

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

Utgått markedsføringstillatelse

1. LEGEMIDLETS NAVN

Biograstim 30 MIE /0,5 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml oppløsning til injeksjon eller infusjon inneholder 60 millioner internasjonale enheter [MIE] (600 µg) filgrastim.

Hver ferdigfylt sprøyte inneholder 30 MIE (300 µg) filgrastim i 0,5 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

Filgrastim (rekombinant human metionylert granulocyt-kolonistimulerende faktor) produseres i *Escherichia coli* K802 ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver ml oppløsning inneholder 50 mg sorbitol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjons-/infusjonsvæske , oppløsning

Klar, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Biograstim er indisert for reduksjon i varighet av nøytropeni og insidens av febril nøytropeni hos pasienter behandlet med standard cytotoksisk kjemoterapi ved malignitet (med unntak av kronisk myelogen leukemi og myelodysplastiske syndromer) samt reduksjon av nøytropeni varigheten hos pasienter som får myeloablative behandling etterfulgt av benmargstransplantasjon som antas å ha økt risiko for langvarig alvorlig nøytropeni. Sikkerhet og effekt for filgrastim er lik hos voksne og barn som behandlet med cytotoksisk kjemoterapi.

Biograstim er indisert for mobilisering av stamceller høstet i perifert blod (PBPC).

Hos pasienter, barn eller voksne, med alvorlig kongenital, syklisk eller idiopatisk nøytropeni med et absolutt antall nøytrofile (ANC) på $\leq 0,5 \times 10^9/l$, og tidligere alvorlige eller gjentatte infeksjoner, er langvarig bruk av Biograstim indisert for å øke de nøytrofile verdiene og for å redusere insidens og varighet av infeksjonsrelaterte hendelser.

Biograstim er indisert for behandling av vedvarende nøytropeni (ANC mindre enn eller lik $1,0 \times 10^9/l$) hos pasienter med fremskredet HIV infeksjon, for å redusere risiko for bakterielle infeksjoner når andre muligheter for behandling av nøytropeni er uegnet.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Spesielle betingelser

Filgrastimbehandling bør bare gis i samarbeid med et onkologisenter som har erfaring med granulocyt-kolonistimulerende faktor (G-CSF) behandling og hematologi og har de nødvendige

diagnostiske fasiliteter. Prosedyrer for mobilisering og aferese bør utføres i samarbeide med et senter for onkologi-hematologi med akseptabel erfaring på området og hvor monitorering av hematopoietiske stamceller kan utføres på en korrekt måte.

Standard cytotoksisk kjemoterapi

Anbefalt dose med filgrastim er 0,5 MIE (5 µg)/kg/dag. Første dose med filgrastim skal ikke gis mindre enn 24 timer etter cytotoksisk kjemoterapi. Filgrastim kan gis som en daglig subkutan injeksjon eller som en daglig intravenøs infusjon fortynnet i glukoseoppløsning 50 mg/ml (5 %), gitt i løpet av 30 minutter (se pkt. 6.6 for instruksjon for fortynning).

Subkutan administrasjonsmåte er å foretrekke i de fleste tilfelle. En studie med enkeltdose administrasjon tyder på at intravenøs dosering kan forkorte varigheten av effekten. Klinisk relevans av dette funnet for gjentatte doseringer er ikke klarlagt. Valg av administrasjonsmåte må avgjøres på bakgrunn av individuelle kliniske forhold. I randomiserte kliniske studier ble det benyttet en subkutan dose på 23 MIE (230 µg)/m²/dag (4,0–8,4 µg/kg/dag).

Daglig dosering med filgrastim bør fortsette inntil det forventede nøytrofile nadir er passert og nøytrofile verdier har nådd normalt nivå. Etter standard kjemoterapi ved solide tumorer, lymfomer og lymfoid leukemi, er forventet behandlingstid for å oppnå disse kriterier opptil 14 dager. Etter induksjons- og konsolideringsbehandling for akutt myelogen leukemi kan behandlingstiden være betydelig lengre (opptil 38 dager), avhengig av den benyttede cytotoksiske kjemoterapiens type, dose og hyppighet.

Hos pasienter som får cytotoksisk kjemoterapi ser man typisk en forbigående økning i nøytrofile verdier 1–2 dager etter at filgrastimbehandling er satt i gang. For å oppnå en varig behandlingsrespons bør imidlertid ikke filgrastim-behandlingen avsluttes før det forventede nadir er passert og nøytrofilitallet har nådd normalt nivå. Det anbefales ikke å avslutte filgrastimbehandling før det forventede nøytrofile nadir er nådd.

Hos pasienter som får myeloablativ behandling etterfulgt av benmarqstransplantasjon

Anbefalt startdose med filgrastim er 1,0 MIE (10 µg)/kg/dag, gitt som en 30 minutters eller 24 timers intravenøs infusjon eller 1,0 MIE (10 µg)/kg/dag gitt med 24 timers kontinuerlig subkutan infusjon. Filgrastim skal fortynnes i 20 ml glukoseoppløsning 50 mg/ml (5 %) (se pkt. 6.6 for instruksjon for fortynning).

Første dose filgrastim bør ikke gis mindre enn 24 timer etter cytotoksisk kjemoterapi og innen 24 timer etter benmargsinfusjon.

Så snart det nøytrofile nadir er passert skal daglig dose med filgrastim titreres mot den nøytrofile responsen på følgende måte:

Nøytrofilitall	Filgrastim dosejustering
> 1,0 x 10 ⁹ /l i 3 påfølgende dager	Reduser til 0,5 MIE (5 µg)/kg/dag
Deretter, hvis ANC forblir > 1,0 x 10 ⁹ /l i 3 påfølgende dager	Avslutt filgrastim
Dersom ANC faller til < 1,0 x 10 ⁹ /l i løpet av behandlingsperioden, økes dosen med filgrastim trinnvis igjen i henhold til ovenstående skjema.	

For mobilisering av PBPC hos pasienter som får myelosuppressiv eller myeloablativ behandling etterfulgt av autolog transplantasjon av perifere stamceller

Anbefalt dose for PBPC mobilisering når filgrastim brukes alene er 1.0 MIE (10 µg)/kg/dag som kontinuerlig 24-timers subkutan infusjon eller subkutan injeksjon en gang daglig i 5 til 7 påfølgende dager. For infusjoner skal filgrastim fortynnes i 20 ml glukoseoppløsning 50 mg/ml (5 %) (se pkt. 6 for instruksjoner for fortynning). Tidspunkt for leukaferese: 1 eller 2 leukafereser på dag 5 og 6 er ofte

tilstrekkelig. Under andre forhold kan det være nødvendig med flere leukafereser. Filgrastim doseringen skal vedlikeholdes til siste leukaferese.

Anbefalt dose filgrastim for PBPC mobilisering etter myelosuppressiv kjemoterapi er 0,5 MIE (5 µg)/kg/dag som daglig subkutan injeksjon fra første dag etter avsluttet kjemoterapi til det forventede nøytrofile nadir er passert og nøytrofile verdier har nådd normalområdet. Leukaferese bør utføres i perioden når ANC stiger fra $< 0,5 \times 10^9/l$ til $> 5,0 \times 10^9/l$. For pasienter som ikke har fått omfattende kjemoterapi er én leukaferese ofte tilstrekkelig. Under andre forhold anbefales flere leukafereser.

For mobilisering av PBPC hos normale donorer i forkant av allogene transplantasjon av perifere stamceller

For PBPC mobilisering hos normale donorer bør filgrastim administreres med 1.0 MIE (10 µg)/kg/dag subkutan i 4 til 5 påfølgende dager. Leukaferese bør starte på dag 5 og fortsette til dag 6 ved behov for å samle 4×10^6 CD34⁺ celler/kg mottakers kroppsvekt.

Hos pasienter med alvorlig kronisk nøytropeni (SCN)

Kongenital nøytropeni

Anbefalt startdose er 1,2 MIE (12 µg)/kg/dag subkutan som enkeltdose eller fordelt på flere doser.

Idiopatisk eller sykkelig nøytropeni

Anbefalt startdose er 0,5 MIE (5 µg)/kg/dag subkutan som enkeltdose eller fordelt på flere doser.

Dosejustering

Filgrastim bør administreres daglig ved subkutan injeksjon til verdien av nøytrofile har nådd og kan opprettholdes på mer enn $1,5 \times 10^9/l$. Når responsen er oppnådd må man finne den minste effektive dose for å vedlikeholde dette nivået. Daglig administrering over lengre tid er påkrevd for å opprettholde et adekvat nøytrofilitall. Etter en til to ukers behandling kan startdosen dobles eller halveres avhengig av pasientens respons. Deretter kan dosen justeres individuelt i intervaller på 1–2 uker for å opprettholde en gjennomsnittlig nøytrofilverdi på mellom $1,5 \times 10^9/l$ og $10 \times 10^9/l$. En raskere doseøkning kan vurderes hos pasienter med alvorlige infeksjoner. I kliniske studier hadde 97 % av pasienter som responderte en fullstendig respons ved doser på $\leq 2,4$ MIE (24 µg)/kg/dag. Langsiktig sikkerhet er ikke dokumentert for filgrastim administrert i doser over 2,4 MIE (24 µg)/kg/dag til pasienter med SCN.

Hos pasienter med HIV-infeksjon

For reversering av nøytropeni

Anbefalt startdose filgrastim er 0,1 MIE (1 µg)/kg/dag gitt som daglig subkutan injeksjon med titrering opp til maksimalt 0,4 MIE (4 µg)/kg/dag til en normal verdi av nøytrofile er oppnådd og kan opprettholdes ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). I kliniske studier responderte > 90 % av pasientene ved disse doseringene, og oppnådde en reversering av nøytropeni i løpet av gjennomsnittlig 2 dager.

Hos et lite antall pasienter (< 10 %) var det påkrevd med doser opptil 1 MIE (10 µg)/kg/dag for å oppnå reversering av nøytropeni.

Opprettholdelse av normale verdier av nøytrofile granulocytter

Når nøytropenien er reversert må man finne den minste effektive dosen for å opprettholde en normal verdi av nøytrofile granulocytter. Det anbefales å justere startdosen til dosering annenhver dag med 30 MIE (300 µg)/dag ved subkutan injeksjon. Det kan bli behov for ytterligere dosejustering avhengig av pasientens ANC, for å opprettholde konsentrasjonen av nøytrofile granulocytter på $> 2,0 \times 10^9/l$. I kliniske studier var doser på opptil 30 MIE (300 µg)/dag 1 til 7 dager i uken påkrevd for å opprettholde ANC på $> 2,0 \times 10^9/l$, med en median dosehyppighet på 3 dager per uke. Administrasjon over lengre tid kan være nødvendig for å opprettholde $ANC > 2,0 \times 10^9/l$.

Spesielle pasientgrupper

Eldre pasienter

Kliniske studier med filgrastim har inkludert et lite antall eldre pasienter, men spesialstudier er ikke utført i denne pasientgruppen og spesielle doseanbefalinger kan derfor ikke gis.

Pasienter med nedsatt nyre – eller leverfunksjon

Studier med filgrastim hos pasienter med alvorlig nedsatt nyre – eller leverfunksjon har vist at det har en lignende farmakokinetisk og farmakologisk profil som hos normale individer. Dosejusteringer er ikke nødvendig i slike tilfelle.

Bruk hos barn med SCN eller kreft

I det kliniske SCN studieprogrammet var 65 % av pasientene under 18 år. Behandlingseffekten var tydelig for denne aldersgruppen, som inkluderte flest pasienter med kongenital nøytropeni. Det var ingen forskjell i sikkerhetsprofiler for pediatrike pasienter behandlet for alvorlig kronisk nøytropeni.

Data fra kliniske studier hos pediatrike pasienter indikerer at sikkerhet og effekt for filgrastim er lik hos både voksne og barn som får cytotoxisk kjemoterapi.

Doseanbefalinger hos pediatrike pasienter er de samme som hos voksne som får myelosuppressiv cytotoxisk kjemoterapi.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Spesielle advarsler

Filgrastim skal ikke brukes til å øke dosen av cytotoxisk kjemoterapi utover etablert doseringsregime (se nedenfor).

Filgrastim skal ikke brukes til pasienter med alvorlig kongenital nøytropeni (Kostmans syndrom) med unormal cytogenetikk (se nedenfor).

Spesielle forsiktighetsregler hos pasienter med akutt myelogen leukemi

Malign cellevekst

Granulocyt-kolonistimulerende faktor kan stimulere vekst av myeloide celler *in vitro* og lignende virkninger kan også sees i noen ikke-myeloide celler *in vitro*.

Sikkerhet og effekt av filgrastim administrering hos pasienter med myelodysplastisk syndrom eller kronisk myelogen leukemi er ikke dokumentert. Filgrastim er derfor ikke indisert for bruk ved slike tilstander. Spesiell forsiktighet bør utvises for å skille diagnosen blast-celle-transformasjon ved kronisk myelogen leukemi fra akutt myelogen leukemi.

På grunn av begrensede data om sikkerhet og effekt hos pasienter med sekundær AML, bør filgrastim administreres med forsiktighet.

Sikkerhet og effekt av filgrastim administrasjon hos *de novo* AML pasienter i alderen < 55 år med god cytogenetikk (t(8;21), t(15;17), og inv (16)) er ikke dokumentert.

Andre spesielle forsiktighetsregler

Monitorering av bentetthet kan være indisert hos pasienter som har underliggende osteoporotiske bensykdommer og får kontinuerlig behandling med filgrastim i mer enn 6 måneder.

Det er rapportert sjeldne pulmonale bivirkninger, særlig interstitiell pneumoni, etter administrasjon av G-CSF. Pasienter som nylig har hatt lungeinfiltrater eller lungebetennelse kan være utsatt for høyere risiko. Debut av pulmonale symptomer som hoste, feber og dyspné i forbindelse med radiologiske funn som lungeinfiltrater og svekket lungefunksjon kan være preliminære tegn på akutt lungesviktsyndrom hos voksne (ARDS). I slike tilfelle bør filgrastim seponeres og egnet behandling gis.

Det er rapportert kapillærlekkasjesyndrom etter administrasjon av G-CSF og det kjennetegnes av hypotensjon, hypoalbuminemi, ødem og hemokonsentrasjon. Pasienter som utvikler symptomer på kapillærlekkasjesyndrom, må monitoreres nøye og motta standard symptomatisk behandling, som kan inkludere behov for intensiv behandling (se pkt. 4.8).

Spesielle forsiktighetsregler hos kreftpasienter

Leukocytose

En konsentrasjon av hvite blodlegemer på $100 \times 10^9/l$ eller mer har vært observert hos mindre enn 5 % av pasientene som får filgrastim i doser over 0,3 MIE/kg/dag (3 µg/kg/dag). Det er ikke rapportert om noen bivirkninger som har direkte sammenheng med denne graden av leukocytose. Med tanke på de potensielle risikoene forbundet med alvorlig leukocytose bør imidlertid konsentrasjonen av hvite blodlegemer kontrolleres regelmessig under filgrastimbehandling. Dersom leukocytverdiene overstiger $50 \times 10^9/l$ etter forventet nadir, må filgrastimbehandling avsluttes umiddelbart. I perioden med administrasjon av filgrastim for PBPC mobilisering skal filgrastim-behandlingen avsluttes eller dosen reduseres dersom leukocytverdiene stiger til $> 70 \times 10^9/l$.

Risiko forbundet med økte doser kjemoterapi

Det bør utvises spesiell forsiktighet ved behandling av pasienter med høydose kjemoterapi da forbedret tumorresultat ikke er dokumentert, og økte doser av kjemoterapeutiske midler kan føre til økt toksisitet inkludert virkninger på hjerte- og lungefunksjonen, nervesystemet og huden (se Preparatomtalen for aktuelle kjemoterapeutiske midler som brukes).

Behandling med filgrastim alene utelukker ikke trombocytopeni og anemi som følge av myelosuppressiv kjemoterapi. På grunn av muligheten for å få høyere doser kjemoterapi (for eksempel fulle doser for det foreskrevne regimet) kan pasienten være utsatt for større risiko for trombocytopeni og anemi. Regelmessig kontroll av plater tall og hematokritt anbefales. Spesiell forsiktighet bør utvises ved administrasjon av enkle eller kombinerte kjemoterapeutiske midler som kan forårsake alvorlig trombocytopeni.

Det er påvist at bruk av filgrastim-mobiliserte PBPC kan redusere graden og varigheten av trombocytopeni etter myelosuppressiv eller myeloablativ kjemoterapi.

Andre spesielle forsiktighetsregler

Effekten av filgrastim hos pasienter med vesentlig redusert antall myeloide stamceller er ikke studert. Filgrastim virker primært på nøytrofile forløpere for å øke de nøytrofile verdiene. Hos pasienter med redusert antall forløpere kan derfor den nøytrofile responsen bli svakere (som hos pasienter behandlet med omfattende radioterapi eller kjemoterapi, eller som har benmargsinfiltrasjon av tumorer).

Det har vært rapportert transplantat versus vertssykdom (GvHD) og dødsfall hos pasienter som mottar G-CSF etter allogen benmargstransplantasjon (se pkt. 5.1).

Økt hematopoietisk aktivitet i benmargen som respons på vekstfaktorbehandling er blitt assosiert med transiente positive funn ved billed-diagnostikk av skjelettet. Dette bør tas i betraktning ved tolking av resultater fra billed-diagnostikk av skjelettet.

Spesielle forsiktighetsregler hos pasienter som gjennomgår mobilisering av perifere stamceller

Mobilisering

Det finnes ingen prospektive, randomiserte sammenligninger av de to anbefalte mobiliseringsmetodene (filgrastim alene eller i kombinasjon med myelosuppressiv kjemoterapi) innenfor samme pasientpopulasjon. Graden av variasjon mellom individuelle pasienter og mellom laboratorieanalyser av CD34⁺-celler betyr at direkte sammenligninger mellom ulike studier er vanskelig. Det er derfor vanskelig å anbefale en optimal metode. Valg av mobiliseringsmetode bør vurderes i sammenheng med målene for behandlingen for den enkelte pasient.

Tidligere eksponering for cytotoksiske midler

Pasienter som tidligere har gjennomgått svært omfattende myelosuppressiv behandling vil kanskje ikke vise tilstrekkelig mobilisering av PBPC til å oppnå anbefalt minimum resultat ($2,0 \times 10^6$ CD34⁺-celler/kg) eller samme grad av akselerasjon i økningen av platetallet.

Enkelte cytotoksiske midler viser særlig toksisitet for den hematopoietiske stamcellepoolen og kan ha en uheldig påvirkning på stamcellemobilisering. Midler som melfalan, karmustin (BCNU) og karboplatin kan redusere stamcelletallet dersom de administreres over lengre perioder i forkant av forsøk på stamcellemobilisering. Bruk av melfalan, karboplatin eller BCNU sammen med filgrastim har imidlertid vist seg å ha en positiv effekt på stamcellemobilisering. Når en transplantasjon av perifere stamceller planlegges anbefales det å planlegge prosedyren for stamcellemobilisering på et tidlig stadium av behandlingen. Det bør vies særlig oppmerksomhet mot antall stamceller som er mobilisert hos slike pasienter før det gis høydose kjemoterapi. Dersom resultatene ikke er tilstrekkelige, målt etter kriterier nevnt ovenfor, bør det vurderes andre behandlingsformer som ikke krever stamcellestøtte.

Vurdering av stamcelleresultat

Ved vurdering av antall stamceller som er høstet hos pasienter behandlet med filgrastim bør det legges særlig vekt på metoden for kvantifisering. Resultatene av cytometriske flyt-analyser for antall CD34⁺-celler varierer avhengig av hvilken presisjon den benyttede metoden har og anbefalinger med hensyn til tall basert på studier utført i andre laboratorier må derfor tolkes med forsiktighet.

Statistiske analyser av forholdet mellom antall CD34⁺-celler som ble re-infusert og hastigheten på blodplate gjenvinning etter høydose kjemoterapi indikerer et komplekst men kontinuerlig forhold.

Anbefalingen om et minimumsresultat på $2,0 \times 10^6$ CD 34⁺-celler/kg er basert på publiserte erfaringer som har resultert i tilstrekkelig hematologisk rekonstitusjon. Resultater over dette minimum synes å sammenfalle med en raskere bedring, mens lavere tall sammenfaller med en langsommere bedring.

Spesielle forsiktighetsregler hos normale donorer som gjennomgår mobilisering av perifere stamceller

Mobilisering av PBPC gir ingen direkte kliniske fordeler for normale donorer og bør bare vurderes med tanke på allogen stamcelletransplantasjon.

PBPC mobilisering bør bare vurderes hos donorer som tilfredsstiller normale kliniske og laboratoriemessige utvelgelseskriterier for stamcelledonasjon. Særlig oppmerksomhet bør utvises for hematologiske verdier og infeksjonssykdommer.

Sikkerhet og effekt for filgrastim hos normale donorer < 16 år eller > 60 år er ikke vurdert.

Forbigående trombocytopeni (platetall < $100 \times 10^9/l$) etter bruk av filgrastim og leukaferese ble observert hos 35 % av studiesubjektene. Blant disse ble det rapportert om to tilfeller med platetall < $50 \times 10^9/l$ som følge av leukafereseprosedyren.

Dersom det er behov for mer enn én leukaferese bør man være særlig oppmerksom på donorer med platetall < $100 \times 10^9/l$ før leukaferese; generelt skal ikke aferese utføres ved platetall < $75 \times 10^9/l$.

Leukaferese bør ikke utføres hos donorer som står på antikoagulantia eller som har kjente koagulasjonsforstyrrelser.

Administrering av filgrastim bør avsluttes eller dosen reduseres hvis leukocyttallet stiger til $> 70 \times 10^9/l$.

Donorer som får G-CSF for PBPC–mobilisering bør monitoreres til de hematologiske verdiene normaliseres.

Forbigående cytogene modifikasjoner er observert hos normale donorer etter G-CSF behandling. Betydningen av disse forandringer med hensyn til utvikling av hematologiske maligniteter er ikke kjent. Det pågår langsiktig sikkerhetsoppfølging av donorer. Risiko for stimulering av malign myeloid kloning kan ikke utelukkes. Det anbefales at aferesesenteret gjennomfører en systematisk registrering og sporing av stamcelledonorer i minst 10 år for å sikre monitorering av langtidssikkerhet.

Vanlig men generelt asymptomatiske tilfeller av splenomegali og meget sjeldne tilfeller av miltruptur har vært rapportert hos friske donorer og pasienter etter administrasjon av G-CSF. Enkelte tilfelle av miltruptur har vært fatale. Derfor bør miltens størrelse monitoreres nøye (for eksempel klinisk undersøkelse, ultralyd). Diagnosen miltruptur bør vurderes hos donorer og/eller pasienter som gir melding om abdominalsmerter i øvre del av venstre mageregion og smerter ytterst på skulderen.

Hos normale donorer ble pulmonare bivirkninger (hemoptyse, pulmonar blødning, lungeinfiltrater, dyspné og hypoksi) svært sjeldent rapportert etter markedsføring. I tilfelle mistenkte eller bekreftede pulmonare bivirkninger forekommer, bør det vurderes å avbryte behandlingen med filgrastim og gi relevant medisinsk behandling.

Spesielle forsiktighetsregler hos mottakere av allogen PBPC mobilisert med filgrastim

Tilgjengelige data indikerer at immunologisk interaksjon mellom allogen PBPC–transplantat og mottakeren kan ha sammenheng med en økt risiko for akutt og kronisk GvHD, sammenlignet med benmargstransplantasjon.

Spesielle forsiktighetsregler hos pasienter med SCN

Blodcelleverdier

Platetallet bør monitoreres nøye, særlig i løpet av de første få ukene med filgrastim-behandling. Det bør vurderes midlertidig stans eller reduksjon av filgrastimdosen hos pasienter som utvikler trombocytopeni, dvs. platetallet ligger konsekvent $< 100\,000/mm^3$.

Andre blodcelleforandringer kan forekomme, inkludert anemi og forbigående økning av antallet myeloide stamceller, som krever nøye monitorering av celletall.

Transformasjon til leukemi eller myelodysplastisk syndrom

Spesiell forsiktighet bør utvises ved diagnostisering av alvorlig kronisk nøytropeni for å skille dette fra andre hematopoietiske forstyrrelser som aplastisk anemi, myelodysplasi og myeloid leukemi. Fullstendig blodcelletelling med differensialtelling og platetall og en evaluering av benmargsmorfologi og karyotype bør utføres før behandling.

Det var en lav forekomst (ca 3 %) av myelodysplastiske syndromer (MDS) eller leukemi hos pasienter i kliniske studier med SCN behandlet med filgrastim. Denne observasjonen er bare gjort hos pasienter med kongenital nøytropeni. MDS og leukemi er naturlige komplikasjoner forbundet med sykdommen og en eventuell sammenheng med filgrastimbehandling er ikke fastslått. En undergruppe på ca. 12 % av pasientene som hadde normale cytogenetiske evalueringer ved baseline viste seg senere ved rutinekontroller å ha abnormiteter, inkludert monosomi 7. Dersom pasienter med SCN utvikler unormal cytogenetikk, bør risikofaktorer og fordeler ved fortsatt filgrastimbehandling vurderes nøye; filgrastim skal avsluttes dersom det oppstår MDS eller leukemi. Det er foreløpig usikkert om langtidsbehandling av pasienter med SCN vil predisponere pasienter for cytogenetiske abnormiteter, MDS eller leukemisk transformasjon. Det anbefales å utføre morfologisk og cytogenetisk benmargundersøkelser av pasientene med jevne mellomrom. (ca hver 12. måned).

Andre spesielle forsiktighetsregler

Årsaker til forbigående nøytropeni, som virusinfeksjoner, må utelukkes.

Forstørret milt er en direkte følge av behandling med filgrastim. Det er dokumentert at trettien prosent (31 %) av pasientene i studiene hadde palpabel splenomegali. Økt volum, målt radiografisk, forekom tidlig i filgrastim-behandlingen og tenderte til å flate ut. Dosereduksjoner viste seg å forsinke eller stoppe utviklingen av miltforstørrelsen og hos 3 % av pasientene måtte milten fjernes. Miltens størrelse bør evalueres regelmessig. Abdominal palpasjon bør være tilstrekkelig til å oppdage unormale økninger i miltvolum.

Hematuri/proteinuri forekom hos et lite antall pasienter. Det bør foretas regelmessige urinanalyser for å monitorere dette.

Sikkerhet og effekt hos nyfødte og pasienter med autoimmun nøytropeni er ikke dokumentert.

Spesielle forsiktighetsregler hos pasienter med HIV-infeksjon

Blodcelleverdier

ANC må monitoreres nøye, spesielt i løpet av de første få ukene av filgrastim-behandlingen. Enkelte pasienter kan respondere meget raskt på den første dosen med filgrastim og få en betydelig økning i de nøytrofile verdiene. Det anbefales at ANC måles daglig de første 2–3 dagene med filgrastim administrasjon. Deretter anbefales det at ANC måles minst to ganger i uken de første to ukene og deretter en gang i uken eller en gang annenhver uke under vedlikeholdsbehandling. Under periodisk dosering av filgrastim med 30 MIE (300 µg)/dag kan det forekomme store variasjoner i pasientens ANC over tid. For å fastslå en pasients bunnverdi eller nadir ANC anbefales det at det blir tatt blodprøver til ANC-måling umiddelbart før enhver planlagt filgrastim-dosering.

Risiko forbundet med økte doser av myelosuppressive legemidler

Behandling med filgrastim alene utelukker ikke trombocytopeni og anemi som følge av myelosuppressive legemidler. På grunn av muligheten for å få høyere doser eller et større antall av disse legemidlene med filgrastim-behandling, kan pasienten ha høyere risiko for å utvikle trombocytopeni og anemi. Regelmessig monitorering av blodbildet anbefales. (se ovenfor).

Infeksjoner og malignitet som forårsaker myelosuppresjon

Nøytropeni kan skyldes benmargsinfiltrerende opportunistiske infeksjoner som *Mycobacterium avium* kompleks eller malignitet som for eksempel lymfom. For pasienter med kjente benmargsinfiltrerende infeksjoner eller malignitet, vurderes egnet behandling av den underliggende tilstanden i tillegg til administrasjon av filgrastim for behandling av nøytropenien. Effekten av filgrastim på nøytropeni forårsaket av benmargsinfiltrerende infeksjon eller malignitet er ikke godt dokumentert.

Spesielle forsiktighetsregler ved sigd celle sykdom.

Sigdcelle-kriser, i noen tilfeller dødelige, har vært rapportert ved bruk av filgrastim hos personer med sigdcelle-sykdom. Leger må vise forsiktighet når de vurderer av bruk av filgrastim til pasienter med sigdcelle-sykdom og det skal bare gis etter grundig evaluering av potensiell risiko og fordeler.

Tilsetningsstoffer

Biograstim inneholder sorbitol. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse skal ikke bruke dette legemidlet.

Dette legemiddelet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per ferdigfylte sprøyte, dvs så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Sikkerhet og effekt av filgrastim gitt samme dag som myelosuppressiv cytotoxisk kjemoterapi er ikke fullstendig dokumentert. Filgrastim anbefales ikke gitt i perioden fra 24 timer før og 24 timer etter kjemoterapi på grunn av raskt delende myeloide cellers følsomhet overfor myelosuppressiv cytotoxisk kjemoterapi. Preliminær dokumentasjon fra et lite antall pasienter som ble behandlet samtidig med filgrastim og 5-Fluorouracil indikerer at graden av nøytropeni kan forverres.

Mulig interaksjon med andre hematopoietiske vekstfaktorer og cytokiner er hittil ikke undersøkt i kliniske studier.

Da litium bidrar til frigjøring av nøytrofile granulocytter, er det sannsynlig at litium kan forsterke effekten av filgrastim. Det er ikke vist at en slik interaksjon er skadelig selv om denne interaksjonen ikke har vært spesielt undersøkt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av filgrastim hos gravide kvinner. Det finnes rapporter i litteraturen som påviser transplacental passasje av filgrastim hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksiske effekter (se punkt 5.3). Potensiell human risiko er ikke kjent. Filgrastim skal ikke brukes under graviditet med mindre det er klart nødvendig.

Amming

Det er ukjent om filgrastim blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Utskillelse av filgrastim i melk er ikke studert hos dyr. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling med filgrastim for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre/fortsette eller om behandlingen med filgrastim skal fortsettes/avsluttes.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Filgrastim har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Hvis pasienten opplever tretthet, bør det utvises forsiktighet med å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

I kliniske studier er 541 kreftpasienter og 188 friske frivillige eksponert for Biograstim. Sikkerhetsprofilen til Biograstim observert i disse kliniske studiene var konsistent med det som ble rapportert for referanseproduktet som ble brukt i disse studiene.

Kapillærlekkasjesyndrom, som kan være livstruende hvis behandling forsinkes, har vært rapportert som mindre vanlig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) hos kreftpasienter som fikk kjemoterapi og friske donorer som gjennomgår mobilisering for høsting av stamceller i perifert blod etter administrasjon av G-CSF. Se pkt. 4.4 og underpkt. "Beskrivelse av utvalgte bivirkninger" i pkt. 4.8.

Følgende bivirkninger og deres frekvens har blitt observert under behandling med filgrastim basert på publisert informasjon.

Vurdering av bivirkninger er basert på følgende frekvensdata:

Svært vanlige: $\geq 1/10$

Vanlige: $\geq 1/100$ til $< 1/10$

Mindre vanlige: $\geq 1/1000$ til $< 1/100$

Sjeldne: $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$

Svært sjeldne: $< 1/10\ 000$

Ikke kjent: Kan ikke anslås utifra tilgjengelige data

Innen hver frekvensgruppe presenteres bivirkninger i fallende alvorlighetsgrad.

Hos kreftpasienter

I kliniske studier var den vanligste bivirkningen på grunn av filgrastim i anbefalte doser mild eller moderat muskel-skjelettsmerte, som forekom hos 10 %, og alvorlig muskel-skjelettsmerte hos 3 % av pasientene. Muskel-skjelettsmerte kontrolleres vanligvis med vanlige analgetika. Mindre hyppige bivirkninger inkluderer urinveisproblemer, særlig mild eller moderat dysuri.

I randomiserte placebokontrollerte kliniske studier førte ikke filgrastim til en økning i forekomst av bivirkninger forbundet med cytotoksisk kjemoterapi. Bivirkninger som ble rapportert med samme hyppighet hos pasienter behandlet med filgrastim/kjemoterapi og placebo/kjemoterapi inkluderte kvalme og oppkast, alopesi, diaré, fatigue, anoreksi, mukositt, hodepine, hoste, hudutslett, brystmerter, generell svakhet, sår hals, forstoppelse og uspesifisert smerte.

Reversible, doseavhengige og vanligvis milde eller moderate økninger av laktat dehydrogenase (LDH), alkalisk fosfatase, serum urinsyre og gamma-glutamyltransferase (GGT) forekom ved anbefalte doser av filgrastim hos henholdsvis ca 50 %, 35 %, 25 % og 10 % av pasientene.

Forbigående fall i blodtrykk som ikke krevet klinisk behandling ble rapportert i enkelte tilfelle.

Det har vært rapportert om GvHD og dødsfall hos pasienter som mottar G-CSF etter allogen benmargstransplantasjon (se pkt. 5.1).

Vaskulære lidelser, inkludert veno-okklusiv sykdom og forstyrrelser i væskevolum har tidvis vært rapportert hos pasienter som gjennomgår høydose kjemoterapi etterfulgt av autolog benmargstransplantasjon. Årsakssammenheng med filgrastim er ikke dokumentert.

Svært sjeldne tilfeller av kutan vaskulitt er rapportert hos pasienter behandlet med filgrastim. Mekanismen for vaskulitt hos pasienter som får filgrastim er ikke kjent.

Forekomst av Sweets syndrom (akutt febril dermatose) er rapportert fra tid til annen. Siden en signifikant prosent av disse pasientene hadde leukemi, en tilstand som har en kjent forbindelse med Sweets syndrom, er en årsakssammenheng med filgrastim ikke dokumentert.

Det er observert individuelle tilfeller av forverret revmatoid artritt.

Pseudogikt har vært rapportert hos pasienter med kreft som ble behandlet med filgrastim.

Det er rapportert sjeldne pulmonale bivirkninger, inkludert interstitiell pneumoni, lungeødem og lungeinfiltrater som i noen tilfeller førte til respirasjonssvikt eller akutt lungesviktsyndrom hos voksne (ARDS) som kan være dødelig. (se pkt. 4.4).

Allergiske reaksjoner: Allergilignende reaksjoner, inkludert anafylaksi, hudutslett, urtikaria, angioødem, dyspné og hypotensjon, som har oppstått både ved innledende eller påfølgende behandling er rapportert hos pasienter som får filgrastim. Generelt var slike rapporter mer vanlig etter i.v. administrasjon. I noen tilfeller har symptomene kommet tilbake ved gjentatt administrering, noe som tyder på en årsakssammenheng. Filgrastim bør avsluttes permanent hos pasienter som får en alvorlig allergisk reaksjon.

Enkeltstående tilfeller av sigdcelle-kriser er rapportert hos pasienter med sigdcelle-sykdom (se pkt. 4.4).

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	Forhøyet alkalisk fosfatase, forhøyet LDH, forhøyet urinsyre
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine
Karsykdommer	Sjeldne	Vaskulære lidelser
	Mindre vanlige	Kapillærlekkasjesyndrom*
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Hoste, sår hals
	Svært sjeldne	Lungeinfiltrater
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Kvalme/oppkast
	Vanlige	Forstoppelse, anoreksi, diaré, mukositt
Sykdommer i lever og galleveier	Svært vanlige	Forhøyet GGT
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Alopesi, hudutslett
	Svært sjeldne	Sweets syndrom, kutan vaskulitt
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Brystsmerte, muskel–skjelettsmerte
	Svært sjeldne	Forverring av revmatoid artritt
Sykdommer i nyre og urinveier	Svært sjeldne	Urinveisproblemer
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Fatigue, generell svakhet
	Mindre vanlige	Uspesifisert smerte
	Svært sjeldne	Allergisk reaksjon
*Se underpunkt “Beskrivelse av utvalgte bivirkninger” i pkt. 4.8.		

Mobilisering av perifere stamceller hos normale donorer

Den mest vanlig rapporterte bivirkning var mild til moderat forbigående muskel–skjelettsmerte. Leukocytose ($WBC > 50 \times 10^9/l$) ble observert hos 41 % av donorene og forbigående trombocytopeni (plattetall $< 100 \times 10^9/l$) etter filgrastim og leukaferese ble observert hos 35 % av donorene.

Forbigående, mindre økninger i alkalisk fosfatase, LDH, ASAT (aspartat aminotransferase) og urinsyre har vært rapportert hos normale donorer som får filgrastim; disse var uten kliniske følger.

Forverring av artrittsymptomer har blitt observert svært sjelden.

Symptomer som tyder på alvorlige allergiske reaksjoner har vært rapportert svært sjelden.

Hodepine, som antas å være forårsaket av filgrastim, har vært rapportert i PBPC donor studier.

Vanlige, men generelt asymptomatiske tilfeller av splenomegali og svært sjeldne tilfeller av miltruptur har vært rapportert hos friske donorer og pasienter etter administrasjon av G-CSF (se pkt. 4.4).

Pulmonare bivirkninger (hemoptyse, pulmonar blødning, lungeinfiltrater, dyspné og hypoksi) har vært rapportert hos normale donorer etter markedsføring (se pkt. 4.4).

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Leukocytose, trombocytopeni
	Mindre vanlige	Miltforstyrrelser
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Forhøyet alkalisk fosfatase, forhøyet LDH
	Mindre vanlige	ASAT økning, hyperurikemi
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine
Karsykdommer	Mindre vanlige	Kapillærlekkasjesyndrom*
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Muskel-skjelettsmerte
	Mindre vanlige	Forverring av revmatoid artritt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Mindre vanlige	Alvorlige allergiske reaksjoner
*Se underpunkt "Beskrivelse av utvalgte bivirkninger" i pkt. 4.8.		

Pasienter med SCN

Det har vært rapportert bivirkninger knyttet til filgrastimbehandling hos SCN pasienter og for noen synes hyppigheten å avta med tiden.

De vanligste bivirkningene som kan tilskrives filgrastim var smerter i knokler og generell muskel-skjelettsmerte.

Andre bivirkninger inkluderer miltforstørrelse, som kan være progressiv hos et lite mindretall av tilfellene og trombocytopeni. Hodepine og diaré er rapportert kort tid etter starten av filgrastimbehandling, vanligvis hos mindre enn 10 % av pasientene. Anemi og epistaksis har også vært rapportert.

Forbigående økninger uten kliniske symptomer er observert for serum urinsyre, laktat dehydrogenase og alkalisk fosfatase. Forbigående, moderate reduksjoner i ikke-fastende blodglukose har også vært rapportert.

Bivirkninger som kan være relatert til filgrastimbehandling og som typisk forekommer hos < 2 % av SCN pasienter var reaksjon på injeksjonsstedet, hodepine, hepatomegali, artralgi, alopesi, osteoporose og utslett.

Ved lengre tids bruk har det vært rapportert kutan vaskulitt hos 2 % av SCN pasienter. Det har vært svært få tilfeller av proteinuri/hematuri.

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Anemi, splenomegali
	Vanlige	Trombocytopeni
	Mindre vanlige	Miltforstyrrelser
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	Redusert glukose, økt alkalisk fosfatase, økt LDH, hyperurikemi
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært vanlige	Epistaksis
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Diaré
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Hepatomegali
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Alopesi, kutan vaskulitt, smerte på injeksjonsstedet, utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Muskel-/skjelett smerter
	Vanlige	Osteoporose
Sykdommer i nyre og urinveier	Mindre vanlige	Hematuri, proteinuri

Pasienter med HIV

De eneste bivirkningene i kliniske studier som konsekvent ble vurdert som relatert til filgrastim-administrasjon var muskel-skjelettsmerter, særlig mild til moderat skjelettsmerter og myalgi. Insidens av disse hendelsene lignet det som er rapportert hos kreftpasienter.

Det var rapportert miltforstørrelse relatert til filgrastim-behandling hos < 3 % av pasientene. I alle tilfellene var denne mild til moderat ved fysisk undersøkelse og det kliniske forløpet var godartet; ingen pasienter fikk diagnosen hypersplenisme og ingen pasienter gjennomgikk splenektomi. Siden miltforstørrelse er et vanlig funn hos pasienter med HIV infeksjon og er tilstede i varierende grad hos de fleste pasienter med AIDS, er relasjonen til filgrastim-behandling uklar.

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige	Miltforstørrelser
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Muskel-skjelettsmerter

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Tilfeller av kapillærlekkasjesyndrom er rapportert etter markedsføring ved bruk av G-CSF. Disse har generelt oppstått hos pasienter med fremskredne, ondartede sykdommer, sepsis, som bruker flere kjemoterapilegemidler eller gjennomgår aferese (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Annex V](#).

4.9 Overdosering

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering.

Dersom filgrastim-behandlingen avsluttes, reduseres vanligvis de sirkulerende nøytrofile med 50 % innen 1 til 2 dager, og vender tilbake til normale nivåer innen 1–7 dager.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunstimulanter, kolonistimulerende faktorer, ATC-kode: L03AA02

Biograstim er et biotilsvarende ("biosimilar") legemiddel. Detaljert informasjon er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Humant G-CSF er et glykoprotein som regulerer produksjon og frisetting av funksjonelle nøytrofile granulocytter fra benmargen. Biograstim som inneholder r-metHuG-CSF (filgrastim) forårsaker en markert økning i antall perifere nøytrofile granulocytter i blodet innen 24 timer, med en mindre økning i monocytter. Hos noen pasienter med SCN kan filgrastim også indusere en mindre økning i antall sirkulerende eosinofiler og basofiler i forhold til baseline; noen av disse pasientene kan ha eosinofili eller basofili allerede før behandlingen. Økningen av antallet nøytrofile granulocytter er doseavhengig ved anbefalt dosering. Nøytrofile granulocytter som er produsert som respons på filgrastim viser normal eller forsterket funksjon som demonstrert i tester av kjemotaktisk og fagocytisk funksjon. Etter

avsluttet filgrastim-behandling reduseres antallet sirkulerende nøytrofile granulocytter med 50 % innen 1 til 2 dager, og normale nivåer gjenvinnes innen 1 til 7 dager.

Bruk av filgrastim hos pasienter som får cytotoksisk kjemoterapi fører til signifikant reduksjon av insidens, alvorlighetsgrad og varighet av nøytropeni og febril nøytropeni. Behandling med filgrastim reduserer signifikant varigheten av febril nøytropeni, bruk av antibiotika og hospitalisering etter induksjonskjemoterapi for akutt myelogenøs leukemi eller myeloablative terapi etterfulgt av benmargstransplantasjon. Insidens av feber og dokumenterte infeksjoner ble ikke redusert under noen av forholdene. Feberens varighet ble ikke redusert hos pasienter som gjennomgikk myeloablative behandling etterfulgt av benmargstransplantasjon.

Bruk av filgrastim, enten alene eller etter kjemoterapi, mobiliserer hematopoietiske stamceller i perifert blod. Disse autologe PBPCer kan høstes og infuseres etter høydose cytotoksisk behandling, enten i stedet for eller i tillegg til benmargstransplantasjon. Infusjon av PBPCer akselererer hematopoietisk restitusjon og reduserer varigheten av risikoen for hemoragiske komplikasjoner og behov for blodpladetransfusjoner.

Mottakere av allogen PBPC mobilisert ved filgrastim erfarte en signifikant raskere hematologisk restitusjon, noe som førte til en signifikant reduksjon i tid for ustøttet blodplaterestitusjon, sammenlignet med allogen benmargstransplantasjon.

En retrospektiv europeisk studie som evaluerte bruk av G-CSF etter allogen benmargstransplantasjon hos pasienter med akutte leukemier antydte en økning i risikoen for GvHD, behandlingsrelatert mortalitet (TRM) og mortalitet når G-CSF ble administrert. I en separat retrospektiv internasjonal studie på pasienter med akutte og myelogene leukemier, ble det ikke sett noen effekt vedrørende risikoen for GvHD, TRM og mortalitet. En meta-analyse av allogene transplantatstudier, inkludert resultatene fra ni prospektive, randomiserte studier, 8 retrospektive studier og 1 sakskontrollert studie, påviste ingen effekt vedrørende risiko for akutt GvHD, kronisk GvHD eller tidlig behandlingsrelatert mortalitet.

Relativ risiko (95 % KI) for GvHD og TRM etter behandling med G-CSF etter benmargstransplantasjon					
<i>Publikasjon</i>	<i>Studieperiode</i>	<i>N</i>	<i>Akutt grad II-IV GvHD</i>	<i>Kronisk GvHD</i>	<i>TRM</i>
Meta-analyse (2003)	1986-2001 ^a	1198	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	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Internasjonal retrospektiv studie (2006)	1995-2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)
^a Analyse inkluderer studier som innebar benmargstransplantasjon i denne perioden; enkelte studier brukte GM-CSF (granulocyt-makrofag-kolonistimulerende faktor)					
^b Analyse inkluderer pasienter som mottok benmargstransplantasjoner i denne perioden					

Bruk av filgrastim for mobilisering av PBPC hos normale donorer i forkant av allogen PBPC transplantasjon fører til en samling av 4×10^6 CD34⁺-celler/kg kroppsvekt hos størstedelen av donorene etter to leukafereser. Normale donorer blir gitt en dose på 10 µg/kg/dag, gitt subkutant i 4–5 påfølgende dager.

Bruk av filgrastim hos pasienter, barn eller voksne, med SCN (alvorlig kongenital, cyklisk og idiopatisk nøytropeni) induserer en vedvarende økning i absolutt nøytrofiltall i perifert blod og en reduksjon av infeksjoner og relaterte hendelser.

Bruk av filgrastim hos pasienter med HIV-infeksjoner vedlikeholder normale nøytrofiltall for å muliggjøre planlagt dosering av antivirale midler og/eller andre myelosuppressive legemidler. Det er

ingen dokumentasjon for at pasienter med HIV-infeksjon som behandles med filgrastim får økt HIV-replikasjon.

I likhet med andre hematopoietiske vekstfaktorer har G-CSF vist *in vitro* stimulerende egenskaper på humane endotelialceller.

Effekt og sikkerhet for Biograstim er vurdert i randomiserte, kontrollerte fase III studier ved brystkreft, lungekreft og Non-Hodgkin-Lymfom. Det var ingen relevante forskjeller mellom Biograstim og referanseproduktet med hensyn til varighet av alvorlig nøytropeni og insidens av febril nøytropeni.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Randomiserte, enkelt-blinde, enkeltdose, cross-overstudier i 196 friske frivillige har vist at farmakokinetisk profil for Biograstim var sammenlignbar med referanseproduktet etter subkutan og intravenøs administrasjon.

Det er påvist at filgrastim clearance følger første-ordens farmakokinetikk etter både subkutan og intravenøs administrasjon. Serum eliminasjons halveringstid for filgrastim er ca 3,5 timer, med en clearance hastighet på ca. 0,6 ml/min/kg. Kontinuerlig infusjon med filgrastim over en periode på opptil 28 dager til pasienter under restitusjon etter autolog benmargstransplantasjon, ga ingen dokumentasjon for legemiddelakkumulering og sammenlignbare eliminasjons halveringstider. Det er en positiv lineær korrelasjon mellom dose og serumkonsentrasjon for filgrastim, både ved intravenøs og subkutan administrasjon. Etter subkutan administrasjon av anbefalt dose, ble serumkonsentrasjonene vedlikeholdt på over 10 ng/ml i 8 til 16 timer. Distribusjonsvolumet i blodet er ca. 150 ml/kg.

Hos kreftpasienter er den farmakokinetiske profilen for Biograstim og referanseproduktet sammenlignbare etter enkel og gjentatt subkutan tilførsel.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, gentoksisitet og lokal toleranse.

Prekliniske data fra konvensjonelle studier av toksikologi ved gjentatte doseringer viser forventede farmakologiske effekter inkludert økning i leukocyttverdier, myeloid hyperplasi i benmargen, ekstramedullær hematopoiese og miltforstørrelse.

Det ble ikke observert noen effekt på fertilitet hos hanrotter og hunrotter eller gestasjon hos rotter. Det er ingen dokumentasjon for at filgrastim er teratogent i studier på rotter og kanin. Økt insidens av embryotap er observert hos kanin, men ingen misdannelser er sett.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Iseddik
Natriumhydroksid
Sorbitol (E240)
Polysorbat 80
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Biograstim skal ikke fortynnes med natriumkloridoppløsning

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6

Fortynnet filgrastim kan adsorberes av glass og plastmaterialer, unntatt hvis det er fortynnet som nevnt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

30 måneder.

Etter fortynning: Kjemisk og fysisk stabilitet av fortynnet oppløsning til infusjon under bruk har blitt demonstrert i 24 timer ved 2 °C–8 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør legemidlet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes med en gang har brukeren ansvar for oppbevaringstider og forhold før bruk, som normalt ikke skal være mer enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C, med mindre fortynningen har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Type I glass ferdigfylt sprøyte med en permanent påsatt kanyle av rustfri stål med eller uten sikkerhetsutstyr for å forebygge skader av nålestikk og gjenbruk.

Pakninger inneholder 1, 5 eller 10 ferdigfylte sprøyter med 0,5 ml eller multipakninger som inneholder 10 (2 pakninger á 5) ferdigfylte sprøyter med 0,5 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ved behov kan Biograstim fortynnes i glukoseoppløsning 50 mg/ml (5 %).

Fortynning til en sluttkonsentrasjon lavere enn 0,2 MIE (2 µg) per ml anbefales ikke i det hele tatt.

Oppløsningen må inspiseres visuelt før bruk. Bare klar oppløsning uten partikler må brukes.

For pasienter som behandles med filgrastim fortynnet til konsentrasjoner under 1,5 MIE (15 µg) per ml, må humant serumalbumin (HSA) tilsettes til en sluttkonsentrasjon på 2 mg/ml.

Eksempel: i et endelig injeksjonsvolum på 20 ml skal totaldose med filgrastim på mindre enn 30 MIE (300 µg) tilsettes 0,2 ml humant albumin 200 mg/ml (20 %).

Fortynnet i glukoseoppløsning 50 mg/ml (5 %) er Biograstim kompatibel med glass og en rekke plasttyper, inkludert PVC, polyolefin (en kopolymer av polypropylen og polyetylen) og polypropylen.

Biograstim inneholder ikke konserveringsmidler. Med hensyn til mulig risiko for mikrobiell kontaminasjon er Biograstim-sprøytene bare til engangsbruk.

Utsiktet eksponering for frysetemperaturer har ingen uheldig påvirkning på stabiliteten av Biograstim.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15. september 2008
Dato for siste fornyelse: 25. juli 2013.

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

Utgått markedsføringstillatelse

1. LEGEMIDLETS NAVN

Biograstim 48 MIE/0,8 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml oppløsning til injeksjon eller infusjon inneholder 60 millioner internasjonale enheter [MIE] (600 µg) filgrastim.

Hver ferdigfylt sprøyte inneholder 48 MIE (480 µg) filgrastim i 0,8 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

Filgrastim (rekombinant human metionylert granulocyt-kolonistimulerende faktor) produseres i *Escherichia coli* K802 ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver ml oppløsning inneholder 50 mg sorbitol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

Klar, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Biograstim er indisert for reduksjon i varighet av nøytropeni og insidens av febril nøytropeni hos pasienter behandlet med standard cytotoksisk kjemoterapi ved malignitet (med unntak av kronisk myelogen leukemi og myelodysplastiske syndromer) samt reduksjon av nøytrophenivarigheten hos pasienter som får myeloablativ behandling etterfulgt av benmargstransplantasjon som antas å ha økt risiko for langvarig alvorlig nøytropeni. Sikkerhet og effekt for filgrastim er lik hos voksne og barn som behandlet med cytotoksisk kjemoterapi.

Biograstim er indisert for mobilisering av stamceller høstet i perifert blod (PBPC).

Hos pasienter, barn eller voksne, med alvorlig kongenital, syklig eller idiopatisk nøytropeni med et absolutt antall nøytrofile (ANC) på $\leq 0,5 \times 10^9/l$, og tidligere alvorlige eller gjentatte infeksjoner, er langvarig bruk av Biograstim indisert for å øke de nøytrofile verdiene og for å redusere insidens og varighet av infeksjonsrelaterte hendelser.

Biograstim er indisert for behandling av vedvarende nøytropeni (ANC mindre enn eller lik $1,0 \times 10^9/l$) hos pasienter med fremskredet HIV infeksjon, for å redusere risiko for bakterielle infeksjoner når andre muligheter for behandling av nøytropeni er uegnet.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Spesielle betingelser

Filgrastimbehandling bør bare gis i samarbeid med et onkologisenter som har erfaring med granulocyt-kolonistimulerende faktor (G-CSF) behandling og hematologi og har de nødvendige

diagnostiske fasiliteter. Prosedyrer for mobilisering og aferese bør utføres i samarbeide med et senter for onkologi-hematologi med akseptabel erfaring på området og hvor monitorering av hematopoietiske stamceller kan utføres på en korrekt måte.

Standard cytotoksisk kjemoterapi

Anbefalt dose med filgrastim er 0,5 MIE (5 µg)/kg/dag. Første dose med filgrastim skal ikke gis mindre enn 24 timer etter cytotoksisk kjemoterapi. Filgrastim kan gis som en daglig subkutan injeksjon eller som en daglig intravenøs infusjon fortynnet i glukoseoppløsning 50 mg/ml (5 %), gitt i løpet av 30 minutter (se pkt. 6.6 for instruksjon for fortynning).

Subkutan administrasjonsmåte er å foretrekke i de fleste tilfelle. En studie med enkeltdose administrasjon tyder på at intravenøs dosering kan forkorte varigheten av effekten. Klinisk relevans av dette funnet for gjentatte doseringer er ikke klarlagt. Valg av administrasjonsmåte må avgjøres på bakgrunn av individuelle kliniske forhold. I randomiserte kliniske studier ble det benyttet en subkutan dose på 23 MIE (230 µg)/m²/dag (4,0–8,4 µg/kg/dag).

Daglig dosering med filgrastim bør fortsette inntil det forventede nøytrofile nadir er passert og nøytrofile verdier har nådd normalt nivå. Etter standard kjemoterapi ved solide tumorer, lymfomer og lymfoid leukemi, er forventet behandlingstid for å oppnå disse kriterier opptil 14 dager. Etter induksjons- og konsolideringsbehandling for akutt myelogen leukemi kan behandlingstiden være betydelig lengre (opptil 38 dager), avhengig av den benyttede cytotoksiske kjemoterapiens type, dose og hyppighet.

Hos pasienter som får cytotoksisk kjemoterapi ser man typisk en forbigående økning i nøytrofile verdier 1–2 dager etter at filgrastimbehandling er satt i gang. For å oppnå en varig behandlingsrespons bør imidlertid ikke filgrastim-behandlingen avsluttes før det forventede nadir er passert og nøytrofilitallet har nådd normalt nivå. Det anbefales ikke å avslutte filgrastimbehandling før det forventede nøytrofile nadir er nådd.

Hos pasienter som får myeloablativ behandling etterfulgt av benmarqstransplantasjon

Anbefalt startdose med filgrastim er 1,0 MIE (10 µg)/kg/dag, gitt som en 30 minutters eller 24 timers intravenøs infusjon eller 1,0 MIE (10 µg)/kg/dag gitt med 24 timers kontinuerlig subkutan infusjon. Filgrastim skal fortynnes i 20 ml glukoseoppløsning 50 mg/ml (5 %) (se pkt. 6.6 for instruksjon for fortynning).

Første dose filgrastim bør ikke gis mindre enn 24 timer etter cytotoksisk kjemoterapi og innen 24 timer etter benmargsinfusjon.

Så snart det nøytrofile nadir er passert skal daglig dose med filgrastim titreres mot den nøytrofile responsen på følgende måte:

Nøytrofilitall	Filgrastim dosejustering
> 1,0 x 10 ⁹ /l i 3 påfølgende dager	Reduser til 0,5 MIE (5 µg)/kg/dag
Deretter, hvis ANC forblir > 1,0 x 10 ⁹ /l i 3 påfølgende dager	Avslutt filgrastim
Dersom ANC faller til < 1,0 x 10 ⁹ /l i løpet av behandlingsperioden, økes dosen med filgrastim trinnvis igjen i henhold til ovenstående skjema.	

For mobilisering av PBPC hos pasienter som får myelosuppressiv eller myeloablativ behandling etterfulgt av autolog transplantasjon av perifere stamceller

Anbefalt dose for PBPC mobilisering når filgrastim brukes alene er 1.0 MIE (10 µg)/kg/dag som kontinuerlig 24-timers subkutan infusjon eller subkutan injeksjon en gang daglig i 5 til 7 påfølgende dager. For infusjoner skal filgrastim fortynnes i 20 ml glukoseoppløsning 50 mg/ml (5 %) (se pkt. 6 for instruksjoner for fortynning). Tidspunkt for leukaferese: 1 eller 2 leukafereser på dag 5 og 6 er ofte

tilstrekkelig. Under andre forhold kan det være nødvendig med flere leukafereser. Filgrastim doseringen skal vedlikeholdes til siste leukaferese.

Anbefalt dose filgrastim for PBPC mobilisering etter myelosuppressiv kjemoterapi er 0,5 MIE (5 µg)/kg/dag som daglig subkutan injeksjon fra første dag etter avsluttet kjemoterapi til det forventede nøytrofile nadir er passert og nøytrofile verdier har nådd normalområdet. Leukaferese bør utføres i perioden når ANC stiger fra $< 0,5 \times 10^9/l$ til $> 5,0 \times 10^9/l$. For pasienter som ikke har fått omfattende kjemoterapi er én leukaferese ofte tilstrekkelig. Under andre forhold anbefales flere leukafereser.

For mobilisering av PBPC hos normale donorer i forkant av allogen transplantasjon av perifere stamceller

For PBPC mobilisering hos normale donorer bør filgrastim administreres med 1.0 MIE (10 µg)/kg/dag subkutan i 4 til 5 påfølgende dager. Leukaferese bør starte på dag 5 og fortsette til dag 6 ved behov for å samle 4×10^6 CD34⁺ celler/kg mottakers kroppsvekt.

Hos pasienter med alvorlig kronisk nøytropeni (SCN)

Kongenital nøytropeni

Anbefalt startdose er 1,2 MIE (12 µg)/kg/dag subkutan som enkeltdose eller fordelt på flere doser.

Idiopatisk eller syklig nøytropeni

Anbefalt startdose er 0,5 MIE (5 µg)/kg/dag subkutan som enkeltdose eller fordelt på flere doser.

Dosejustering

Filgrastim bør administreres daglig ved subkutan injeksjon til verdien av nøytrofile har nådd og kan opprettholdes på mer enn $1,5 \times 10^9/l$. Når responsen er oppnådd må man finne den minste effektive dose for å vedlikeholde dette nivået. Daglig administrering over lengre tid er påkrevd for å opprettholde et adekvat nøytrofilitall. Etter en til to ukers behandling kan startdosen dobles eller halveres avhengig av pasientens respons. Deretter kan dosen justeres individuelt i intervaller på 1–2 uker for å opprettholde en gjennomsnittlig nøytrofilverdi på mellom $1,5 \times 10^9/l$ og $10 \times 10^9/l$. En raskere doseøkning kan vurderes hos pasienter med alvorlige infeksjoner. I kliniske studier hadde 97 % av pasienter som responderte en fullstendig respons ved doser på $\leq 2,4$ MIE (24 µg)/kg/dag. Langsiktig sikkerhet er ikke dokumentert for filgrastim administrert i doser over 2,4 MIE (24 µg)/kg/dag til pasienter med SCN.

Hos pasienter med HIV-infeksjon

For reversering av nøytropeni

Anbefalt startdose filgrastim er 0,1 MIE (1 µg)/kg/dag gitt som daglig subkutan injeksjon med titrering opp til maksimalt 0,4 MIE (4 µg)/kg/dag til en normal verdi av nøytrofile er oppnådd og kan opprettholdes ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). I kliniske studier responderte > 90 % av pasientene ved disse doseringene, og oppnådde en reversering av nøytropeni i løpet av gjennomsnittlig 2 dager.

Hos et lite antall pasienter (< 10 %) var det påkrevd med doser opptil 1 MIE (10 µg)/kg/dag for å oppnå reversering av nøytropeni.

Opprettholdelse av normale verdier av nøytrofile granulocytter

Når nøytropenien er reversert må man finne den minste effektive dosen for å opprettholde en normal verdi av nøytrofile granulocytter. Det anbefales å justere startdosen til dosering annenhver dag med 30 MIE (300 µg)/dag ved subkutan injeksjon. Det kan bli behov for ytterligere dosejustering avhengig av pasientens ANC, for å opprettholde konsentrasjonen av nøytrofile granulocytter på $> 2,0 \times 10^9/l$. I kliniske studier var doser på opptil 30 MIE (300 µg)/dag 1 til 7 dager i uken påkrevd for å opprettholde ANC på $> 2,0 \times 10^9/l$, med en median dosehyppighet på 3 dager per uke. Administrasjon over lengre tid kan være nødvendig for å opprettholde $ANC > 2,0 \times 10^9/l$.

Spesielle pasientgrupper

Eldre pasienter

Kliniske studier med filgrastim har inkludert et lite antall eldre pasienter, men spesialstudier er ikke utført i denne pasientgruppen og spesielle doseanbefalinger kan derfor ikke gis.

Pasienter med nedsatt nyre – eller leverfunksjon

Studier med filgrastim hos pasienter med alvorlig nedsatt nyre – eller leverfunksjon har vist at det har en lignende farmakokinetisk og farmakologisk profil som hos normale individer. Dosejusteringer er ikke nødvendig i slike tilfelle.

Bruk hos barn med SCN eller kreft

I det kliniske SCN studieprogrammet var 65 % av pasientene under 18 år. Behandlingseffekten var tydelig for denne aldersgruppen, som inkluderte flest pasienter med kongenital nøytropeni. Det var ingen forskjell i sikkerhetsprofiler for pediatrike pasienter behandlet for alvorlig kronisk nøytropeni.

Data fra kliniske studier hos pediatrike pasienter indikerer at sikkerhet og effekt for filgrastim er lik hos både voksne og barn som får cytotoxisk kjemoterapi.

Doseanbefalinger hos pediatrike pasienter er de samme som hos voksne som får myelosuppressiv cytotoxisk kjemoterapi.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Spesielle advarsler

Filgrastim skal ikke brukes til å øke dosen av cytotoxisk kjemoterapi utover etablert doseringsregime (se nedenfor).

Filgrastim skal ikke brukes til pasienter med alvorlig kongenital nøytropeni (Kostmans syndrom) med unormal cytogenetikk (se nedenfor).

Spesielle forsiktighetsregler hos pasienter med akutt myelogen leukemi

Malign cellevekst

Granulocyt-kolonistimulerende faktor kan stimulere vekst av myeloide celler *in vitro* og lignende virkninger kan også sees i noen ikke-myeloide celler *in vitro*.

Sikkerhet og effekt av filgrastim administrering hos pasienter med myelodysplastisk syndrom eller kronisk myelogen leukemi er ikke dokumentert. Filgrastim er derfor ikke indisert for bruk ved slike tilstander. Spesiell forsiktighet bør utvises for å skille diagnosen blast-celle-transformasjon ved kronisk myelogen leukemi fra akutt myelogen leukemi.

På grunn av begrensede data om sikkerhet og effekt hos pasienter med sekundær AML, bør filgrastim administreres med forsiktighet.

Sikkerhet og effekt av filgrastim administrasjon hos *de novo* AML pasienter i alderen < 55 år med god cytogenetikk (t(8;21), t(15;17), og inv (16)) er ikke dokumentert.

Andre spesielle forsiktighetsregler

Monitorering av bentetthet kan være indisert hos pasienter som har underliggende osteoporotiske bensykdommer og får kontinuerlig behandling med filgrastim i mer enn 6 måneder.

Det er rapportert sjeldne pulmonale bivirkninger, særlig interstitiell pneumoni, etter administrasjon av G-CSF. Pasienter som nylig har hatt lungeinfiltrater eller lungebetennelse kan være utsatt for høyere risiko. Debut av pulmonale symptomer som hoste, feber og dyspné i forbindelse med radiologiske funn som lungeinfiltrater og svekket lungefunksjon kan være preliminære tegn på akutt lungesviktsyndrom hos voksne (ARDS). I slike tilfelle bør filgrastim seponeres og egnet behandling gis.

Det er rapportert kapillærlekkasjesyndrom etter administrasjon av G-CSF og det kjennetegnes av hypotensjon, hypoalbuminemi, ødem og hemokonsentrasjon. Pasienter som utvikler symptomer på kapillærlekkasjesyndrom, må monitoreres nøye og motta standard symptomatisk behandling, som kan inkludere behov for intensiv behandling (se pkt. 4.8).

Spesielle forsiktighetsregler hos kreftpasienter

Leukocytose

En konsentrasjon av hvite blodlegemer på $100 \times 10^9/l$ eller mer har vært observert hos mindre enn 5 % av pasientene som får filgrastim i doser over 0,3 MIE/kg/dag ($3 \mu g/kg/dag$). Det er ikke rapportert om noen bivirkninger som har direkte sammenheng med denne graden av leukocytose. Med tanke på de potensielle risikoene forbundet med alvorlig leukocytose bør imidlertid konsentrasjonen av hvite blodlegemer kontrolleres regelmessig under filgrastimbehandling. Dersom leukocytverdiene overstiger $50 \times 10^9/l$ etter forventet nadir, må filgrastimbehandling avsluttes umiddelbart. I perioden med administrasjon av filgrastim for PBPC mobilisering skal filgrastim-behandlingen avsluttes eller dosen reduseres dersom leukocytverdiene stiger til $> 70 \times 10^9/l$.

Risiko forbundet med økte doser kjemoterapi

Det bør utvises spesiell forsiktighet ved behandling av pasienter med høydose kjemoterapi da forbedret tumorresultat ikke er dokumentert, og økte doser av kjemoterapeutiske midler kan føre til økt toksisitet inkludert virkninger på hjerte- og lungefunksjonen, nervesystemet og huden (se Preparatomtalen for aktuelle kjemoterapeutiske midler som brukes).

Behandling med filgrastim alene utelukker ikke trombocytopeni og anemi som følge av myelosuppressiv kjemoterapi. På grunn av muligheten for å få høyere doser kjemoterapi (for eksempel fulle doser for det foreskrevne regimet) kan pasienten være utsatt for større risiko for trombocytopeni og anemi. Regelmessig kontroll av plater tall og hematokritt anbefales. Spesiell forsiktighet bør utvises ved administrasjon av enkle eller kombinerte kjemoterapeutiske midler som kan forårsake alvorlig trombocytopeni.

Det er påvist at bruk av filgrastim-mobiliserte PBPC kan redusere graden og varigheten av trombocytopeni etter myelosuppressiv eller myeloablativ kjemoterapi.

Andre spesielle forsiktighetsregler

Effekten av filgrastim hos pasienter med vesentlig redusert antall myeloide stamceller er ikke studert. Filgrastim virker primært på nøytrofile forløpere for å øke de nøytrofile verdiene. Hos pasienter med redusert antall forløpere kan derfor den nøytrofile responsen bli svakere (som hos pasienter behandlet med omfattende radioterapi eller kjemoterapi, eller som har benmargsinfiltrasjon av tumorer).

Det har vært rapportert transplantat versus vertssykdom (GvHD) og dødsfall hos pasienter som mottar G-CSF etter allogen benmargstransplantasjon (se pkt. 5.1).

Økt hematopoietisk aktivitet i benmargen som respons på vekstfaktorbehandling er blitt assosiert med transiente positive funn ved billed-diagnostikk av skjelettet. Dette bør tas i betraktning ved tolking av resultater fra billed-diagnostikk av skjelettet.

Spesielle forsiktighetsregler hos pasienter som gjennomgår mobilisering av perifere stamceller

Mobilisering

Det finnes ingen prospektive, randomiserte sammenligninger av de to anbefalte mobiliseringsmetodene (filgrastim alene eller i kombinasjon med myelosuppressiv kjemoterapi) innenfor samme pasientpopulasjon. Graden av variasjon mellom individuelle pasienter og mellom laboratorieanalyser av CD34⁺-celler betyr at direkte sammenligninger mellom ulike studier er vanskelig. Det er derfor vanskelig å anbefale en optimal metode. Valg av mobiliseringsmetode bør vurderes i sammenheng med målene for behandlingen for den enkelte pasient.

Tidligere eksponering for cytotoksiske midler

Pasienter som tidligere har gjennomgått svært omfattende myelosuppressiv behandling vil kanskje ikke vise tilstrekkelig mobilisering av PBPC til å oppnå anbefalt minimum resultat ($2,0 \times 10^6$ CD34⁺-celler/kg) eller samme grad av akselerasjon i økningen av platetallet.

Enkelte cytotoksiske midler viser særlig toksisitet for den hematopoietiske stamcellepoolen og kan ha en uheldig påvirkning på stamcellemobilisering. Midler som melfalan, karmustin (BCNU) og karboplatin kan redusere stamcelletallet dersom de administreres over lengre perioder i forkant av forsøk på stamcellemobilisering. Bruk av melfalan, karboplatin eller BCNU sammen med filgrastim har imidlertid vist seg å ha en positiv effekt på stamcellemobilisering. Når en transplantasjon av perifere stamceller planlegges anbefales det å planlegge prosedyren for stamcellemobilisering på et tidlig stadium av behandlingen. Det bør vies særlig oppmerksomhet mot antall stamceller som er mobilisert hos slike pasienter før det gis høydose kjemoterapi. Dersom resultatene ikke er tilstrekkelige, målt etter kriterier nevnt ovenfor, bør det vurderes andre behandlingsformer som ikke krever stamcellestøtte.

Vurdering av stamcelleresultat

Ved vurdering av antall stamceller som er høstet hos pasienter behandlet med filgrastim bør det legges særlig vekt på metoden for kvantifisering. Resultatene av cytometriske flyt-analyser for antall CD34⁺-celler varierer avhengig av hvilken presisjon den benyttede metoden har og anbefalinger med hensyn til tall basert på studier utført i andre laboratorier må derfor tolkes med forsiktighet.

Statistiske analyser av forholdet mellom antall CD34⁺-celler som ble re-infusert og hastigheten på blodplate gjenvinning etter høydose kjemoterapi indikerer et komplekst men kontinuerlig forhold.

Anbefalingen om et minimumsresultat på $2,0 \times 10^6$ CD34⁺-celler/kg er basert på publiserte erfaringer som har resultert i tilstrekkelig hematologisk rekonstitusjon. Resultater over dette minimum synes å sammenfalle med en raskere bedring, mens lavere tall sammenfaller med en langsommere bedring.

Spesielle forsiktighetsregler hos normale donorer som gjennomgår mobilisering av perifere stamceller

Mobilisering av PBPC gir ingen direkte kliniske fordeler for normale donorer og bør bare vurderes med tanke på allogen stamcelletransplantasjon.

PBPC mobilisering bør bare vurderes hos donorer som tilfredsstiller normale kliniske og laboratoriemessige utvelgelseskriterier for stamcelledonasjon. Særlig oppmerksomhet bør utvises for hematologiske verdier og infeksjonssykdommer.

Sikkerhet og effekt for filgrastim hos normale donorer < 16 år eller > 60 år er ikke vurdert.

Forbigående trombocytopeni (platetall < $100 \times 10^9/l$) etter bruk av filgrastim og leukaferese ble observert hos 35 % av studiesubjektene. Blant disse ble det rapportert om to tilfeller med platetall < $50 \times 10^9/l$ som følge av leukafereseprosedyren.

Dersom det er behov for mer enn én leukaferese bør man være særlig oppmerksom på donorer med platetall < $100 \times 10^9/l$ før leukaferese; generelt skal ikke aferese utføres ved platetall < $75 \times 10^9/l$.

Leukaferese bør ikke utføres hos donorer som står på antikoagulantia eller som har kjente koagulasjonsforstyrrelser.

Administrering av filgrastim bør avsluttes eller dosen reduseres hvis leukocyttallet stiger til $> 70 \times 10^9/l$.

Donorer som får G-CSF for PBPC-mobilisering bør monitoreres til de hematologiske verdiene normaliseres.

Forbigående cytogene modifikasjoner er observert hos normale donorer etter G-CSF behandling. Betydningen av disse forandringer med hensyn til utvikling av hematologiske maligniteter er ikke kjent. Det pågår langsiktig sikkerhetsoppfølging av donorer. Risiko for stimulering av malign myeloid kloning kan ikke utelukkes. Det anbefales at aferesesenteret gjennomfører en systematisk registrering og sporing av stamcelledonorer i minst 10 år for å sikre monitorering av langtidssikkerhet.

Vanlig men generelt asymptomatiske tilfeller av splenomegali og meget sjeldne tilfeller av miltruptur har vært rapportert hos friske donorer og pasienter etter administrasjon av G-CSF. Enkelte tilfelle av miltruptur har vært fatale. Derfor bør miltens størrelse monitoreres nøye (for eksempel klinisk undersøkelse, ultralyd). Diagnosen miltruptur bør vurderes hos donorer og/eller pasienter som gir melding om abdominalsmerter i øvre del av venstre mageregion og smerter ytterst på skulderen.

Hos normale donorer ble pulmonare bivirkninger (hemoptyse, pulmonar blødning, lungeinfiltrater, dyspné og hypoksi) svært sjeldent rapportert etter markedsføring. I tilfelle mistenkte eller bekreftede pulmonare bivirkninger forekommer, bør det vurderes å avbryte behandlingen med filgrastim og gi relevant medisinsk behandling.

Spesielle forsiktighetsregler hos mottakere av allogen PBPC mobilisert med filgrastim

Tilgjengelige data indikerer at immunologisk interaksjon mellom allogen PBPC-transplantat og mottakeren kan ha sammenheng med en økt risiko for akutt og kronisk GvHD, sammenlignet med benmargstransplantasjon.

Spesielle forsiktighetsregler hos pasienter med SCN

Blodcelleverdier

Platetallet bør monitoreres nøye, særlig i løpet av de første få ukene med filgrastim-behandling. Det bør vurderes midlertidig stans eller reduksjon av filgrastimdosen hos pasienter som utvikler trombocytopeni, dvs. platetallet ligger konsekvent $< 100\,000/mm^3$.

Andre blodcelleforandringer kan forekomme, inkludert anemi og forbigående økning av antallet myeloide stamceller, som krever nøye monitorering av celletall.

Transformasjon til leukemi eller myelodysplastisk syndrom

Spesiell forsiktighet bør utvises ved diagnostisering av alvorlig kronisk nøytropeni for å skille dette fra andre hematopoietiske forstyrrelser som aplastisk anemi, myelodysplasi og myeloid leukemi. Fullstendig blodcelletelling med differensialtelling og platetall og en evaluering av benmargsmorfologi og karyotype bør utføres før behandling.

Det var en lav forekomst (ca 3 %) av myelodysplastiske syndromer (MDS) eller leukemi hos pasienter i kliniske studier med SCN behandlet med filgrastim. Denne observasjonen er bare gjort hos pasienter med kongenital nøytropeni. MDS og leukemi er naturlige komplikasjoner forbundet med sykdommen og en eventuell sammenheng med filgrastimbehandling er ikke fastslått. En undergruppe på ca. 12 % av pasientene som hadde normale cytogenetiske evalueringer ved baseline viste seg senere ved rutinekontroller å ha abnormiteter, inkludert monosomi 7. Dersom pasienter med SCN utvikler unormal cytogenetikk, bør risikofaktorer og fordeler ved fortsatt filgrastimbehandling vurderes nøye; filgrastim skal avsluttes dersom det oppstår MDS eller leukemi. Det er foreløpig usikkert om langtidsbehandling av pasienter med SCN vil predisponere pasienter for cytogenetiske abnormiteter, MDS eller leukemisk transformasjon. Det anbefales å utføre morfologisk og cytogenetisk benmargundersøkelser av pasientene med jevne mellomrom. (ca hver 12. måned).

Andre spesielle forsiktighetsregler

Årsaker til forbigående nøytropeni, som virusinfeksjoner, må utelukkes.

Forstørret milt er en direkte følge av behandling med filgrastim. Det er dokumentert at trettien prosent (31 %) av pasientene i studiene hadde palpabel splenomegali. Økt volum, målt radiografisk, forekom tidlig i filgrastim-behandlingen og tenderte til å flate ut. Dosereduksjoner viste seg å forsinke eller stoppe utviklingen av miltforstørrelsen og hos 3 % av pasientene måtte milten fjernes. Miltens størrelse bør evalueres regelmessig. Abdominal palpasjon bør være tilstrekkelig til å oppdage unormale økninger i miltvolum.

Hematuri/proteinuri forekom hos et lite antall pasienter. Det bør foretas regelmessige urinanalyser for å monitorere dette.

Sikkerhet og effekt hos nyfødte og pasienter med autoimmun nøytropeni er ikke dokumentert.

Spesielle forsiktighetsregler hos pasienter med HIV-infeksjon

Blodcelleverdier

ANC må monitoreres nøye, spesielt i løpet av de første få ukene av filgrastim-behandlingen. Enkelte pasienter kan respondere meget raskt på den første dosen med filgrastim og få en betydelig økning i de nøytrofile verdiene. Det anbefales at ANC måles daglig de første 2–3 dagene med filgrastim administrasjon. Deretter anbefales det at ANC måles minst to ganger i uken de første to ukene og deretter en gang i uken eller en gang annenhver uke under vedlikeholdsbehandling. Under periodisk dosering av filgrastim med 30 MIE (300 µg)/dag kan det forekomme store variasjoner i pasientens ANC over tid. For å fastslå en pasients bunnverdi eller nadir ANC anbefales det at det blir tatt blodprøver til ANC-måling umiddelbart før enhver planlagt filgrastim-dosering.

Risiko forbundet med økte doser av myelosuppressive legemidler

Behandling med filgrastim alene utelukker ikke trombocytopeni og anemi som følge av myelosuppressive legemidler. På grunn av muligheten for å få høyere doser eller et større antall av disse legemidlene med filgrastim-behandling, kan pasienten ha høyere risiko for å utvikle trombocytopeni og anemi. Regelmessig monitorering av blodbildet anbefales (se ovenfor).

Infeksjoner og malignitet som forårsaker myelosuppresjon

Nøytropeni kan skyldes benmargsinfiltrerende opportunistiske infeksjoner som *Mycobacterium avium* kompleks eller malignitet som for eksempel lymfom. For pasienter med kjente benmargsinfiltrerende infeksjoner eller malignitet, vurderes egnet behandling av den underliggende tilstanden i tillegg til administrasjon av filgrastim for behandling av nøytropenien. Effekten av filgrastim på nøytropeni forårsaket av benmargsinfiltrerende infeksjon eller malignitet er ikke godt dokumentert.

Spesielle forsiktighetsregler ved sigd celle sykdom.

Sigdcelle-kriser, i noen tilfeller dødelige, har vært rapportert ved bruk av filgrastim hos personer med sigdcelle-sykdom. Leger må vise forsiktighet når de vurderer av bruk av filgrastim til pasienter med sigdcelle-sykdom og det skal bare gis etter grundig evaluering av potensiell risiko og fordeler.

Tilsetningsstoffer

Biograstim inneholder sorbitol. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse skal ikke bruke dette legemidlet.

Dette legemiddelet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per ferdigfylte sprøyte, dvs så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Sikkerhet og effekt av filgrastim gitt samme dag som myelosuppressiv cytotoxisk kjemoterapi er ikke fullstendig dokumentert. Filgrastim anbefales ikke gitt i perioden fra 24 timer før og 24 timer etter kjemoterapi på grunn av raskt delende myeloide cellers følsomhet overfor myelosuppressiv cytotoxisk kjemoterapi. Preliminær dokumentasjon fra et lite antall pasienter som ble behandlet samtidig med filgrastim og 5-Fluorouracil indikerer at graden av nøytropeni kan forverres.

Mulig interaksjon med andre hematopoietiske vekstfaktorer og cytokiner er hittil ikke undersøkt i kliniske studier.

Da litium bidrar til frigjøring av nøytrofile granulocytter, er det sannsynlig at litium kan forsterke effekten av filgrastim. Det er ikke vist at en slik interaksjon er skadelig selv om denne interaksjonen ikke har vært spesielt undersøkt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av filgrastim hos gravide kvinner. Det finnes rapporter i litteraturen som påviser transplacental passasje av filgrastim hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksiske effekter (se punkt 5.3). Potensiell human risiko er ikke kjent. Filgrastim skal ikke brukes under graviditet med mindre det er klart nødvendig.

Amming

Det er ukjent om filgrastim blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Utskillelse av filgrastim i melk er ikke studert hos dyr. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling med filgrastim for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre/fortsette eller om behandlingen med filgrastim skal fortsettes/avsluttes.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Filgrastim har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Hvis pasienten opplever tretthet, bør det utvises forsiktighet med å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

I kliniske studier er 541 kreftpasienter og 188 friske frivillige eksponert for Biograstim. Sikkerhetsprofilen til Biograstim observert i disse kliniske studiene var konsistent med det som ble rapportert for referanseproduktet som ble brukt i disse studiene.

Kapillærlekkasjesyndrom, som kan være livstruende hvis behandling forsinkes, har vært rapportert som mindre vanlig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) hos kreftpasienter som fikk kjemoterapi og friske donorer som gjennomgår mobilisering for høsting av stamceller i perifert blod etter administrasjon av G-CSF. Se pkt. 4.4 og underpkt. "Beskrivelse av utvalgte bivirkninger" i pkt. 4.8.

Følgende bivirkninger og deres frekvens har blitt observert under behandling med filgrastim basert på publisert informasjon.

Vurdering av bivirkninger er basert på følgende frekvensdata:

Svært vanlige: $\geq 1/10$

Vanlige: $\geq 1/100$ til $< 1/10$

Mindre vanlige: $\geq 1/1000$ til $< 1/100$

Sjeldene: $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$

Svært sjeldene: $< 1/10\ 000$

Ikke kjent: Kan ikke anslås utifra tilgjengelige data

Innen hver frekvensgruppe presenteres bivirkninger i fallende alvorlighetsgrad.

Hos kreftpasienter

I kliniske studier var den vanligste bivirkningen på grunn av filgrastim i anbefalte doser mild eller moderat muskel-skjelettsmerte, som forekom hos 10 %, og alvorlig muskel-skjelettsmerte hos 3 % av pasientene. Muskel-skjelettsmerte kontrolleres vanligvis med vanlige analgetika. Mindre hyppige bivirkninger inkluderer urinveisproblemer, særlig mild eller moderat dysuri.

I randomiserte placebokontrollerte kliniske studier førte ikke filgrastim til en økning i forekomst av bivirkninger forbundet med cytotoxisk kjemoterapi. Bivirkninger som ble rapportert med samme hyppighet hos pasienter behandlet med filgrastim/kjemoterapi og placebo/kjemoterapi inkluderte kvalme og oppkast, alopesi, diaré, fatigue, anoreksi, mukositt, hodepine, hoste, hudutslett, brystmerter, generell svakhet, sår hals, forstoppelse og uspesifisert smerte.

Reversible, doseavhengige og vanligvis milde eller moderate økninger av laktat dehydrogenase (LDH), alkalisk fosfatase, serum urinsyre og gamma-glutamyltransferase (GGT) forekom ved anbefalte doser av filgrastim hos henholdsvis ca. 50 %, 35 %, 25 % og 10 % av pasientene.

Forbigående fall i blodtrykk som ikke krevet klinisk behandling ble rapportert i enkelte tilfelle.

Det har vært rapportert om GvHD og dødsfall hos pasienter som mottar G-CSF etter allogen benmargstransplantasjon (se pkt. 5.1).

Vaskulære lidelser, inkludert veno-okklusiv sykdom og forstyrrelser i væskevolum har tidvis vært rapportert hos pasienter som gjennomgår høydose kjemoterapi etterfulgt av autolog benmargstransplantasjon. Årsakssammenheng med filgrastim er ikke dokumentert.

Svært sjeldne tilfeller av kutan vaskulitt er rapportert hos pasienter behandlet med filgrastim. Mekanismen for vaskulitt hos pasienter som får filgrastim er ikke kjent.

Forekomst av Sweets syndrom (akutt febril dermatose) er rapportert fra tid til annen. Siden en signifikant prosent av disse pasientene hadde leukemi, en tilstand som har en kjent forbindelse med Sweets syndrom, er en årsakssammenheng med filgrastim ikke dokumentert.

Det er observert individuelle tilfeller av forverret revmatoid artritt.

Pseudogikt har vært rapportert hos pasienter med kreft som ble behandlet med filgrastim.

Det er rapportert sjeldne pulmonale bivirkninger, inkludert interstitiell pneumoni, lungeødem og lungeinfiltrater som i noen tilfeller førte til respirasjonssvikt eller akutt lungesviktsyndrom hos voksne (ARDS) som kan være dødelig. (se pkt. 4.4).

Allergiske reaksjoner: Allergilignende reaksjoner, inkludert anafylaksi, hudutslett, urtikaria, angioødem, dyspné og hypotensjon, som har oppstått både ved innledende eller påfølgende behandling er rapportert hos pasienter som får filgrastim. Generelt var slike rapporter mer vanlig etter i.v. administrasjon. I noen tilfeller har symptomene kommet tilbake ved gjentatt administrering, noe som tyder på en årsakssammenheng. Filgrastim bør avsluttes permanent hos pasienter som får en alvorlig allergisk reaksjon.

Enkeltstående tilfeller av sigdcelle-kriser er rapportert hos pasienter med sigdcelle-sykdom (se pkt. 4.4).

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	Forhøyet alkalisk fosfatase, forhøyet LDH, forhøyet urinsyre
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine
Karsykdommer	Sjeldne	Vaskulære lidelser
	Mindre vanlige	Kapillærlekkasjesyndrom*
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Hoste, sår hals
	Svært sjeldne	Lungeinfiltrater
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Kvalme/oppkast
	Vanlige	Forstoppelse, anoreksi, diaré, mukositt
Sykdommer i lever og galleveier	Svært vanlige	Forhøyet GGT
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Alopesi, hudutslett
	Svært sjeldne	Sweets syndrom, kutan vaskulitt
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Brystsmerte, muskel-skjelettsmerte
	Svært sjeldne	Forverring av revmatoid artritt
Sykdommer i nyre og urinveier	Svært sjeldne	Urinveisproblemer
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Fatigue, generell svakhet
	Mindre vanlige	Uspesifisert smerte
	Svært sjeldne	Allergisk reaksjon
*Se underpunkt "Beskrivelse av utvalgte bivirkninger" i pkt. 4.8.		

Mobilisering av perifere stamceller hos normale donorer

Den mest vanlig rapporterte bivirkning var mild til moderat forbigående muskel-skjelettsmerte. Leukocytose ($WBC > 50 \times 10^9/l$) ble observert hos 41 % av donorene og forbigående trombocytopeni (plattetall $< 100 \times 10^9/l$) etter filgrastim og leukaferese ble observert hos 35 % av donorene.

Forbigående, mindre økninger i alkalisk fosfatase, LDH, ASAT (aspartat aminotransferase) og urinsyre har vært rapportert hos normale donorer som får filgrastim; disse var uten kliniske følger.

Forverring av artrittsymptomer har blitt observert svært sjelden.

Symptomer som tyder på alvorlige allergiske reaksjoner har vært rapportert svært sjelden.

Hodepine, som antas å være forårsaket av filgrastim, har vært rapportert i PBPC donor studier.

Vanlige, men generelt asymptomatiske tilfeller av splenomegali og svært sjeldne tilfeller av miltruptur har vært rapportert hos friske donorer og pasienter etter administrasjon av G-CSF (se pkt. 4.4).

Pulmonare bivirkninger (hemoptyse, pulmonar blødning, lungeinfiltrater, dyspné og hypoksi) har vært rapportert hos normale donorer etter markedsføring (se pkt. 4.4).

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Leukocytose, trombocytopeni
	Mindre vanlige	Miltforstyrrelser
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Forhøyet alkalisk fosfatase, forhøyet LDH
	Mindre vanlige	ASAT økning, hyperurikemi
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine
Karsykdommer	Mindre vanlige	Kapillærlekkasjesyndrom*
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Muskel-skjelettsmerte
	Mindre vanlige	Forverring av revmatoid artritt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Mindre vanlige	Alvorlige allergiske reaksjoner
*Se underpunkt "Beskrivelse av utvalgte bivirkninger" i pkt. 4.8.		

Pasienter med SCN

Det har vært rapportert bivirkninger knyttet til filgrastimbehandling hos SCN pasienter og for noen synes hyppigheten å avta med tiden.

De vanligste bivirkningene som kan tilskrives filgrastim var smerter i knokler og generell muskel-skjelettsmerte.

Andre bivirkninger inkluderer miltforstørrelse, som kan være progressiv hos et lite mindretall av tilfellene og trombocytopeni. Hodepine og diaré er rapportert kort tid etter starten av filgrastimbehandling, vanligvis hos mindre enn 10 % av pasientene. Anemi og epistaksis har også vært rapportert.

Forbigående økninger uten kliniske symptomer er observert for serum urinsyre, laktat dehydrogenase og alkalisk fosfatase. Forbigående, moderate reduksjoner i ikke-fastende blodglukose har også vært rapportert.

Bivirkninger som kan være relatert til filgrastimbehandling og som typisk forekommer hos < 2 % av SCN pasienter var reaksjon på injeksjonsstedet, hodepine, hepatomegali, artralgi, alopesi, osteoporose og utslett.

Ved lengre tids bruk har det vært rapportert kutan vaskulitt hos 2 % av SCN pasienter. Det har vært svært få tilfeller av proteinuri/hematuri.

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Anemi, splenomegali
	Vanlige	Trombocytopeni
	Mindre vanlige	Miltforstyrrelser
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	Redusert glukose, økt alkalisk fosfatase, økt LDH, hyperurikemi
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært vanlige	Epistaksis
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Diaré
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Hepatomegali
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Alopesi, kutan vaskulitt, smerte på injeksjonsstedet, utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Muskel-/skjelett smerter
	Vanlige	Osteoporose
Sykdommer i nyre og urinveier	Mindre vanlige	Hematuri, proteinuri

Pasienter med HIV

De eneste bivirkningene i kliniske studier som konsekvent ble vurdert som relatert til filgrastim-administrasjon var muskel-skjelettsmerter, særlig mild til moderat skjelettsmerter og myalgi. Insidens av disse hendelsene lignet det som er rapportert hos kreftpasienter.

Det var rapportert miltforstørrelse relatert til filgrastimbehandling hos < 3 % av pasientene. I alle tilfellene var denne mild til moderat ved fysisk undersøkelse og det kliniske forløpet var godartet; ingen pasienter fikk diagnosen hypersplenisme og ingen pasienter gjennomgikk splenektomi. Siden miltforstørrelse er et vanlig funn hos pasienter med HIV-infeksjon og er tilstede i varierende grad hos de fleste pasienter med AIDS, er relasjonen til filgrastim-behandling uklar.

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige	Miltforstørrelser
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Muskel-skjelettsmerter

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Tilfeller av kapillærlekkasjesyndrom er rapportert etter markedsføring ved bruk av G-CSF. Disse har generelt oppstått hos pasienter med fremskredne, ondartede sykdommer, sepsis, som bruker flere kjemoterapilegemidler eller gjennomgår aferese (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Annex V](#).

4.9 Overdosering

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering.

Dersom filgrastim-behandlingen avsluttes, reduseres vanligvis de sirkulerende nøytrofile med 50 % innen 1 til 2 dager, og vender tilbake til normale nivåer innen 1–7 dager.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunstimulanter, kolonistimulerende faktorer, ATC-kode: L03AA02

Biograstim er et biotilsvarende ("biosimilar") legemiddel. Detaljert informasjon er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Humant G-CSF er et glykoprotein som regulerer produksjon og frisetting av funksjonelle nøytrofile granulocytter fra benmargen. Biograstim som inneholder r-metHuG-CSF (filgrastim) forårsaker en markert økning i antall perifere nøytrofile granulocytter i blodet innen 24 timer, med en mindre økning i monocytter. Hos noen pasienter med SCN kan filgrastim også indusere en mindre økning i antall sirkulerende eosinofiler og basofiler i forhold til baseline; noen av disse pasientene kan ha eosinofili eller basofili allerede før behandlingen. Økningen av antallet nøytrofile granulocytter er doseavhengig ved anbefalt dosering. Nøytrofile granulocytter som er produsert som respons på filgrastim viser normal eller forsterket funksjon som demonstrert i tester av kjemotaktisk og fagocytisk funksjon. Etter

avsluttet filgrastim-behandling reduseres antallet sirkulerende nøytrofile granulocytter med 50 % innen 1 til 2 dager, og normale nivåer gjenvinnes innen 1 til 7 dager.

Bruk av filgrastim hos pasienter som får cytotoksisk kjemoterapi fører til signifikant reduksjon av insidens, alvorlighetsgrad og varighet av nøytropeni og febril nøytropeni. Behandling med filgrastim reduserer signifikant varigheten av febril nøytropeni, bruk av antibiotika og hospitalisering etter induksjonskjemoterapi for akutt myelogenøs leukemi eller myeloablativ terapi etterfulgt av benmargstransplantasjon. Insidens av feber og dokumenterte infeksjoner ble ikke redusert under noen av forholdene. Feberens varighet ble ikke redusert hos pasienter som gjennomgikk myeloablativ behandling etterfulgt av benmargstransplantasjon.

Bruk av filgrastim, enten alene eller etter kjemoterapi, mobiliserer hematopoietiske stamceller i perifert blod. Disse autologe PBPCer kan høstes og infuseres etter høydose cytotoksisk behandling, enten i stedet for eller i tillegg til benmargstransplantasjon. Infusjon av PBPCer akselererer hematopoietisk restitusjon og reduserer varigheten av risikoen for hemoragiske komplikasjoner og behov for blodplatetransfusjoner.

Mottakere av allogen PBPC mobilisert ved filgrastim erfarte en signifikant raskere hematologisk restitusjon, noe som førte til en signifikant reduksjon i tid for ustøttet blodplaterestitusjon, sammenlignet med allogen benmargstransplantasjon.

En retrospektiv europeisk studie som evaluerte bruk av G-CSF etter allogen benmargstransplantasjon hos pasienter med akutte leukemier antydte en økning i risikoen for GvHD, behandlingsrelatert mortalitet (TRM) og mortalitet når G-CSF ble administrert. I en separat retrospektiv internasjonal studie på pasienter med akutte og myelogene leukemier, ble det ikke sett noen effekt vedrørende risikoen for GvHD, TRM og mortalitet. En meta-analyse av allogene transplantatstudier, inkludert resultatene fra ni prospektive, randomiserte studier, 8 retrospektive studier og 1 sakskontrollert studie, påviste ingen effekt vedrørende risiko for akutt GvHD, kronisk GvHD eller tidlig behandlingsrelatert mortalitet.

Relativ risiko (95 % KI) for GvHD og TRM etter behandling med G-CSF etter benmargstransplantasjon					
<i>Publikasjon</i>	<i>Studieperiode</i>	<i>N</i>	<i>Akutt grad II-IV GvHD</i>	<i>Kronisk GvHD</i>	<i>TRM</i>
Meta-analyse (2003)	1986-2001 ^a	1198	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	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Internasjonal retrospektiv studie (2006)	1995-2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)
^a Analyse inkluderer studier som innebar benmargstransplantasjon i denne perioden; enkelte studier brukte GM-CSF (granulocytt-makrofag-kolonistimulerende faktor)					
^b Analyse inkluderer pasienter som mottok benmargstransplantasjoner i denne perioden					

Bruk av filgrastim for mobilisering av PBPC hos normale donorer i forkant av allogen PBPC transplantasjon fører til en samling av 4×10^6 CD 34⁺-celler/kg kroppsvekt hos størstedelen av donorene etter to leukafereser. Normale donorer blir gitt en dose på 10 µg/kg/dag, gitt subkutant i 4–5 påfølgende dager.

Bruk av filgrastim hos pasienter, barn eller voksne, med SCN (alvorlig kongenital, cyklisk og idiopatisk nøytropeni) induserer en vedvarende økning i absolutt nøytrofiltall i perifert blod og en reduksjon av infeksjoner og relaterte hendelser.

Bruk av filgrastim hos pasienter med HIV-infeksjoner vedlikeholder normale nøytrofiltall for å muliggjøre planlagt dosering av antivirale midler og/eller andre myelosuppressive legemidler. Det er

ingen dokumentasjon for at pasienter med HIV-infeksjon som behandles med filgrastim får økt HIV-replikasjon.

I likhet med andre hematopoietiske vekstfaktorer har G-CSF vist *in vitro* stimulerende egenskaper på humane endotelialceller.

Effekt og sikkerhet for Biograstim er vurdert i randomiserte, kontrollerte fase III studier ved brystkreft, lungekreft og Non-Hodgkin-Lymfom. Det var ingen relevante forskjeller mellom Biograstim og referanseproduktet med hensyn til varighet av alvorlig nøytropeni og insidens av febril nøytropeni.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Randomiserte, enkelt-blinde, enkeltdose, cross-overstudier i 196 friske frivillige har vist at farmakokinetisk profil for Biograstim var sammenlignbar med referanseproduktet etter subkutan og intravenøs administrasjon.

Det er påvist at filgrastim clearance følger første-ordens farmakokinetikk etter både subkutan og intravenøs administrasjon. Serum eliminasjons halveringstid for filgrastim er ca. 3,5 timer, med en clearance hastighet på ca. 0,6 ml/min/kg. Kontinuerlig infusjon med filgrastim over en periode på opptil 28 dager til pasienter under restitusjon etter autolog benmargstransplantasjon, ga ingen dokumentasjon for legemiddelakkumulering og sammenlignbare eliminasjons halveringstider. Det er en positiv lineær korrelasjon mellom dose og serumkonsentrasjon for filgrastim, både ved intravenøs og subkutan administrasjon. Etter subkutan administrasjon av anbefalt dose, ble serumkonsentrasjonene vedlikeholdt på over 10 ng/ml i 8 til 16 timer. Distribusjonsvolumet i blodet er ca. 150 ml/kg.

Hos kreftpasienter er den farmakokinetiske profilen for Biograstim og referanseproduktet sammenlignbare etter enkel og gjentatt subkutan tilførsel.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, gentoksisitet og lokal toleranse.

Prekliniske data fra konvensjonelle studier av toksikologi ved gjentatte doseringer viser forventede farmakologiske effekter inkludert økning i leukocyttverdier, myeloid hyperplasi i benmargen, ekstramedullær hematopoiese og miltforstørrelse.

Det ble ikke observert noen effekt på fertilitet hos hanrotter og hunrotter eller gestasjon hos rotter. Det er ingen dokumentasjon for at filgrastim er teratogent i studier på rotter og kanin. Økt insidens av embryotap er observert hos kanin, men ingen misdannelser er sett.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Iseddik
Natriumhydroksid
Sorbitol (E240)
Polysorbat 80
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Biograstim skal ikke fortynnes med natriumkloridoppløsning

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6

Fortynnet filgrastim kan adsorberes av glass og plastmaterialer, unntatt hvis det er fortynnet som nevnt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

30 måneder.

Etter fortynning: Kjemisk og fysisk stabilitet av fortynnet oppløsning til infusjon under bruk har blitt demonstrert i 24 timer ved 2 °C–8 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør legemidlet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes med en gang har brukeren ansvar for oppbevaringstider og forhold før bruk, som normalt ikke skal være mer enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C, med mindre fortynningen har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Type I glass ferdigfylt sprøyte med en permanent påsatt kanyle av rustfri stål med eller uten sikkerhetsutstyr for å forebygge skader av nålestikk og gjenbruk.

Pakninger inneholder 1, 5 eller 10 ferdigfylte sprøyter med 0,8 ml eller multipakninger som inneholder 10 (2 pakninger á 5) ferdigfylte sprøyter med 0,8 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ved behov kan Biograstim fortynnes i glukoseoppløsning 50 mg/ml (5 %).

Fortynning til en sluttkonsentrasjon lavere enn 0,2 MIE (2 µg) per ml anbefales ikke i det hele tatt.

Oppløsningen må inspiseres visuelt før bruk. Bare klar oppløsning uten partikler må brukes.

For pasienter som behandles med filgrastim fortynnet til konsentrasjoner under 1,5 MIE (15 µg) per ml, må humant serumalbumin (HSA) tilsettes til en sluttkonsentrasjon på 2 mg/ml.

Eksempel: i et endelig injeksjonsvolum på 20 ml skal totaldose med filgrastim på mindre enn 30 MIE (300 µg) tilsettes 0,2 ml humant albumin 200 mg/ml (20 %).

Fortynnet i glukoseoppløsning 50 mg/ml (5 %) er Biograstim kompatibel med glass og en rekke plasttyper, inkludert PVC, polyolefin (en kopolymer av polypropylen og polyetylen) og polypropylen.

Biograstim inneholder ikke konserveringsmidler. Med hensyn til mulig risiko for mikrobiell kontaminasjon er Biograstim-sprøytene bare til engangsbruk.

Utsiktet eksponering for frysetemperaturer har ingen uheldig påvirkning på stabiliteten av Biograstim.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15. september 2008
Dato for siste fornyelse: 25. juli 2013.

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

Utgått markedsføringstillatelse

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG
TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

SICOR Biotech UAB
Molėtu pl. 5
08409 Vilnius
Litauen

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Merckle Biotec GmbH
DornierstraÙe 10
89079 Ulm
Tyskland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringsstillatelse

A. MERKING

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Ytterkartong

1. LEGEMIDLETS NAVN

Biograstim 30 MIE/0,5 ml injeksjon-/infusjonssvæske, oppløsning

filgrastim

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylt sprøyte inneholder 30 millioner internasjonale enheter [MIE] (300 mikrogram) filgrastim i 0,5 ml (60 MIE/ml, 600 mikrogram/ml)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumhydroksid, iseddik, sorbitol, polysorbat 80, vann til injeksjonssvæsker. Les pakningsvedlegget før bruk.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjons-/infusjonssvæske, oppløsning

1 ferdigfylt sprøyte inneholdende 0,5 ml

5 ferdigfylte sprøyter inneholdende 0,5 ml

5 ferdigfylte sprøyter med sikkerhetsutstyr, inneholdende 0,5 ml

10 ferdigfylte sprøyter inneholdende 0,5 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk og intravenøs bruk

Kun til engangsbruk

Brukes slik:

Boks for foreskrevet dose

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

Brukes innen 24 timer etter fortynning

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/450/001	1 ferdigfylt sprøyte
EU/1/08/450/002	5 ferdigfylte sprøyter
EU/1/08/450/004	10 ferdigfylte sprøyter
EU/1/08/450/009	5 ferdigfylte sprøyter med sikkerhetsutstyr

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Biograstim 30 MIE/0,5 ml

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Ytterkartong

1. LEGEMIDLETS NAVN

Biograstim 48 MIE/0,8 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

filgrastim

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylt sprøyte inneholder 48 millioner internasjonale enheter [MIE] (480 mikrogram) filgrastim i 0,8 ml (60 MIE/ml, 600 mikrogram/ml)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumhydroksid, iseddik, sorbitol, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker. Les pakningsvedlegget før bruk.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt sprøyte inneholdende 0,8 ml

5 ferdigfylte sprøyter inneholdende 0,8 ml

5 ferdigfylte sprøyter med sikkerhetsutstyr, inneholdende 0,8 ml

10 ferdigfylte sprøyter inneholdende 0,8 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk

Subkutan bruk og intravenøs bruk

Kun til engangsbruk

Brukes slik:

Boks for foreskrevet dose

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

Brukes innen 24 timer etter fortynning

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/450/005 1 ferdigfylt sprøyte
EU/1/08/450/006 5 ferdigfylte sprøyter
EU/1/08/450/008 10 ferdigfylte sprøyter
EU/1/08/450/010 5 ferdigfylte sprøyter med sikkerhetsutstyr

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Biograstim 48 MIE/0,8 ml

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Ytre omslagsetikett på multipakning - Med Blue Box

1. LEGEMIDLETS NAVN

Biograstim 30 MIE/0,5 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

filgrastim

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylt sprøyte inneholder 30 millioner internasjonale enheter [MIE] (300 mikrogram) filgrastim i 0,5 ml (60 MIE/ml, 600 mikrogram/ml)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumhydroksid, iseddik, sorbitol, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker. Les pakningsvedlegget før bruk.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

Multipakning: 10 (2 pakninger med 5) ferdigfylte sprøyter inneholder 0,5 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk og intravenøs bruk

Kun til engangsbruk

Brukes slik:

Boks for foreskrevet dose

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

Brukes innen 24 timer etter fortynning

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/450/003 2 x 5 ferdigfylte sprøyter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Ytre omslagsetikett på multipakning - Med Blue Box

1. LEGEMIDLETS NAVN

Biograstim 48 MIE/0,8 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

filgrastim

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylt sprøyte inneholder 48 millioner internasjonale enheter [MIE] (480 mikrogram) filgrastim i 0,8 ml (60 MIE/ml, 600 mikrogram/ml)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumhydroksid, iseddik, sorbitol, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker. Les pakningsvedlegget før bruk.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

Multipakning: 10 (2 pakninger med 5) ferdigfylte sprøyter inneholdende 0,8 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk

Subkutan bruk og intravenøs bruk

Kun til engangsbruk

Brukes slik:

Boks for foreskrevet dose

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

Brukes innen 24 timer etter fortynning

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/450/007 2 x 5 ferdigfylte sprøyter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN MIDTRE EMBALLASJEN**Kartong for multipakning – uten Blue Box****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Biograstim 30 MIE/0,5 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

filgrastim

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylt sprøyte inneholder 30 millioner internasjonale enheter [MIE] (300 mikrogram) filgrastim i 0,5 ml (60 MIE/ml, 600 mikrogram/ml)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumhydroksid, iseddik, sorbitol, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker. Les pakningsvedlegget før bruk.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

5 ferdigfylte sprøyter inneholdende 0,5 ml. Del av multipakning, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk og intravenøs bruk

Kun til engangsbruk

Brukes slik:

Boks for foreskrevet dose

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

Brukes innen 24 timer etter fortynning

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/450/003 2 x 5 ferdigfylte sprøyter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Biograstim 30 MIE/0,5 ml

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN MIDTRE EMBALLASJEN**Kartong for multipakning – uten Blue Box****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Biograstim 48 MIE/0,8 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

filgrastim

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylt sprøyte inneholder 48 millioner internasjonale enheter [MIE] (480 mikrogram) filgrastim i 0,8 ml (60 MIE/ml, 600 mikrogram/ml)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumhydroksid, iseddik, sorbitol, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker. Les pakningsvedlegget før bruk.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

5 ferdigfylte sprøyter inneholdende 0,8 ml. Del av multipakning, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk

Subkutan bruk og intravenøs bruk

Kun til engangsbruk

Brukes slik:

Boks for foreskrevet dose

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

Brukes innen 24 timer etter fortynning

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/450/007 2 x 5 ferdigfylte sprøyter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Biograstim 48 MUI/0,8 ml

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Ferdigfylt sprøyte

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Biograstim 30 MIE/0,5 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

filgrastim

s.c.

i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,5 ml

6. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Ferdigfylt sprøyte

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Biograstim 48 MIE/0,8 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

filgrastim

s.c.

i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,8 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Utgått marknadsföringsstillatelse

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Biograstim 30 MIE/0,5 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
Biograstim 48 MIE/0,8 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
filgrastim

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Biograstim er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Biograstim
3. Hvordan du bruker Biograstim
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Biograstim
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
7. Informasjon for å injisere deg selv
8. Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell

1. Hva Biograstim er, og hva det brukes mot

Hva Biograstim er

Biograstim inneholder den aktive substansen filgrastim. Filgrastim er et protein produsert bioteknologisk i bakterier kalt *Escherichia coli*. Det tilhører en gruppe proteiner som kalles cytokiner og er svært likt et naturlig protein (granulocyt-stimulerende faktor [G-CSF]) som produseres i din egen kropp. Filgrastim stimulerer benmargen (vevet hvor nye blodceller lages) til å produsere flere blodceller, spesielt visse typer hvite celler. Hvite celler er viktige fordi de hjelper kroppen å bekjempe infeksjoner.

Hva Biograstim brukes for

Legen har forskrevet Biograstim til deg for å hjelpe kroppen å produsere flere hvite blodceller. Legen vil fortelle deg hvorfor du blir behandlet med Biograstim. Biograstim er nyttig i flere forskjellige tilstander som er:

- kjemoterapi
- benmargstransplantasjon
- alvorlig kronisk nøytropeni (lavt antall hvite blodceller)
- nøytropeni hos pasienter med HIV-infeksjon
- mobilisering av perifere stamceller (for donering av stamceller i blod).

2. Hva du må vite før du bruker Biograstim

Bruk ikke Biograstim

- dersom du er allergisk overfor filgrastim eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Biograstim

- dersom du opplever hoste, feber og problemer med å puste. Det kan være en konsekvens av et lungeproblem (se avsnitt "4. Mulige bivirkninger").
- dersom du har sigdcelle-sykdom (en arvelig sykdom som kjennetegnes ved sigdformede blodceller).
- dersom du får smerter i øvre venstre del av mageregionen eller smerter ytterst på skulderen. Det kan være en konsekvens av et miltpproblem (se avsnitt "4. Mulige bivirkninger").
- dersom du har visse blodsykdommer (eksempelvis Kostmanns syndrom, myelodysplastisk syndrom, ulike typer leukemi).
- dersom du har osteoporose. Legen din måler gjerne bentettheten din regelmessig.
- dersom du har andre sykdommer, spesielt hvis du tror du har en infeksjon.

Dersom du skal ta røntgenbilder, må du si fra til legen din eller en sykepleier at du behandles med Biograstim.

Du må ha regelmessige blodprøver mens du behandles med Biograstim for å telle antallet nøytrofile og andre hvite celler i blodet. Dette vil fortelle legen din hvor godt behandlingen virker og vil også vise om behandlingen må fortsette.

Andre legemidler og Biograstim

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Bruk ikke Biograstim i de siste 24 timene før eller de første 24 timene etter du har fått kjemoterapi.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Biograstim er ikke testet hos gravide kvinner. Derfor kan legen avgjøre at du ikke skal bruke dette legemidlet.

Det er ikke kjent om filgrastim passerer over i brystmelk. Derfor kan legen bestemme at du ikke skal bruke dette legemidlet hvis du ammer.

Kjøring og bruk av maskiner

Du må ikke kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner dersom du opplever tretthet.

Biograstim inneholder sorbitol og natrium

Hvis du er blitt fortalt av legen at du har en intoleranse overfor enkelte typer sukker, skal du ta kontakt med legen før du bruker dette legemidlet.

Dette legemiddelet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per ferdigfylte sprøyte, dvs så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Biograstim

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er...

Den mengden Biograstim som du trenger vil avhenge av hvilken tilstand du tar Biograstim for og på din kroppsvekt. Legen vil gi deg beskjed når du skal slutte å ta Biograstim. Det er helt vanlig å ha flere kurer med Biograstim-behandling.

Biograstim og kjemoterapi

Vanlig dose er 0,5 millioner internasjonale enheter (MIE) per kilogram kroppsvekt per dag. For eksempel, hvis du veier 60 kg vil din daglige dose bli 30 millioner internasjonale enheter (MIE). Du vil normalt få din første dose Biograstim minst 24 timer etter kjemoterapi. Din behandling vil

vanligvis vare i ca 14 dager. Ved noen sykdomstilstander kan imidlertid lengre behandlinger være nødvendig, opptil ca. en måned.

Biograstim og benmargstransplantasjon

Vanlig startdose er 1 million internasjonale enheter (MIE) per kilogram kroppsvekt hver dag. For eksempel, hvis du veier 60 kg, vil din daglige dose være 60 millioner internasjonale enheter (MIE). Du vil normalt få din første dose Biograstim minst 24 timer etter kjemoterapi men innen 24 timer før du mottar benmargstransplantasjon. Legen vil ta blodprøver daglig for å se hvor godt behandlingen virker og for å finne dosen som er best for deg. Behandlingen vil bli avsluttet når de hvite cellene i blodet når et visst antall.

Biograstim og alvorlig kronisk nøytropeni

Vanlig startdose er mellom 0,5 og 1,2 millioner internasjonale enheter (MIE) per kilogram kroppsvekt hver dag i en enkelt dose eller fordelt på flere doser. Legen vil deretter ta blodprøve for å kunne si hvor godt behandlingen virker og finne den dosen som er best for deg. Langtidsbehandling med Biograstim er nødvendig ved nøytropeni.

Biograstim og nøytropeni hos pasienter med HIV-infeksjon

Vanlig startdose er mellom 0,1 og 0,4 millioner internasjonale enheter (MIE) per kilogram kroppsvekt hver dag. Legen vil ta blodprøver med regelmessige mellomrom for å se hvor godt behandlingen virker. Så snart antallet hvite celler i blodet har kommet tilbake til normale verdier kan det være mulig å redusere dosehyppigheten til mindre enn én per dag. Legen vil fortsette å ta blodprøver regelmessig og vil anbefale den beste dosen for deg. Langtidsbehandling med Biograstim kan være nødvendig for å vedlikeholde normalt antall hvite celler i blodet.

Biograstim og mobilisering av perifere stamceller

Hvis du donerer stamceller til deg selv, er den vanlige dosen 0,5 million til 1 million internasjonale enheter (MIE) per kilogram kroppsvekt hver dag. Biograstim-behandling vil vare i opptil 2 uker og i unntakstilfeller lenger. Legen vil overvåke blodet for å bestemme best tid for å samle stamcellene.

Hvis du er stamcelledonor for en annen person er den vanlige dosen 1 million internasjonale enheter (MIE) per kilogram kroppsvekt hver dag. Biograstim-behandlingen vil vare i 4–5 dager.

Dosering

Dette legemidlet gis ved injeksjon, enten ved en intravenøs (i.v.) infusjon (drypp) eller en subkutan (s.c.) injeksjon (inn i vevet rett under huden). Hvis du får dette legemidlet ved subkutan injeksjon, kan legen foreslå at du kan lære hvordan du gir deg selv injeksjonene. Legen eller sykepleieren vil gi deg instruksjoner om hvordan du skal gjøre dette. Ikke forsøk med selv-administrasjon uten denne treningen. Noe av informasjonen du trenger er tilgjengelig på slutten av dette pakningsvedlegget, men nøyaktig behandling av sykdommen krever tett og konstant samarbeide med legen.

Dersom du tar for mye av Biograstim

Dersom du har brukt mer Biograstim enn du skulle, ta straks kontakt med legen eller apoteket.

Dersom du har glemt å ta Biograstim

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt injeksjon.

Dersom du avbryter behandling med Biograstim

Snakk med legen før du avslutter bruken av Biograstim.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Viktige bivirkninger

- Allergiske reaksjoner som hudutslett, uthevede kløende hudområder og alvorlige allergiske reaksjoner med svakhet, blodtrykksfall, pustevansker og hevelser i ansiktet er rapportert. Hvis du tror du har denne type reaksjon må du stoppe injeksjonen med Biograstim og skaffe medisinsk hjelp umiddelbart.
- Økning i miltstørrelse og tilfeller av miltruptur er rapportert. Noen tilfeller av miltrupturer var dødelige. Det er viktig at du umiddelbart kontakter legen din hvis du har **smerter i øvre venstre del av magen eller smerte i venstre skulder** siden dette kan relateres til problemer med milten.
- Hoste, feber og vanskelig eller smertefullt pust kan være tegn på lungebivirkninger som lungebetennelse og akutt lungesvikt, som kan være dødelig. Dersom du har feber eller noen av disse symptomene er det viktig at du umiddelbart kontakter legen din.
- Det er viktig at du kontakter legen umiddelbart hvis du opplever noe av de følgende eller en kombinasjon av de følgende bivirkningene:
hevelse eller hovenhet, noe som kan være forbundet med mindre hyppig vannlating, pustevansker, hevelse i mageregion og metthetsfølelse, og en generell tretthetsfølelse. Disse symptomene utvikler seg generelt raskt.
Det kan være symptomer på en mindre vanlig (kan påvirke opptil 1 av 100 personer) lidelse som kalles "kapillærlekkasjesyndrom" som fører til at blod lekker fra de mindre blodkarene inn i kroppen din og krever øyeblikkelig legehjelp.
- Hvis du har sigdcelle-sykdom, må du forsikre deg om at du forteller legen dette før du begynner å ta Biograstim. Sigdcellekriser har forekommet hos noen pasienter med sigdcelle-sykdom som har fått Biograstim.
- Som en svært vanlig (kan berøre mer enn 1 av 10 personer) bivirkning kan filgrastim gi smerter i knokler og muskler. Spør legen hvilke legemidler du kan ta for å lindre dette.

Du kan oppleve følgende bivirkninger i tillegg:

Hos kreftpasienter

Svært vanlige (kan berøre mer enn 1 av 10 personer):

- økte nivåer av enkelte lever- eller blodzymer; høye verdier av urinsyre i blodet;
- kvalme; oppkast;
- brystmerter.

Vanlige (kan berøre inntil 1 av 10 personer):

- hodepine;
- hoste; sår hals;
- forstoppelse; tap av appetitt; diaré; mukositt, som er smertefull inflammasjon og sår dannelse i mukøse membraner i fordøyelseskanalen;
- håravfall; utslett;
- tretthet; generell svakhet.

Mindre vanlige (kan berøre inntil 1 av 100 personer):

- uspesifisert smerte.

Sjeldne (kan berøre inntil 1 av 1000 personer):

- karsykdommer, som kan gi smerte, rødhet og opphovning i lemmene.

Svært sjeldne (kan berøre inntil 1 av 10 000 personer):

- smertefulle, hevede, plommefargede sår på lemmene, og noen ganger i ansiktet og på halsen, med feber (Sweets syndrom); inflammasjon i blodkar, ofte med hudutslett;

- forverring av revmatiske lidelser;
- smerter eller vanskeligheter med urinering.

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- avstøting av transplantert benmarg;
- forbigående lavt blodtrykk;
- smerte og hevelser i ledd som likner på urinsyregikt.

Hos normale stamcelledonoror

Svært vanlige (kan berøre mer enn 1 av 10 personer):

- økning i hvite blodceller; reduksjon av blodplater, som øker risiko for blødning eller blåmerker;
- hodepine.

Vanlige (kan berøre inntil 1 av 10 personer):

- økte nivåer av enkelte blodenzymmer.

Mindre vanlige (kan berøre inntil 1 av 100 personer):

- økte nivåer av enkelte leverenzymmer; høye verdier av urinsyre i blodet;
- forverring av revmatiske lidelser.

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- hoste; feber og vanskelig pust eller hoster opp blod.

Hos pasienter med alvorlig kronisk neutropeni

Svært vanlige (kan berøre mer enn 1 av 10 personer):

- reduksjon av røde blodceller som kan gjøre huden blek og gi svakhet eller andpustenhet.
- lave verdier av glukose i blodet; økte nivåer av enkelte blodenzymmer; høye verdier av urinsyre i blodet;
- neseblødning.

Vanlige (kan berøre inntil 1 av 10 personer):

- reduksjon av blodplater, som øker risiko for blødning eller blåmerker;
- hodepine;
- diaré;
- forstørret lever;
- håravfall; inflammasjon i blodkar, ofte med hudutslett; smerte på injeksjonsstedet; utslett;
- tap av kalsium fra knokler; smerte i ledd.

Mindre vanlige (kan berøre inntil 1 av 100 personer):

- blod i urinen; protein i urinen.

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#)**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Biograstim

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på den utvendige esken etter Utløpsdato eller på den ferdigfylte sprøyten etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).

Bruk ikke dette legemidlet hvis det er blakket eller det er partikler i det.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Biograstim

- Virkestoffet er filgrastim. Hver ml injeksjons-/infusjonsvæske inneholder 60 millioner internasjonale enheter [MIE] (600 mikrogram) filgrastim.
Biograstim 30 MIE/0,5 ml: hver ferdigfylte sprøyte inneholder 30 millioner internasjonale enheter [MIE] (300 mikrogram) filgrastim in 0,5 ml oppløsning.
Biograstim 48 MIE/0,8 ml: hver ferdigfylte sprøyte inneholder 48 millioner internasjonale enheter [MIE] (480 mikrogram) filgrastim in 0,8 ml oppløsning.
- Hjelpesoffer er: natriumhydroksid, iseddik, sorbitol, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Biograstim ser ut og innholdet i pakningen

Biograstim er en injeksjons-/infusjonsvæske i en ferdigfylt sprøyte med eller uten sikkerhetsutstyr. Biograstim er en klar og fargeløs oppløsning. Hver ferdigfylt sprøyte inneholder enten 0,5 ml eller 0,8 ml oppløsning.

Biograstim leveres i pakninger med 1, 5 eller 10 ferdigfylte sprøyter eller multipakninger med 10 (2 pakninger a 5) ferdigfylte sprøyter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Merckle Biotec GmbH
Dornierstraße 10
D-89079 Ulm
Tyskland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/YYYY}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

7. Informasjon for å injisere deg selv

Dette avsnittet inneholder informasjon om hvordan du kan gi deg selv injeksjoner med Biograstim. Det er viktig at du ikke forsøker å gi deg selv injeksjoner uten at du har fått spesiell trening av din lege eller sykepleier. Dersom du ikke er sikker på hvordan du gir deg selv injeksjoner eller du har spørsmål, ta kontakt med lege eller sykepleier for hjelp.

Det er også viktig at du kvitter deg med de brukte sprøytene i en tett beholder.

Hvordan injiserer jeg meg selv med Biograstim?

Du må injisere deg selv i vevet like under huden. Dette kalles en subkutan injeksjon. Du må sette injeksjonene til omtrent samme tid hver dag.

Utstyr som du trenger

For å gi deg selv en subkutan injeksjon trenger du:

- En ferdigfylt sprøyte med Biograstim
- Alkoholholdig tørkeserviett eller lignende
- En kanylettett beholder (plastboks som kan fås på sykehus eller apotek) slik at du trygt kan kvitte deg med sprøyten.

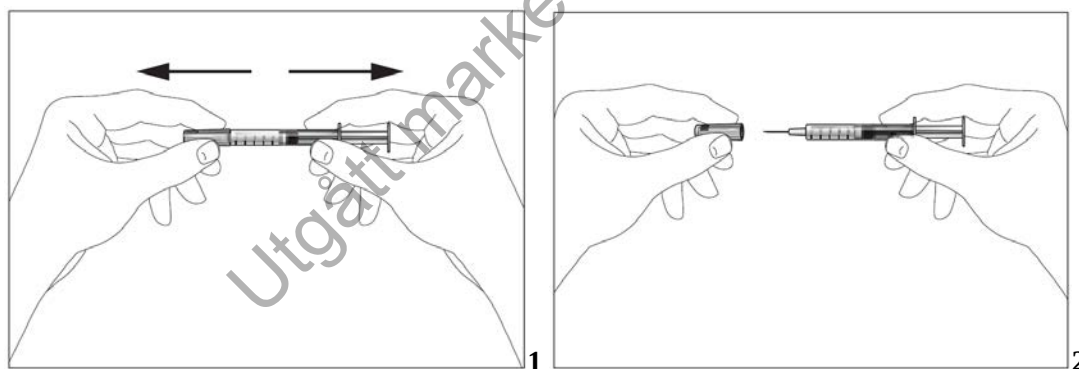
Hva skal jeg gjøre før jeg gir meg selv en subkutan injeksjon med Biograstim?

1. Forsøk å injisere på omtrent samme tid hver dag.
2. Ta den ferdigfylte sprøyten med Biograstim ut av kjøleskapet.
3. Sjekk utløpsdatoen på den ferdigfylte sprøyten etikett (EXP). Bruk den ikke hvis datoen har passert den siste dagen i måneden som vises.
4. Sjekk utseende på Biograstim. Det må være en klar og fargeløs væske. Hvis det er partikler i den må du ikke bruke den.
5. For en mer komfortabel injeksjon, la den ferdigfylte sprøyten stå i 30 minutter for å få romtemperatur, eller hold den forsiktig i hånden i noen få minutter. Varm ikke opp Biograstim på noen annen måte (for eksempel, varm den ikke i mikrobølgeovn eller i varmt vann).
6. Fjern **ikke** hetten på sprøyten før du er klar til å injisere.
7. **Vask hendene nøye.**
8. Finn en komfortabel, godt opplyst plass og sett alt slik at du kan nå det (ferdigfylt Biograstim-sprøyte og tørkeserviett med alkohol og kanyle-boks).

Hvordan forbereder jeg min Biograstim injeksjon?

Før du injiserer Biograstim må du gjøre følgende:

1. Hold sprøyten og ta dekslet forsiktig av nålen uten å vri. Dra rett ut som vist på bilde 1 og 2. Du må ikke røre nålen eller trykke på stempelet.

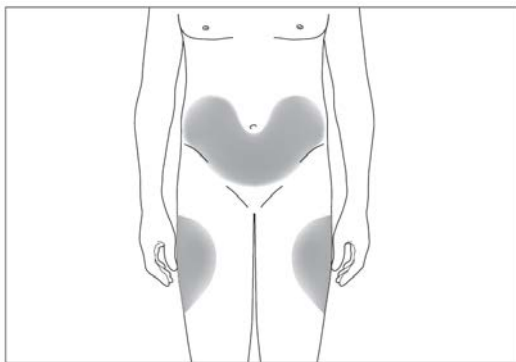


2. Du kan legge merke til en liten luftboble i den ferdigfylte sprøyten. Hvis det er luftbobler tilstede, kan du knipse forsiktig på sprøyten med fingrene til luftboblene stiger til toppen av sprøyten. Med sprøyten pekende oppover får du luften ut av sprøyten ved å trykke stempelet oppover.
3. Sprøyten har en skala på sylindren. Trykk stempelet opp til det antall (ml) på sprøyten som passer til den dosen av Biograstim som legen har foreskrevet.
4. Sjekk igjen for å være sikker på at den riktige dosen med Biograstim er i sprøyten.
5. Du kan nå bruke den ferdigfylte sprøyten.

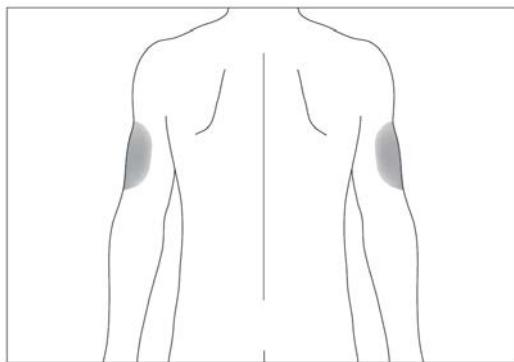
Hvor kan jeg sette injeksjonen?

De mest passende stedene å injisere deg selv er:

- Øverst på lårene, og
- Magen, unntatt områdene rundt navlen (se bilde 3)



3



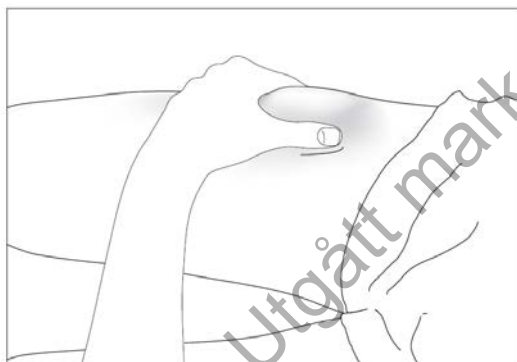
4

Hvis noen andre injiserer deg, kan de også bruke baksiden av armene (se bilde 4)

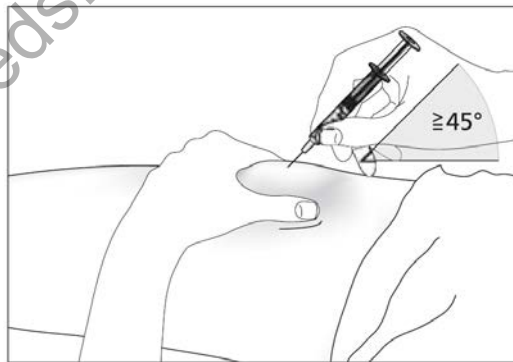
Det er best å skifte injeksjonssted hver dag for å unngå risiko for sårhet på noen av stedene.

Hvordan setter jeg injeksjonen?

1. Desinfiser huden med den alkoholholdige tørkeservietten og ta huden i en klype mellom tommel og pekefinger, uten å dra den (se bilde 5)
2. Sett nålen helt inn i huden som vist av din lege eller sykepleier (se bilde 6).
3. Trekk forsiktig i stemplet for å se at du ikke har punktert en blodåre. Hvis du ser blod i sprøyten, trekk ut nålen og injiser igjen et annet sted.
4. Injiser væsken sakte og jevnt, mens du holder huden i klype
5. Injiser bare den dosen legen har sagt deg.
6. Etter å ha injisert væsken, trekk ut nålen og slipp taket i huden.
7. Bruk bare hver sprøyte til en injeksjon. Bruk ikke noe Biograstim som kan være igjen i sprøyten.



5



6

Husk

Hvis du har problemer, vær ikke redd for å spørre lege eller sykepleier om hjelp og råd.

Kast av brukte sprøyter

- Sett ikke på hetten på brukte sprøyter
- Legg brukte sprøyter i kanyle-beholderen og oppbevar den utilgjengelig for barn.
- Fjern den fulle kanyle-bøtten som du har fått beskjed om av legen, sykepleieren eller apoteket.
- Kast aldri sprøyter som du har brukt i det normale husholdningsavfallet.

8. Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell

Biograstim inneholder ikke konserveringsmidler. Med hensyn til mulig risiko for mikrobiell kontaminasjon er Biograstim sprøyter bare til engangsbruk.

Utsiktet eksponering for frysetemperaturer har ingen uheldig påvirkning på stabiliteten av Biograstim.

Biograstim må ikke fortynnes i natriumklorid oppløsning. Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler unntatt dem som er nevnt nedenfor. Fortynnet filgrastim kan adsorberes av glass og plastmaterialer unntatt hvis det er fortynnet som nevnt nedenfor.

Ved behov kan Biograstim fortynnes i glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsløsning. Fortynning til en endelig konsentrasjon på mindre enn 0,2 MIE (2 µg) per ml anbefales ikke på noe tidspunkt. Oppløsningen bør visuelt inspiseres før bruk. Bare klar oppløsning uten partikler bør brukes. For pasienter behandlet med filgrastim fortynnet til konsentrasjoner under 1,5 MIE (15 µg) per ml bør humant serum albumin (HSA) tilsettes til en endelig konsentrasjon på 2 mg/ml. Eksempel: I et endelig injeksjonsvolum på 20 ml, skal en total dose på filgrastim på mindre enn 30 MIE (300 µg) gis med tilsetning av 0,2 ml humant albumin 200 mg/ml (20 %). Dersom det er fortynnet i glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsoppløsning er Biograstim kompatibelt med glass og en rekke plaststoffer, inkludert PVC, polyolefin (en kopolymer av polypropylen og polyetylen) og polypropylen.

Etter fortynning: Kjemisk og fysisk stabilitet av den fortynnede infusjonsoppløsningen er vist i 24 timer ved 2 °C–8 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør oppløsningen brukes umiddelbart. Dersom den ikke brukes umiddelbart har brukeren ansvar for oppbevaringsfrier og forhold før bruk, som normalt ikke bør være mer enn 24 timer ved 2 °C–8 °C, med mindre fortynningen har foregått under kontrollerte og godkjente aseptiske betingelser.

Utgått markedsføringstillatelse

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Biograstim 30 MIE/0,5 ml injeksjons-/infusjons væske, oppløsning
Biograstim 48 MIE/0,8 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
filgrastim

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Biograstim er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Biograstim
3. Hvordan du bruker Biograstim
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Biograstim
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
7. Informasjon for å injisere deg selv
8. Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell

1. Hva Biograstim er, og hva det brukes mot

Hva Biograstim er

Biograstim inneholder den aktive substansen filgrastim. Filgrastim er et protein produsert bioteknologisk i bakterier kalt *Escherichia coli*. Det tilhører en gruppe proteiner som kalles cytokiner og er svært likt et naturlig protein (granulocyt-stimulerende faktor [G-CSF]) som produseres i din egen kropp. Filgrastim stimulerer benmargen (vevet hvor nye blodceller lages) til å produsere flere blodceller, spesielt visse typer hvite celler. Hvite celler er viktige fordi de hjelper kroppen å bekjempe infeksjoner.

Hva Biograstim brukes for

Legen har forskrevet Biograstim til deg for å hjelpe kroppen å produsere flere hvite blodceller. Legen vil fortelle deg hvorfor du blir behandlet med Biograstim. Biograstim er nyttig i flere forskjellige tilstander som er:

- kjemoterapi
- benmargstransplantasjon
- alvorlig kronisk nøyтроpeni (lavt antall hvite blodceller)
- nøyтроpeni hos pasienter med HIV-infeksjon
- mobilisering av perifere stamceller (for donering av stamceller i blod).

2. Hva du må vite før du bruker Biograstim

Bruk ikke Biograstim

- dersom du er allergisk overfor filgrastim eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Biograstim

- dersom du opplever hoste, feber og problemer med å puste. Det kan være en konsekvens av et lungeproblem (se avsnitt "4. Mulige bivirkninger").
- dersom du har sigdcelle-sykdom (en arvelig sykdom som kjennetegnes ved sigdformede blodceller).
- dersom du får smerter i øvre venstre del av mageregionen eller smerter ytterst på skulderen. Det kan være en konsekvens av et miltpproblem (se avsnitt "4. Mulige bivirkninger").
- dersom du har visse blodsykdommer (eksempelvis Kostmanns syndrom, myelodysplastisk syndrom, ulike typer leukemi).
- dersom du har osteoporose. Legen din måler gjerne bentettheten din regelmessig.
- dersom du har andre sykdommer, spesielt hvis du tror du har en infeksjon.

Dersom du skal ta røntgenbilder, må du si fra til legen din eller en sykepleier at du behandles med Biograstim.

Du må ha regelmessige blodprøver mens du behandles med Biograstim for å telle antallet nøytrofile og andre hvite celler i blodet. Dette vil fortelle legen din hvor godt behandlingen virker og vil også vise om behandlingen må fortsette.

Andre legemidler og Biograstim

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Bruk ikke Biograstim i de siste 24 timene før eller de første 24 timene etter du har fått kjemoterapi.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Biograstim er ikke testet hos gravide kvinner. Derfor kan legen avgjøre at du ikke skal bruke dette legemidlet.

Det er ikke kjent om filgrastim passerer over i brystmelk. Derfor kan legen bestemme at du ikke skal bruke dette legemidlet hvis du ammer.

Kjøring og bruk av maskiner

Du må ikke kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner dersom du opplever tretthet.

Biograstim inneholder sorbitol og natrium

Hvis du er blitt fortalt av legen at du har en intoleranse overfor enkelte typer sukker, skal du ta kontakt med legen før du bruker dette legemidlet.

Dette legemiddelet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per ferdigfylte sprøyte, dvs så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Biograstim

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er...

Den mengden Biograstim som du trenger vil avhenge av hvilken tilstand du tar Biograstim for og på din kroppsvekt. Legen vil gi deg beskjed når du skal slutte å ta Biograstim. Det er helt vanlig å ha flere kurer med Biograstim-behandling.

Biograstim og kjemoterapi

Vanlig dose er 0,5 millioner internasjonale enheter (MIE) per kilogram kroppsvekt per dag. For eksempel, hvis du veier 60 kg vil din daglige dose bli 30 millioner internasjonale enheter (MIE). Du

vil normalt få din første dose Biograstim minst 24 timer etter kjemoterapi. Din behandling vil vanligvis vare i ca 14 dager. Ved noen sykdomstilstander kan imidlertid lengre behandlinger være nødvendig, opptil ca. en måned.

Biograstim og benmargstransplantasjon

Vanlig startdose er 1 million internasjonale enheter (MIE) per kilogram kroppsvekt hver dag. For eksempel, hvis du veier 60 kg, vil din daglige dose være 60 millioner internasjonale enheter (MIE). Du vil normalt få din første dose Biograstim minst 24 timer etter kjemoterapi men innen 24 timer før du mottar benmargstransplantasjon. Legen vil ta blodprøver daglig for å se hvor godt behandlingen virker og for å finne dosen som er best for deg. Behandlingen vil bli avsluttet når de hvite cellene i blodet når et visst antall.

Biograstim og alvorlig kronisk nøytropeni

Vanlig startdose er mellom 0,5 og 1,2 millioner internasjonale enheter (MIE) per kilogram kroppsvekt hver dag i en enkelt dose eller fordelt på flere doser. Legen vil deretter ta blodprøve for å kunne si hvor godt behandlingen virker og finne den dosen som er best for deg. Langtidsbehandling med Biograstim er nødvendig ved nøytropeni.

Biograstim og nøytropeni hos pasienter med HIV-infeksjon

Vanlig startdose er mellom 0,1 og 0,4 millioner internasjonale enheter (MIE) per kilogram kroppsvekt hver dag. Legen vil ta blodprøver med regelmessige mellomrom for å se hvor godt behandlingen virker. Så snart antallet hvite celler i blodet har kommet tilbake til normale verdier kan det være mulig å redusere dosehyppigheten til mindre enn én per dag. Legen vil fortsette å ta blodprøver regelmessig og vil anbefale den beste dosen for deg. Langtidsbehandling med Biograstim kan være nødvendig for å vedlikeholde normalt antall hvite celler i blodet.

Biograstim og mobilisering av perifere stamceller

Hvis du donerer stamceller til deg selv, er den vanlige dosen 0,5 million til 1 million internasjonale enheter (MIE) per kilogram kroppsvekt hver dag. Biograstim-behandling vil vare i opptil 2 uker og i unntakstilfeller lenger. Legen vil overvåke blodet for å bestemme best tid for å samle stamcellene.

Hvis du er stamcelledonor for en annen person er den vanlige dosen 1 million internasjonale enheter (MIE) per kilogram kroppsvekt hver dag. Biograstim-behandlingen vil vare i 4–5 dager.

Dosering

Dette legemidlet gis ved injeksjon, enten ved en intravenøs (i.v.) infusjon (drypp) eller en subkutan (s.c.) injeksjon (inn i vevet rett under huden). Hvis du får dette legemidlet ved subkutan injeksjon, kan legen foreslå at du kan lære hvordan du gir deg selv injeksjonene. Legen eller sykepleieren vil gi deg instruksjoner om hvordan du skal gjøre dette. Ikke forsøk med selv-administrasjon uten denne treningen. Noe av informasjonen du trenger er tilgjengelig på slutten av dette pakningsvedlegget, men nøyaktig behandling av sykdommen krever tett og konstant samarbeide med legen.

Dersom du tar for mye av Biograstim

Dersom du har brukt mer Biograstim enn du skulle, ta straks kontakt med legen eller apoteket.

Dersom du har glemt å ta Biograstim

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt injeksjon.

Dersom du avbryter behandling med Biograstim

Snakk med legen før du avslutter bruken av Biograstim.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Viktige bivirkninger

- Allergiske reaksjoner som hudutslett, uthevede kløende hudområder og alvorlige allergiske reaksjoner med svakhet, blodtrykksfall, pustevansker og hevelser i ansiktet er rapportert. Hvis du tror du har denne type reaksjon må du stoppe injeksjonen med Biograstim og skaffe medisinsk hjelp umiddelbart.
- Økning i miltstørrelse og tilfeller av miltruptur er rapportert. Noen tilfeller av miltrupturer var dødelige. Det er viktig at du umiddelbart kontakter legen din hvis du har **smarter i øvre venstre del av magen eller smerte i venstre skulder** siden dette kan relateres til problemer med milten.
- Hoste, feber og vanskelig eller smertefullt pust kan være tegn på lungebivirkninger som lungebetennelse og akutt lungesvikt, som kan være dødelig. Dersom du har feber eller noen av disse symptomene er det viktig at du umiddelbart kontakter legen din.
- Det er viktig at du kontakter legen umiddelbart hvis du opplever noe av de følgende eller en kombinasjon av de følgende bivirkningene:
hevelse eller hovenhet, noe som kan være forbundet med mindre hyppig vannlating, pustevansker, hevelse i mageregion og metthetsfølelse, og en generell tretthetsfølelse. Disse symptomene utvikler seg generelt raskt.
Det kan være symptomer på en mindre vanlig (kan påvirke opptil 1 av 100 personer) lidelse som kalles "kapillærlekkasjesyndrom" som fører til at blod lekker fra de mindre blodkarene inn i kroppen din og krever øyeblikkelig legehjelp.
- Hvis du har sigdcelle-sykdom, må du forsikre deg om at du forteller legen dette før du begynner å ta Biograstim. Sigdcellekriser har forekommet hos noen pasienter med sigdcelle-sykdom som har fått filgrastim.
- Som en svært vanlig (kan berøre mer enn 1 av 10 personer) bivirkning kan filgrastim gi smerter i knokler og muskler. Spør legen hvilke legemidler du kan ta for å lindre dette.

Du kan oppleve følgende bivirkninger i tillegg:

Hos kreftpasienter

Svært vanlige (kan berøre mer enn 1 av 10 personer):

- økte nivåer av enkelte lever- eller blodenzymmer; høye verdier av urinsyre i blodet;
- kvalme; oppkast;
- brystmerter.

Vanlige (kan berøre inntil 1 av 10 personer):

- hodepine;
- hoste; sår hals;
- forstoppelse; tap av appetitt; diaré; mukositt, som er smertefull inflammasjon og sårdannelse i mukøse membraner i fordøyelseskanalen;
- håravfall; utslett;
- tretthet; generell svakhet.

Mindre vanlige (kan berøre inntil 1 av 100 personer):

- uspesifisert smerte.

Sjeldne (kan berøre inntil 1 av 1000 personer):

- karsykdommer, som kan gi smerte, rødhet og opphovning i lemmene.

Svært sjeldne (kan berøre inntil 1 av 10 000 personer):

- smertefulle, hevede, plommefargede sår på lemmene, og noen ganger i ansiktet og på halsen, med feber (Sweets syndrom); inflammasjon i blodkar, ofte med hudutslett;
- forverring av revmatiske lidelser;
- smerter eller vanskeligheter med urinering.

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- avstøting av transplantert benmarg;
- forbigående lavt blodtrykk;
- smerte og hevelser i ledd som likner på urinsyregikt.

Hos normale stamcelledonoror

Svært vanlige (kan berøre mer enn 1 av 10 personer):

- økning i hvite blodceller; reduksjon av blodplater, som øker risiko for blødning eller blåmerker;
- hodepine.

Vanlige (kan berøre inntil 1 av 10 personer):

- økte nivåer av enkelte blodenzymmer.

Mindre vanlige (kan berøre inntil 1 av 100 personer):

- økte nivåer av enkelte leverenzymmer; høye verdier av urinsyre i blodet;
- forverring av revmatiske lidelser.

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- hoste; feber og vanskelig pust eller hoster opp blod.

Hos pasienter med alvorlig kronisk neutropeni

Svært vanlige (kan berøre mer enn 1 av 10 personer):

- reduksjon av røde blodceller som kan gjøre huden blek og gi svakhet eller andpustenhet.
- lave verdier av glukose i blodet; økte nivåer av enkelte blodenzymmer; høye verdier av urinsyre i blodet;
- neseblødning.

Vanlige (kan berøre inntil 1 av 10 personer):

- reduksjon av blodplater, som øker risiko for blødning eller blåmerker;
- hodepine;
- diaré;
- forstørret lever;
- håravfall; inflammasjon i blodkar, ofte med hudutslett; smerte på injeksjonsstedet; utslett;
- tap av kalsium fra knokler; smerte i ledd.

Mindre vanlige (kan berøre inntil 1 av 100 personer):

- blod i urinen; protein i urinen.

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Biograstim

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på den utvendige esken etter Utløpsdato eller på den ferdigfylte sprøyten etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).

Bruk ikke dette legemidlet hvis det er blakket eller det er partikler i det.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Biograstim

- Virkestoffet er filgrastim. Hver ml injeksjons-/infusjonsvæske inneholder 60 millioner internasjonale enheter [MIE] (600 mikrogram) filgrastim.
Biograstim 30 MIE/0,5 ml: hver ferdigfylt sprøyte inneholder 30 millioner internasjonale enheter [MIE] (300 mikrogram) filgrastim in 0,5 ml oppløsning.
Biograstim 48 MIE/0,8 ml: hver ferdigfylt sprøyte inneholder 48 millioner internasjonale enheter [MIE] (480 mikrogram) filgrastim in 0,8 ml oppløsning.
- Hjelpstoffer er: natriumhydroksid, iseddik, sorbitol, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Biograstim ser ut og innholdet i pakningen

Biograstim er en injeksjons-/infusjonsvæske i en ferdigfylt sprøyte med eller uten sikkerhetsutstyr. Biograstim er en klar og fargeløs oppløsning. Hver ferdigfylt sprøyte inneholder enten 0,5 ml eller 0,8 ml oppløsning.

Biograstim leveres i pakninger med 1, 5 eller 10 ferdigfylte sprøyter eller multipakninger med 10 (2 pakninger a 5) ferdigfylte sprøyter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Merckle Biotec GmbH
Dornierstraße 10
D-89079 Ulm
Tyskland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/YYYY}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

7. Informasjon for å injisere deg selv

Dette avsnittet inneholder informasjon om hvordan du kan gi deg selv injeksjoner med Biograstim. Det er viktig at du ikke forsøker å gi deg selv injeksjoner uten at du har fått spesiell trening av din lege eller sykepleier. Dersom du ikke er sikker på hvordan du gir deg selv injeksjoner eller du har spørsmål, ta kontakt med lege eller sykepleier for hjelp.

Hvordan injiserer jeg meg selv med Biograstim?

Du må injisere deg selv i vevet like under huden. Dette kalles en subkutan injeksjon. Du må sette injeksjonene til omtrent samme tid hver dag.

Utstyr som du trenger

For å gi deg selv en subkutan injeksjon trenger du:

- En ferdigfylt sprøyte med Biograstim
- Alkoholholdig tørkeserviett eller lignende

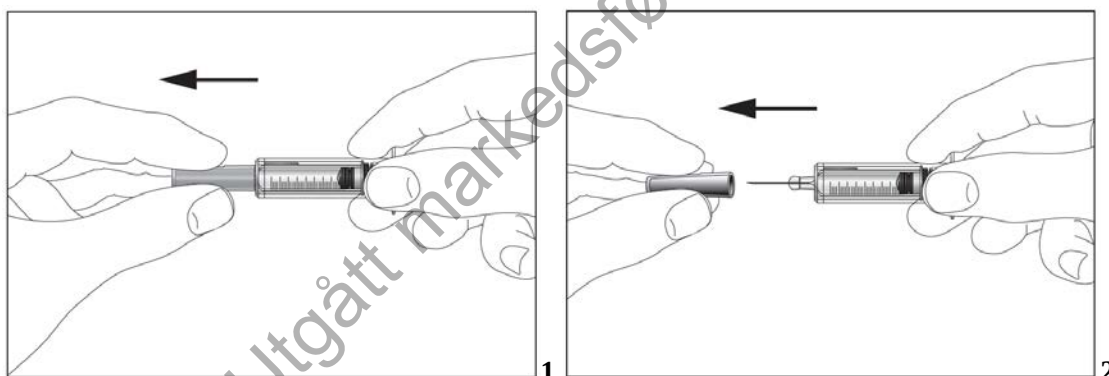
Hva skal jeg gjøre før jeg gir meg selv en subkutan injeksjon med Biograstim?

1. Forsøk å injisere på omtrent samme tid hver dag.
2. Ta den ferdigfylte sprøyten med Biograstim ut av kjøleskapet.
3. Sjekk utløpsdatoen på den ferdigfylte sprøyten etikett (EXP). Bruk den ikke hvis datoen har passert den siste dagen i måneden som vises.
4. Sjekk utseende på Biograstim. Det må være en klar og fargeløs væske. Hvis det er partikler i den må du ikke bruke den.
5. For en mer komfortabel injeksjon, la den ferdigfylte sprøyten stå i 30 minutter for å få romtemperatur, eller hold den forsiktig i hånden i noen få minutter. Varm ikke opp Biograstim på noen annen måte (for eksempel, varm den **ikke** i mikrobølgeovn eller i varmt vann).
6. Fjern **ikke** hetten på sprøyten før du er klar til å injisere.
7. **Vask hendene nøye.**
8. Finn en komfortabel, godt opplyst plass og sett alt slik at du kan nå det (ferdigfylt Biograstim-sprøyte og tørkeserviett med alkohol og kanyle-boks).

Hvordan forbereder jeg min Biograstim injeksjon?

Før du injiserer Biograstim må du gjøre følgende:

1. Hold sprøyten og ta dekslet forsiktig av nålen uten å vri. Dra rett ut som vist på bilde 1 og 2. Du må ikke røre nålen eller trykke på stempelet.

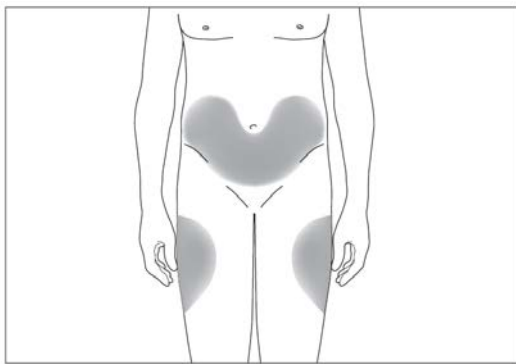


2. Du kan legge merke til en liten luftboble i den ferdigfylte sprøyten. Hvis det er luftbobler tilstede, kan du knipse forsiktig på sprøyten med fingrene til luftboblene stiger til toppen av sprøyten. Med sprøyten pekende oppover får du luften ut av sprøyten ved å trykke stempelet oppover.
3. Sprøyten har en skala på sylindren. Trykk stempelet opp til det antall (ml) på sprøyten som passer til den dosen av Biograstim som legen har foreskrevet.
4. Sjekk igjen for å være sikker på at den riktige dosen med Biograstim er i sprøyten.
5. Du kan nå bruke den ferdigfylte sprøyten.

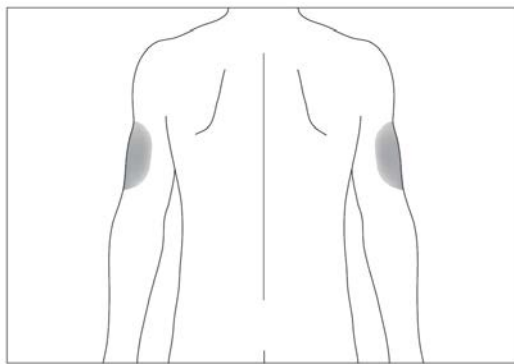
Hvor kan jeg sette injeksjonen?

De mest passende stedene å injisere deg selv er:

- Øverst på lårene, og
- Magen, unntatt områdene rundt navlen (se bilde 3)



3



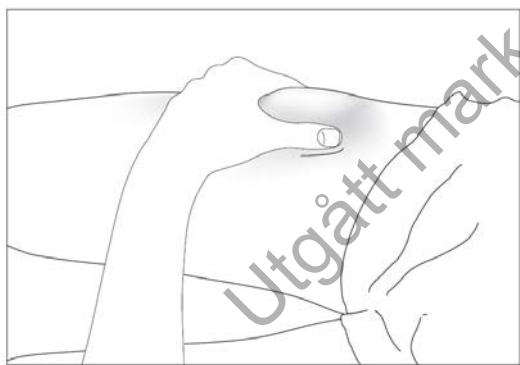
4

Hvis noen andre injiserer deg, kan de også bruke baksiden av armene (se bilde 4)

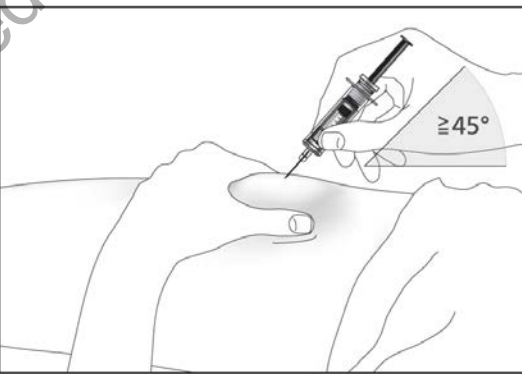
Det er best å skifte injeksjonssted hver dag for å unngå risiko for sårhet på noen av stedene.

Hvordan setter jeg injeksjonen?

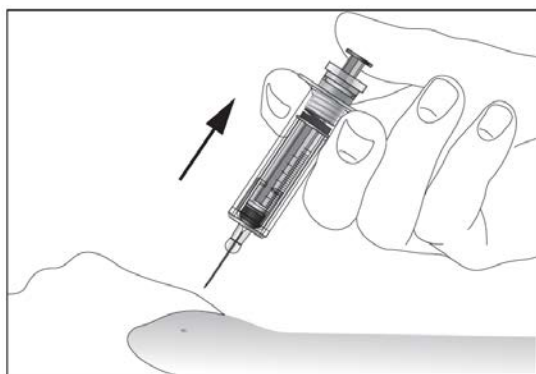
1. Desinfiser huden med den alkoholholdige tørkeservietten og ta huden i en klype mellom tommel og pekefinger, uten å dra den (se bilde 5)
2. Sett nålen helt inn i huden som vist av din lege eller sykepleier (se bilde 6).
3. Trekk forsiktig i stemplet for å se at du ikke har punktert en blodåre. Hvis du ser blod i sprøyten, trekk ut nålen og injiser igjen et annet sted.
4. Injiser væsken sakte og jevnt, mens du holder huden i klype
5. Injiser bare den dosen legen har sagt deg.
6. Fjern sprøyten fra injeksjonsstedet med fingeren på stempelet (se figur 7). Hold nålen vendt bort fra deg og andre som er til stede, og aktiver sikkerhetsanordningen ved å trykke hardt på stempelet (se figur 8). Du vil høre en klikkelyd som bekrefter at sikkerhetsanordningen er aktivert. Nålen dekkes da av en beskyttende hylse, slik at du ikke kan stikke deg selv.



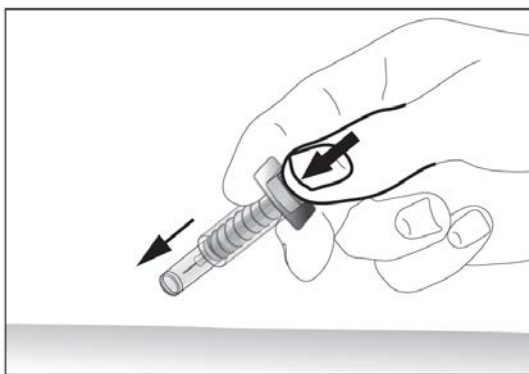
5



6



7



8

Husk

Hvis du har problemer, vær ikke redd for å spørre lege eller sykepleier om hjelp og råd.

Kast av brukte sprøyter

- Sikkerhetsanordningen forebygger stikkskader etter bruk, slik at ingen særskilte sikkerhetsforanstaltninger er nødvendige ved avfallshåndteringen. Fjern brukte sprøyter som du har fått beskjed om av legen, sykepleieren eller apoteket

8. Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell

Biograstim inneholder ikke konserveringsmidler. Med hensyn til mulig risiko for mikrobiell kontaminasjon er Biograstim sprøyter bare til engangsbruk.

Utsiktet eksponering for frysetemperaturer har ingen uheldig påvirkning på stabiliteten av Biograstim.

Biograstim må ikke fortynnes i natriumklorid oppløsning. Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler unntatt dem som er nevnt nedenfor. Fortynnet filgrastim kan adsorberes av glass og plastmaterialer unntatt hvis det er fortynnet som nevnt nedenfor.

Ved behov kan Biograstim fortynnes i glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsløsning. Fortynning til en endelig konsentrasjon på mindre enn 0,2 MIE (2 µg) per ml anbefales ikke på noe tidspunkt. Oppløsningen bør visuelt inspiseres før bruk. Bare klar oppløsning uten partikler bør brukes. For pasienter behandlet med filgrastim fortynnet til konsentrasjoner under 1,5 MIE (15 µg) per ml bør humant serum albumin (HSA) tilsettes til en endelig konsentrasjon på 2 mg/ml. Eksempel: I et endelig injeksjonsvolum på 20 ml, skal en total dose på filgrastim på mindre enn 30 MIE (300 µg) gis med tilsetning av 0,2 ml humant albumin 200 mg/ml (20 %). Dersom det er fortynnet i glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsoppløsning er Biograstim kompatibelt med glass og en rekke plaststoffer, inkludert PVC, polyolefin (en kopolymer av polypropylen og polyetylen) og polypropylen.

Etter fortynning: Kjemisk og fysisk stabilitet av den fortynnete infusjonsoppløsningen er vist i 24 timer ved 2 °C-8 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør oppløsningen brukes umiddelbart. Dersom den ikke brukes umiddelbart har brukeren ansvar for oppbevaringstider og forhold før bruk, som normalt ikke bør være mer enn 24 timer ved 2 °C-8 °C, med mindre fortynningen har foregått under kontrollerte og godkjente aseptiske betingelser.