veckor och i exceptionella fall längre. Läkaren kontrollerar ditt blod för att avgöra när det är den bästa tiden att samla stamceller.

Om du donerar stamceller till en annan person är vanlig dos 1 miljon internationella enheter (MIE) per kilogram kroppsvikt dagligen. Filgrastim ratiopharmbehandlingen kommer att pågå i 4 till 5 dagar.

Administreringsätt

Denna medicin ges med injektion, antingen genom intravenös infusion (dropp) eller i vävnaden strax under huden. Detta kallas subkutan (SC) injektion. Om du får denna medicin genom subkutan injektion kan läkaren föreslå att du lär dig att ge dig själv injektionerna. Läkaren eller sköterskan ger dig instruktioner om hur du ska göra. Försök inte ge injektioner själv utan denna träning. En del av informationen du behöver ges i slutet av denna bipacksedel, men korrekt behandling av din sjukdom kräver nära och ständigt samarbete med läkaren.

De förfyllda sprutorna är endast för engångsbruk.

Om du har tagit för stor mängd av Filgrastim ratiopharm

Om du har tagit för stor mängd av Filgrastim ratiopharm ska du kontakta din läkare eller apotekspersonal så snart som möjligt.

Om du har glömt att ta Filgrastim ratiopharm

Injicera inte dubbel dos för att kompensera för glömd injektion.

Om du slutar att ta Filgrastim ratiopharm

Tala med din läkare innan du slutar ta Filgrastim ratiopharm.

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

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Filgrastim ratiopharm orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Följande frekvenskonventioner har använts för att evaluera biverkningarna:

Mycket vanlig: fler än 1 användare av 10

Vanlig: 1 till 10 användare av 100

Ovanlig: 1 till 10 användare av 1,000

Sällsynt: 1 till 10 användare av 10,000

Mycket sällsynt: färre än 1 användare av 10,000

Ingen känd frekvens: frekvensen kan inte beräknas från befintligt data

Allergiliknande reaktioner mot filgrastim omfattande hudutslag, upphöjda och kliande områden på huden och anafylaxi (svaghet, blodtrycksfall, svårigheter att andas och svullnad av ansiktet) har rapporterats. Om du tror du har en sådan reaktion ska du sluta injicera Filgrastim ratiopharm och söka läkarvård omedelbart.

Mjältförstoring och mycket sällsynta fall av mjältbristningar har rapporterats hos stamcellsdonatorer som tar filgrastim och hos patienter. Enstaka fall av mjältbristning orsakade dödsfall.

Det är viktigt att du kontaktar din **läkare genast** om du får **ont i övre vänstra sidan av buken eller vid vänster skuldra** eftersom detta kan tyda på problem med mjälten.

Det är också mycket viktigt att du kontaktar läkaren om du tror att du kan ha en infektion. En infektion kan yttra sig på många sätt. Ge akt på feber på 37,8 °C eller högre, frossbrytningar eller andra tecken på infektion såsom utslag, ont i halsen, diarré, ont i öronen, svårigheter eller smärtor när du andas eller problem så som hosta, pipande andning. Dessa symptom kan vara tecken på ett allvarligt problem med lungorna, som kan orsaka dödsfall. Om du har feber eller något av dessa symptom ska du kontakta läkaren genast och åka direkt till sjukhuset.

Ifall du lider av sickel cell anemi är det viktigt att du informerar din läkare innan du börjar injicera Filgrastim ratiopharm. Filgrastim kan i vissa fall förvärra sjukdomen.

Det är mycket vanligt att filgrastim ger skelett- och muskelvärk. Fråga din läkare vilken medicin du kan ta för att lindra värken.

Följande biverkningar är också möjliga:

- lågt antal röda blodkroppar som kan göra huden blek och orsaka en känsla av svaghet eller andnöd; lågt antal blodplättar som kan öka risken för blödningar och blåmärken, ökning av vita blodkroppar
- avstötning av transplanterad benmärg (ingen känd frekvens)
- förhöjda värden av vissa lever- eller blodzymer; höga värden av urinsyra i blodet, låga glukosvärden i blodet
- huvudvärk
- tillfälligt lågt blodtryck, blodkärlsrubbningar som kan orsaka smärta, rodnad och uppsvällning i extremiteterna
- näsblod, hosta, ont i halsen
- hosta, feber och andningssvårigheter eller blodiga upphostningar (ingen känd frekvens)
- illamående, uppkastningar, förstoppning, diarré, förlorad aptit, mukositt (smärtsam inflammation och ulceration i den mukosa membran runt tarmkanalen)
- smärtsam eller besvärlig urinering (mycket sällsynt); blod i urinen, protein i urinen
- förstörd lever
- inflammerade blodkärl, ofta med utslag (mycket sällsynt); förekomst av plommonfärgade, upphöjda, smärtsamma förändringar på armar och ben (ibland i ansiktet och på halsen) tillsammans med feber (Sweets syndrom, mycket ovanlig); håravfall, smärta vid injektionsstället; utslag
- ledvärk; värk i bröstet; försämrad reumatisk värk; minskad mängd kalcium i benvävnaden; värkande och svullna leder liknande gikt (ingen känd frekvens)
- trötthet, allmän svaghet, odefinierbar smärta

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR FILGRASTIM RATIOPHARM SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på yttre förpackningen och den förfyllda sprutan efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Använd inte Filgrastim ratiopharm om den är grumlig eller innehåller partiklar.

Mediciner ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är filgrastim. En ml injektions- eller infusionsvätska innehåller 60 miljoner internationella enheter [MIE] (600 mikrogram) filgrastim
Filgrastim ratiopharm 30 MIE/0,5 ml: En förfylld spruta innehåller 30 miljoner internationella enheter [MIE] (300 mikrogram) filgrastim i 0,5 ml vätska.
Filgrastim ratiopharm 48MIE/0,8 ml: En förfylld spruta innehåller 48 miljoner internationella enheter [MIE] (480 mikrogram) filgrastim i 0,8 ml vätska.
- Övriga innehållsämnen är natriumhydroklorid, ättiksyra, sorbitol, polysorbit 80, vatten för injektionsvätskor.
Detaljerad information om ämnet sorbitol (en sockerart) finns på avsnitt 2., under rubriken ”Viktig information om några innehållsämnen i Filgrastim ratiopharm”.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Filgrastim ratiopharm är en injektions- eller infusionsvätska, lösning, i en förfylld spruta. Filgrastim ratiopharm är en klar och färglös lösning. Varje förfylld spruta innehåller 5,0 ml eller 0,8 ml vätska.

Filgrastim ratiopharm levereras i förpackningar med 1,5 eller 10 förfyllda sprutor eller i multipelförpackningar med 10 (2 paket med 5) förfyllda sprutor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Merckle Biotec GmbH
Dornierstraße 10
D-89079 Ulm
Tyskland

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

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

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

Denna bipacksedel godkändes senast

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

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

INFORMATION OM HUR DU GER DIG SJÄLV EN INJEKTION

Detta avsnitt innehåller information om hur du ger dig själv en injektion med Filgrastim ratiopharm. Det är viktigt att du inte försöker ge dig själv en injektion utan att först ha fått särskild träning av din läkare eller sköterska. Det är också viktigt att du kastar sprutorna i en punkteringssäker behållare. Om du inte är säker på hur du ger dig själv en injektion, eller om du har frågor, kontakta din läkare eller sköterska för att få hjälp.

Hur ger jag mig själv en injektion med Filgrastim ratiopharm?

Injektionen ska ges i vävnaden strax under huden. Detta kallas en subkutan injektion. Injektionerna ska tas ungefär samma tid varje dag.

Utrustning som du behöver

För att ge dig själv en subkutan injektion behöver du följande:

- en förfylld spruta med Filgrastim ratiopharm
- spritkompresser eller liknande
- en punkteringssäker behållare (plastbehållare från sjukhuset eller apoteket) så att du kan kasta använda sprutor säkert.

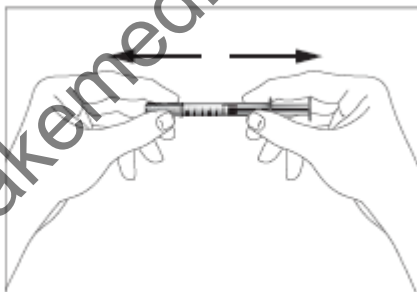
Vad bör jag göra innan jag ger mig själv en subkutan injektion med Filgrastim ratiopharm?

1. Försök att ta injektionen ungefär samma tid varje dag.
2. Ta din förfyllda spruta med Filgrastim ratiopharm ur kylskåpet.
3. Kontrollera utgångsdatum på den förfyllda sprutans etikett (Utg.dat.). Använd den inte om datumet har passerat den sista dagen i den månad som anges.
4. Kontrollera utseendet hos Filgrastim ratiopharm. Det måste vara en klar och färglös vätska. Om den innehåller partiklar ska du inte använda den.
5. Injektionen känns behagligare om du låter den förfyllda sprutan ligga i 30 minuter för att uppnå rumstemperatur eller håller den försiktigt i din hand under några minuter. Värm inte upp Filgrastim ratiopharm på något annat sätt (värm t.ex. inte upp sprutan i mikrovågsugn eller i hett vatten).
6. **Ta inte** bort skyddet på sprutan förrän du är färdig att injicera.
7. **Tvätta händerna noggrant.**
8. Sök upp en bekväm och väl upplyst plats och ställ allt du behöver inom räckhåll (den förfyllda sprutan med Filgrastim ratiopharm, spritkompresser och den punkteringssäkra behållaren).

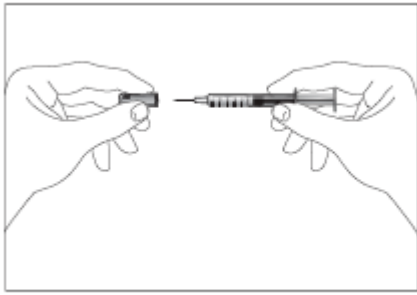
Hur förbereder jag min injektion med Filgrastim ratiopharm?

Innan du injicerar Filgrastim ratiopharm skall du göra följande:

1. Håll i sprutans cylinderbehållare och ta varsamt skyddet av nålen utan att vrida. Dra rakt ut på det sätt som visas i bild 1 och bild 2. Rör inte nålen och tryck inte på sprutkolven.



1



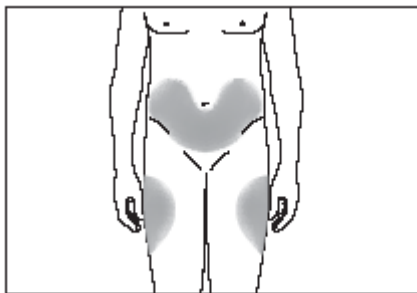
2

2. Du kan se en liten luftbubbla i den förfyllda sprutan. Om det finns luftbubblor i sprutan knackar du försiktigt på sprutan med fingrarna tills luftbubblorna stiger till sprutans spets. Håll sprutan så att nålen pekar uppåt och ta ut all luft från sprutan genom att trycka kolven uppåt.
3. Sprutan har en skala på cylinderbehållaren. Tryck in kolven till den siffra (ml) på sprutan som motsvarar den dos av Filgrastim ratiopharm som din läkare har ordinerat.
4. Kontrollera igen för att förvissa dig om att sprutan innehåller rätt dos Filgrastim ratiopharm.
5. Nu kan du använda den förfyllda sprutan.

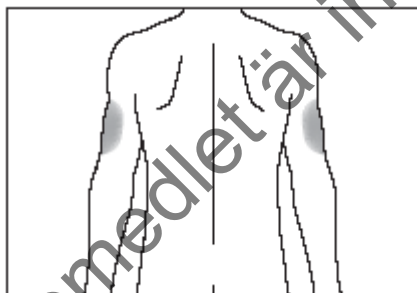
Var skall jag ta injektionen?

De lämpligaste injektionsställena är följande:

- högst upp på låren
- buken, utom området kring naveln (se bild 3).



3



4

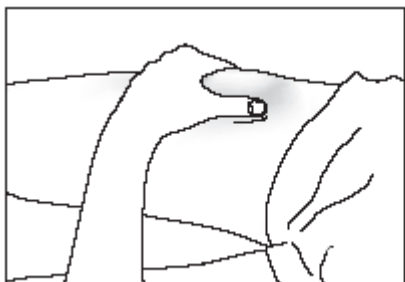
Om någon annan ger dig injektionen kan hon eller han också använda baksidan på dina armar (se bild 4).

Det är bättre att växla injektionsställe varje dag för att undvika risken för smärtor på ett ställe.

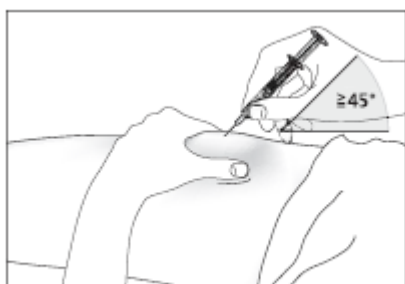
Hur ger jag mig själv injektionen?

1. Desinficera huden med en spritkompress och nyp ihop huden mellan tummen och pekfingeret, utan att klämma (se bild 5).
2. Stick in nålen helt genom huden så som visats av din sköterska eller läkare (se bild 6).
3. Dra ut kolven lite för att kontrollera att nålen inte har punkterat ett blodkärl. Om du ser blod i sprutan, ta ut nålen och stick in den på ett nytt ställe.

4. Injicera vätskan långsamt och jämnt utan att släppa greppet om huden.
5. Injicera endast den dos din läkare har ordinerat.
6. När du har injicerat vätskan, ta ut nålen och släpp huden.
7. En spruta skall endast användas till en injektion. Använd inte Filgrastim ratiopharm som eventuellt blivit kvar i sprutan.



5



6

Kom ihåg

Om du får problem, tveka inte att be din läkare eller sköterska om hjälp och råd.

Destruktion av använda sprutor

- Sätt inte tillbaka skyddet på använda nålar.
- Sätt använda sprutor i den punkteringssäkra behållaren och håll den utom syn- och räckhåll för barn.
- Kasta den fulla punkteringssäkra behållaren enligt föreskrifterna från läkaren, sköterskan eller apotekspersonalen.
- Kasta aldrig använda sprutor bland vanligt hushållsavfall.

FÖLJANDE INFORMATION ÄR ENDAST MENAD FÖR LÄKARE OCH SJUKVÅRDPERSONAL

Filgrastim ratiopharm innehåller inget konserveringsmedel. Beroende på risken för mikrobiell kontaminering är Filgrastim ratiopharm i förfyllda sprutor endast avsedda för engångsbruk.

Oavsiktlig nedfrysning påverkar inte stabiliteten hos Filgrastim ratiopharm negativt.

Filgrastim ratiopharm bör inte spädas ut i natriumkloridlösning. Detta läkemedel bör inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns nedan. Ifall filgrastim späds ut på annat sätt än de nedan nämnda kan det absorberas av glas och plast.

Vid behov kan Filgrastim ratiopharm spädas i 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för infusion. Spädning till en slutkoncentration mindre än 0,2 MIE (2 mikrog) per ml rekommenderas aldrig. Lösningen skall inspekteras visuellt före användning. Bara klara lösningar utan partiklar skall användas. För patienter som behandlas med filgrastim spätt till en koncentration lägre än 1,5 MIE (15 mikrog) per ml bör

humant serumalbumin (HSA) tillföras till en slutkoncentration av 2 mg/ml. Exempel: Vid en slutlig injektionsvolym av 20 ml då totaldosen av filgrastim är lägre än 30 MIE (300 mikrog) skall man tillsätta 0,2 ml 20 % human serumalbuminlösning. Utspädd i 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för infusion är Filgrastim ratiopharm kompatibelt med glas och flera olika plaster, så som PVC, polyolefin (kopolymer av polypropen och polyeten) och polypropen.

Efter utspädning: Kemiska och fysiska hållbarhetsstudier för den utspädda lösningen har gjorts för 24 timmar i 2 °C till 8 °C. För att undvika risken för mikrobiell kontaminering bör produkten användas omedelbart. Ifall den inte används omedelbart är användaren ansvarig för förhållanden innan användningen och hållbarhetstiden, som vanligen inte är längre än 24 timmar i 2 °C till 8 °C, om inte utspädningen gjorts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning