

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Grastofil 30 ME/0,5 ml injektions-/infusionsvätska, lösning, i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld spruta innehåller 30 miljoner enheter (ME)/300 mikrogram filgrastim i 0,5 ml (0,6 mg/ml) injektions-/infusionsvätska, lösning.

Filgrastim är ett rekombinant metionyl human granulocytolonistimulerande faktor som produceras i *Escherichia coli* (BL21) med rekombinant DNA-teknik.

Hjälpämne med känd effekt

En ml lösning innehåller 50 mg sorbitol (E420).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning.

Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Grastofil är indicerad för att reducera durationen av neutropeni och incidensen av febril neutropeni hos patienter som behandlas med etablerade cytostatika för malignitet (med undantag för kronisk myeloisk leukemi och myelodysplasi) och för att reducera durationen av neutropeni hos patienter som genomgår myeloablativ terapi följt av benmärgstransplantation och som bedöms utsättas för ökad risk av förlängd allvarlig neutropeni.

Säkerheten och effekten av Grastofil är likvärdig hos vuxna och barn som behandlats med cytostatika.

Grastofil är indicerad för mobilisering av perifera stamceller (PBPC).

Hos patienter, barn och vuxna, med allvarlig kongenital, cyklisk eller idiopatisk neutropeni med ett absolut neutrofilantal (ANC) på $\leq 0,5 \times 10^9/l$, och en anamnes på allvarliga eller återkommande infektioner, är långvarig administrering av Grastofil avsett för att öka neutrofilantalet och för att minska incidensen och varaktigheten av infektionsrelaterade händelser.

Grastofil är indicerad vid behandling av persisterande neutropeni (ANC mindre än eller lika med $1,0 \times 10^9/l$) hos patienter med avancerad hiv-infektion för att minska risken för bakteriella infektioner när andra alternativ för att behandla neutropeni är olämpliga.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Grastofil bör endast ske i samarbete med en onkologisk/hematologisk klinik som har erfarenhet av behandling med granulocytolonistimulerande faktor (G-CSF) och som har tillgång till nödvändiga diagnostiska hjälpmedel. Mobilisering och aferes bör utföras i samarbete med en onkologisk/hematologisk klinik med godtagbar erfarenhet inom detta område och där kontroll av utbytet av hematopoetiska stamceller kan utföras på ett korrekt sätt.

Etablerad cytotoxisk kemoterapi

Dosering

Rekommenderad dos av Grastofil är 0,5 ME/kg/dag (5 mikrogram/kg/dag). Den första dosen Grastofil ska ges tidigast 24 timmar efter avslutad cytotoxisk kemoterapi. I randomiserade kliniska prövningar har en subkutan dos på 230 mikrogram/m²/dag (4,0-8,4 mikrogram/kg/dag) använts.

Daglig dosering av Grastofil bör fortsätta till dess att förväntat nadir för neutrofila granulocyter har passerats och antalet neutrofila granulocyter har normaliserats. Efter etablerad kemoterapi av solida tumörer, lymfom och lymfoid leukemi förväntas behandlingstiden för att uppfylla dessa kriterier vara upp till 14 dagar. Efter induktions- och konsolideringsbehandling av akut myeloisk leukemi kan behandlingstiden vara avsevärt längre (upp till 38 dagar) beroende på typ, dos och schema för den aktuella cytotoxiska kemoterapin.

Hos patienter som får cytotoxisk kemoterapi ses en kortvarig ökning av antalet neutrofila granulocyter 1-2 dagar efter påbörjad Grastofilbehandling. För ett bestående behandlingssvar bör Grastofilbehandlingen dock inte avbrytas innan förväntat nadir har passerats och antalet neutrofila granulocyter har normaliserats. Grastofilbehandlingen bör inte avbrytas i förtid, d.v.s. före tiden för förväntat nadir.

Administreringssätt

Grastofil kan ges som daglig subkutan injektion eller alternativt som daglig intravenös infusion utspädd i 5 % glukoslösning under 30 minuter (se avsnitt 6.6). Subkutan administrering föredras i de flesta fall. En studie med administrering av en engångsdos gav viss evidens för att intravenös tillförsel kan förkorta effektdurationen. Den kliniska relevansen av dessa fynd vid upprepad dosering är oklar. Administreringssätt ska väljas med utgångspunkt från individuella kliniska omständigheter.

Hos patienter behandlade med myeloablativ terapi följt av benmärgstransplantation

Dosering

Rekommenderad startdos av Grastofil är 1,0 ME/kg/dag (10 mikrogram/kg/dag). Den första dosen av Grastofil ska administreras minst 24 timmar efter cytotoxiska kemoterapi och minst 24 timmar efter benmärgsinjektion/infusion.

När nadir för neutrofila granulocyter har passerats, ska den dagliga dosen Grastofil titreras mot neutrofilsvaret enligt följande:

Antal neutrofila granulocyter (ANC)	Dosjustering av Grastofil
ANC >1,0 x 10 ⁹ /l 3 dagar i följd	Sänk till 0,5 ME/kg/dag (5 mikrogram/kg/dag)
Därefter, om ANC förblir >1,0 x 10 ⁹ /l ytterligare 3 dagar i följd	Sätt ut Grastofil
Om ANC sjunker till <1,0 x 10 ⁹ /l under behandlingsperioden bör Grastofildosen höjas igen enligt stegen ovan	
ANC = absolut neutrofilantal	

Administreringssätt

Grastofil kan ges som en 30 minuters eller 24 timmars intravenös injektion/infusion alternativt som 24 timmars kontinuerlig subkutan injektion/infusion. Grastofil ska spädas i 20 ml 5 % glukoslösning (se avsnitt 6.6).

För mobilisering av perifera stamceller (PBPCer) hos patienter som genomgår myelosuppressiv eller myeloablativ terapi följt av autolog PBPC-transplantation

Dosering

Rekommenderad dos av Grastofil vid mobilisering av perifera stamceller med enbart Grastofil är 1,0 ME/kg/dag (10 mikrogram/kg/dag) 5-7 dagar i följd. Tidpunkt för leukaferes: en eller två leukafereser dag 5 och 6 är ofta tillräckligt. Under andra omständigheter kan ytterligare leukafereser vara nödvändiga. Dosering av Grastofil bör fortsätta till den sista leukaferesen.

Rekommenderad dos Grastofil vid mobilisering av perifera stamceller efter myelosuppressiv kemoterapi är 0,5 ME/kg/dag (5 mikrogram/kg/dag) från den första dagen efter avslutad kemoterapi till dess att förväntat nadir för neutrofila granulocyter har passerats och antalet neutrofila granulocyter har normaliserats. Leukaferes bör utföras under den period då ANC ökar från <0,5 x 10⁹/l till >5,0 x 10⁹/l. För patienter som inte fått omfattande kemoterapi är ofta en leukaferes tillräcklig. Under andra omständigheter rekommenderas ytterligare leukafereser.

Administreringssätt

Grastofil för PBPC-mobilisering med enbart Grastofil

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

Grastofil för PBPC-mobilisering efter myelosuppressiv kemoterapi

Grastofil ska ges som en subkutan injektion.

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

Dosering

För mobilisering av perifera stamceller hos friska donatorer bör Grastofil ges med en dos av 1,0 ME/kg/dag (10 mikrogram/kg/dag) 4 till 5 dagar i följd. Leukaferes bör påbörjas dag 5 och fortsätta till dag 6 om det behövs för att samla 4 x 10⁶ CD34⁺ celler/kg av mottagarens kroppsvikt.

Administreringssätt

Grastofil ska ges som en subkutan injektion.

Hos patienter med allvarlig kronisk neutropeni (SCN)

Dosering

Medfödd neutropeni: Rekommenderad startdos är 1,2 ME/kg/dag (12 mikrogram/kg/dag) som en engångsdos eller uppdelad på flera doser.

Idiopatisk eller cyklisk neutropeni: Rekommenderad startdos är 0,5 ME/kg/dag (5 mikrogram/kg/dag) som en engångsdos eller uppdelad på flera doser.

Dosjustering: Grastofil bör ges dagligen som subkutan injektion till dess att antalet neutrofila granulocyter har uppnått och kan upprätthållas över $1,5 \times 10^9/l$. När svar på behandlingen erhållits bör minsta effektiva dos som krävs för att upprätthålla denna nivå fastställas. Daglig långtidsbehandling krävs för att upprätthålla ett adekvat antal neutrofila granulocyter. Efter en till två veckors behandling kan startdosen dubblas eller halveras beroende på patientens svar. Därefter kan dosen justeras individuellt varje eller varannan vecka för att upprätthålla det genomsnittliga antalet neutrofila granulocyter mellan $1,5 \times 10^9/l$ och $10 \times 10^9/l$. En snabbare dosökning kan övervägas hos patienter med allvarliga infektioner. 97 % av de patienter som svarade på behandlingen i kliniska studier hade ett komplett svar vid doser på $\leq 2,4$ ME/kg/dag (24 mikrogram/kg/dag). Den långsiktiga säkerheten vid administrering av Grastofil i doser över 2,4 ME/kg/dag (24 mikrogram/kg/dag) hos patienter med SCN har inte fastställts.

Administreringssätt

Kongenital, idiopatisk eller cyklisk neutropeni: Grastofil ska ges som en subkutan injektion.

Hos patienter med hiv-infektion

Dosering

För att upphäva neutropeni

Rekommenderad startdos Grastofil är 0,1 ME/kg/dag (1 mikrogram/kg/dag) med titrering upp till maximalt 0,4 ME/kg/dag (4 mikrogram/kg/dag) tills ett normalt antal neutrofila granulocyter har uppnått och kan upprätthållas ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). I kliniska studier, svarade >90 % av patienterna på dessa doser med upphävd neutropeni i median på 2 dagar.

För ett litet antal patienter (<10 %) krävdes doser på upp till 1,0 ME/kg/dag (10 mikrogram/kg/dag) för att upphäva neutropeni.

För att upprätthålla normalt antal neutrofila granulocyter

När neutropenien är upphävd bör minsta effektiva dos för att upprätthålla ett normalt antal neutrofila granulocyter fastställas. Initial dosjustering till 30 ME/dag (300 mikrogram/dag) varannan dag rekommenderas. Beroende på patientens ANC kan ytterligare dosjustering vara nödvändig för att upprätthålla antalet neutrofila granulocyter $> 2,0 \times 10^9/l$. I kliniska studier krävdes doser på 30 ME/dag (300 mikrogram/dag) 1-7 dagar i veckan för att upprätthålla $ANC > 2,0 \times 10^9/l$ med en doseringsfrekvens i median på 3 dagar i veckan. Långtidsbehandling kan krävas för att upprätthålla $ANC > 2,0 \times 10^9/l$.

Administreringssätt

För att behandla neutropeni eller bibehålla normalt antal neutrofila granulocyter: Grastofil ska ges som en subkutan injektion.

Särskilda populationer

Äldre patienter

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

Patienter med nedsatt njur-/leverfunktion

Studier med filgrastim till patienter med svårt nedsatt njur- eller leverfunktion visar att det har en farmakokinetisk och farmakodynamisk profil som är likartad den hos friska personer. Dosjustering krävs inte i dessa fall.

Pediatrik användning vid SCN eller cancer

65 % av patienterna med SCN, som ingått i de kliniska studierna, var under 18 år. Effekten av behandlingen hos denna åldersgrupp vilken främst omfattade patienter med kongenital neutropeni var påtaglig. Det fanns inga skillnader i biverkningsprofil hos barn som behandlats för SCN.

Data från kliniska studier med pediatrika patienter indikerar att säkerhet och effekt av filgrastim är densamma för vuxna, barn och ungdomar som får cytotoxisk kemoterapi.

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att förbättra spårbarheten av biologiska läkemedel ska produktnamnet och satsnumret på den administrerade produkten dokumenteras tydligt.

Varningar och försiktighet för alla indikationer

Överkänslighet

Överkänslighet, däribland anafylaktiska reaktioner, som uppträtt vid den inledande eller efterföljande behandlingen har rapporterats hos patienter som behandlats med filgrastim. Behandlingen med filgrastim ska avslutas permanent hos patienter som med kliniskt signifikant överkänslighet. Ge inte filgrastim till patienter som tidigare har drabbats av överkänslighet mot filgrastim eller pegfilgrastim.

Pulmonella biverkningar

Pulmonella biverkningar, framförallt interstitiell lungsjukdom, har rapporterats efter administrering av G-CSF. Risken kan vara större hos patienter som nyligen haft lunginfiltrat eller pneumoni. Debut av pulmonella symtom såsom hosta, feber och dyspné i kombination med radiologiska tecken på lunginfiltrat eller nedsatt lungfunktion kan vara begynnande tecken på akut andnödssyndrom (ARDS). Filgrastim bör sättas ut och lämplig behandling ges.

Glomerulonefrit

Glomerulonefrit har rapporterats hos patienter som får filgrastim eller pegfilgrastim. I allmänhet går glomerulonefrit tillbaka efter en sänkning av dosen eller utsättning av filgrastim eller pegfilgrastim. Kontroller av urinprover rekommenderas.

Kapillär-läckagesyndrom

Kapillär-läckagesyndrom, vilket kan vara livshotande om behandling dröjer, har rapporterats efter administrering av granulocytkolonistimulerande faktor, och kännetecknas av lågt blodtryck, hypoalbuminemi, ödem och hemokonzentration. Patienter som utvecklar symtom på

kapillärläckagesyndrom bör noga övervakas och får standard symtomatisk behandling, vilket kan innefatta ett behov av intensivvård (se sektion 4.8).

Splenomegali och mjältruptur

Normalt asymtomatiska fall av splenomegali och fall av mjältruptur har rapporterats hos patienter och friska donatorer efter behandling med filgrastim. Några fall av mjältruptur ledde till dödsfall. Mjältens storlek ska därför kontrolleras noggrant (t.ex. klinisk undersökning, ultraljud). En diagnos på mjältruptur bör övervägas hos donatorer och/eller patienter som rapporterar vänstersidig smärta i övre buken eller vid skulderbladsspetsen. Dossänkningar observerades bromsa eller stoppa progressionen av mjältförstoring och hos 3 % av patienterna krävdes splenektomi.

Malign celltillväxt

G-CSF kan främja tillväxt av myeloiska celler *in vitro* och liknande effekter kan också ses hos vissa icke-myeloiska celler *in vitro*.

Myelodysplastiskt syndrom eller kronisk myeloisk leukemi

Säkerheten och effekten av filgrastim till patienter med myelodysplastiskt syndrom eller kronisk myeloisk leukemi har inte fastställts. Filgrastim är inte indicerat vid dessa tillstånd. Särskild försiktighet bör iakttas för att skilja diagnosen blasttransformation vid kronisk myeloisk leukemi från akut myeloisk leukemi.

Akut myeloisk leukemi

Med tanke på att säkerhets- och effektdata är begränsade för patienter med sekundär AML bör försiktighet iakttas vid administrering av filgrastim. Säkerheten och effekten av filgrastim hos *de novo* AML patienter <55 år med god cytogenetik [t (8;21), t (15;17) och inv (16)] har inte fastställts.

Trombocytopeni

Trombocytopeni har rapporterats bland patienter som får behandling med filgrastim. Trombocyttallet bör kontrolleras noggrant, särskilt under de första behandlingsveckorna med filgrastim. Tillfälligt behandlingsuppehåll eller dosreducering av filgrastim bör övervägas hos patienter med allvarlig kronisk neutropeni som utvecklar trombocytopeni (trombocyttal <100 x 10⁹/l).

Leukocytos

Leukocyt

värden på 100 x 10⁹/l eller högre har observerats hos färre än 5 % av de cancerpatienter som har behandlats med högre filgrastimdoser än 0,3 ME/kg/dag (3 µg/kg/dag). Inga biverkningar som direkt kan tillskrivas denna grad av leukocytos har rapporterats. Med tanke på de potentiella risker som är förenade med svår leukocytos bör dock leukocytantalet kontrolleras regelbundet under behandling med filgrastim. Om antalet leukocyter överstiger 50 x 10⁹/l efter förväntat nadir bör filgrastim sättas ut omedelbart. När filgrastim administreras för mobilisering av perifera stamceller bör behandlingen avbrytas eller dosen minskas när leukocytantalet ökar till >70 x 10⁹/l.

Immunogenicitet

Som för alla terapeutiska proteiner finns en risk för immunogenicitet. Förekomsten av antikroppsbildning mot filgrastim är i allmänhet låg. Bindande antikroppar förekommer som förväntat med alla biologiska läkemedel, men de har i dagsläget inte förknippats med neutraliserande aktivitet.

Aortit

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

Varningar och försiktighet i samband med komorbiditeter

Försiktighet hos patienter med sicklecellsjukdom och sicklecellbärare

Sicklecellkriser, i vissa fall med dödlig utgång, har rapporterats vid användning av filgrastim till patienter med sicklecellsjukdom eller sicklecellbärare. Läkare ska iakta försiktighet vid förskrivning av filgrastim till patienter med sicklecellsjukdom eller sicklecellbärare.

Osteoporos

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

Försiktighet hos cancerpatienter

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

Risker i samband med ökade kemoterapidoser

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

Effekt av kemoterapi på erythrocyter och trombocyter

Behandling med enbart filgrastim förhindrar inte trombocytopeni och anemi orsakad av myelosuppressiv kemoterapi. På grund av möjligheten att högre kemoterapidoser (d.v.s. fulldos enligt det ordinerade doseringsschemat) ges, kan patienten löpa ökad risk att utveckla trombocytopeni och anemi. Regelbunden kontroll av trombocytantal och hematokritvärde rekommenderas. Särskild försiktighet bör iaktas vid administrering av kemoterapeutiska medel, ensamma eller i kombination, som är kända för att orsaka svår trombocytopeni.

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

Myelodysplastiskt syndrom och akut myeloisk leukemi hos bröst- och lungcancerpatienter

I observationsstudier efter godkännandet för försäljning har myelodysplastiskt syndrom (MDS) och akut myeloisk leukemi (AML) associerats med användningen av pegfilgrastim, ett alternativt G-CSF-läkemedel, tillsammans med kemoterapi och/eller strålbehandling hos bröst- och lungcancerpatienter. Ett liknande samband mellan filgrastim och MDS/AML har inte observerats. Patienter med bröstcancer och patienter med lungcancer ska ändå övervakas för tecken och symtom på MDS/AML.

Övrig försiktighet

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

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

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

En ökad hematopoetisk aktivitet i benmärgen vid behandling med tillväxthormoner har kopplats till övergående abnorm benscanning. Detta bör beaktas vid tolkning av resultaten av bildundersökningar av skelettet.

Försiktighet hos patienter som genomgår mobilisering av perifera stamceller

Mobilisering

Det finns inga prospektivt randomiserade jämförelser av de två rekommenderade mobiliseringsmetoderna (enbart filgrastim eller i kombination med myelosuppressiv kemoterapi) i samma patientpopulation. Graden av variation mellan enskilda patienter och mellan laboratorieanalyser av CD34⁺ celler innebär att det är svårt att göra en direkt jämförelse mellan olika studier. Det är därför svårt att rekommendera en optimal metod. Valet av mobiliseringsmetod bör övervägas i relation till de övergripande målen med behandlingen för den enskilda patienten.

Tidigare exponering för cytotoxiska medel

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

Vissa cytotoxiska medel uppvisar särskild toxicitet på den hematopoetiska stamcellspoolen och kan därför påverka mobiliseringen negativt. Medel som melfalan, karmustin (BCNU) och karboplatin, administrerade under långa perioder före försök till stamcellsmobilisering, kan minska stamcellsutbytet. Administrering av melfalan, karboplatin eller BCNU tillsammans med filgrastim har däremot visats sig vara effektivt för mobilisering av stamceller. När PBPC-transplantation förutses, bör mobiliseringen av stamceller läggas in tidigt i patientens behandlingsplan. Hos dessa patienter bör särskild uppmärksamhet ägnas åt antalet mobiliserade stamceller före administrering av högdoskemoterapi. Om utbytet är otillräckligt enligt ovanstående kriterier, bör andra behandlingsalternativ som inte kräver stöd i form av stamceller övervägas.

Bestämning av stamcellsutbytet

Vid bestämning av antalet perifera stamceller som skördats hos patienter behandlade med filgrastim bör kvantifieringsmetoden ägnas särskild uppmärksamhet. Resultaten av flödescytopetrianalyser av CD34⁺-celler varierar beroende på den exakta metod som används och därför måste rekommendationer om värden som är baserade på studier i andra laboratorier tolkas med försiktighet.

Statistisk analys av förhållandet mellan det antal CD34⁺-celler som återförs till patienten och hur snabbt trombocyttallet normaliseras efter högdoskemoterapi visar på ett komplext men kontinuerligt samband.

Det rekommenderade minimiutbytet på $\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺-celler/kg baseras på publicerad erfarenhet som har resulterat i adekvat hematologisk återhämtning. Ett utbyte som är högre än detta anses höra samman med snabbare återhämtning, ett lägre med långsammare återhämtning.

Försiktighet hos friska donatorer som genomgår mobilisering av perifera stamceller

Mobilisering av perifera stamceller ger inte någon direkt klinisk fördel hos friska donatorer och bör endast övervägas med tanke på allogen stamcellstransplantation.

Mobilisering av perifera stamceller bör endast övervägas hos donatorer som uppfyller kliniska och laboratoriemässiga kriterier för stamcellsdonation särskilt med hänseende på hematologiska värden och infektionssjukdom.

Säkerhet och effekt för filgrastim har inte utvärderats hos friska donatorer under 16 år eller över 60 år.

Övergående trombocytopeni (trombocyttal $<100 \times 10^9/l$) efter filgrastimbehandling och leukaferes observerades hos 35 % av de studerade personerna. Bland dessa rapporterades två fall med trombocyttal $<50 \times 10^9/l$ som tillskrevs leukaferesen.

Om fler än en leukaferes krävs, bör särskild uppmärksamhet ägnas åt donatorer med trombocyttal $<100 \times 10^9/l$ före leukaferes; generellt bör aferes inte utföras vid trombocyttal $<75 \times 10^9/l$.

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

Donatorer som behandlas med G-CSF för mobilisering av perifera stamceller bör kontrolleras tills hematologiska värden har normaliserats.

Försiktighet hos mottagare av allogen PBPC mobiliserade med filgrastim

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

Försiktighet hos patienter med SCN

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

Blodbild

Andra förändringar i blodbilden som kräver noggrann kontroll av antalet blodkroppar förekommer, bland annat anemi och övergående ökningar av myeloiska stamceller.

Övergång till leukemi eller myelodysplastiskt syndrom

Särskild försiktighet bör iakttas vid SCN-diagnoser för att skilja dem från andra hematopoetiska rubbningar, såsom aplastisk anemi, myelodysplasi och myeloisk leukemi. Fullständig blodkroppsräkning med differential- och trombocyträkning och utredning av benmärgsmorfologi och karyotyp bör utföras före behandling.

Frekvensen av myelodysplastiska syndrom (MDS) eller leukemi var låg (ca 3 %) vid kliniska prövningar på patienter med SCN som behandlats med filgrastim. Denna observation har bara gjorts hos patienter med medfödd neutropeni. MDS och leukemier är naturliga komplikationer till sjukdomen och sambandet med filgrastimbehandling är osäkert. En subgrupp om cirka 12 % av patienterna med normal cytogenetik vid baslinjen utvecklade senare abnormiteter, däribland monosomi 7, vid upprepad rutinkontroll. Det är för närvarande oklart om långtidsbehandling av patienter med SCN predisponerar dessa patienter för övergång till cytogenetiska avvikelser, MDS eller leukemi. Regelbunden morfologisk och cytogenetisk benmärgsundersökning hos patienterna rekommenderas (ungefär var 12:e månad).

Övrig försiktighet

Orsaker till övergående neutropeni, såsom virusinfektioner, bör uteslutas.

Hematuri var vanligt och proteinuri förekom hos ett litet antal patienter. Regelbunden urinanalys bör utföras för att kontrollera dessa biverkningar.

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

Försiktighet hos patienter med hiv-infektion

Blodbild

Absolut neutrofilantal (ANC) bör kontrolleras noggrant, särskilt under de första behandlingsveckorna med filgrastim. En del patienter kan svara mycket snabbt på den första dosen filgrastim med en avsevärd ökning av antalet neutrofila granulocyter. ANC bör kontrolleras dagligen under de första 2 till 3 dagarna med administrering av filgrastim. Därefter bör ANC kontrolleras minst två gånger per vecka under de första två veckorna och därefter en gång per vecka eller en gång varannan vecka vid underhållsbehandling. Vid oregelbunden dosering av 30 ME (300 mikrogram) filgrastim per dag kan stora variationer av patientens ANC förekomma över tid. För att bestämma patientens dal- eller nadir-ANC rekommenderas att ett blodprov tas för mätning av ANC omedelbart före en planerad dos av filgrastim.

Risk i samband med ökade doser av myelosuppressiva läkemedel

Behandling med enbart filgrastim förhindrar inte trombocytopeni och anemi orsakad av myelosuppressiva läkemedel. Möjligheten att få högre doser eller ett större antal av dessa läkemedel tillsammans med filgrastimbehandling innebär att patienten kan löpa ökad risk att utveckla trombocytopeni och anemi. Regelbunden kontroll av blodbilden rekommenderas (se ovan).

Infektioner och maligniteter som orsakar myelosuppression

Neutropeni kan orsakas av benmärgsinfiltrerande opportunistiska infektioner, såsom komplex av *Mycobacterium avium*, eller maligniteter, såsom lymfom. Hos patienter med känd benmärgsinfiltrerande infektion eller malignitet ska behandling av den bakomliggande orsaken övervägas som komplement till administrering av filgrastim för behandling av neutropeni. Effekterna av filgrastim på neutropeni som orsakats av benmärgsinfiltrerande infektion eller malignitet är inte helt fastställda.

Samtliga patienter

Detta läkemedel innehåller 50 mg sorbitol. Patienter med hereditär fruktosintolerans ska inte använda detta läkemedel om det inte är absolut nödvändigt.

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

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

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Den förfyllda sprutans nålskydd innehåller torrt naturgummi (ett latexderivat) som kan framkalla allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Säkerhet och effekt för filgrastim givet samma dag som myelosuppressiv cytotoxisk kemoterapi har inte fastställts definitivt. Med tanke på snabbt delande myeloiska cellers känslighet för myelosuppressiv cytotoxisk kemoterapi rekommenderas inte användning av filgrastim under perioden från 24 timmar före till 24 timmar efter kemoterapi. Preliminära resultat från ett litet antal patienter som behandlades samtidigt med filgrastim och 5-fluorouracil visar att svårighetsgraden av neutropeni kan förvärras.

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

Eftersom litium gynnar frisättningen av neutrofila granulocyter, är det troligt att litium potentierar effekten av filgrastim. Även om denna interaktion inte har undersökts formellt, finns det ingen evidens för att en sådan interaktion är skadlig.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av filgrastim till gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter. I försök på kanin har en ökad incidens av intrauterin fosterdöd observerats vid doser som är många gånger högre än vid klinisk exponering samt vid toxicitet hos modern (se avsnitt 5.3). Rapporter från litteraturen har påvisat övergång av filgrastim till placentan hos gravida kvinnor.

Filgrastim rekommenderas inte under graviditet.

Amning

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

Fertilitet

Filgrastim påverkade inte reproduktionsförmågan eller fertiliteten hos hanrättor eller honrättor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av biverkningsprofilen

De allvarligaste biverkningarna som kan förekomma under behandling med filgrastim omfattar: anafylaktisk reaktion, allvarliga pulmonella biverkningar (inkluderande interstitiell lungsjukdom och akut andnödssyndrom), kapillärläckagesyndrom, svår splenomegali/mjältruftur, övergång till myelodysplastiskt syndrom eller leukemi hos patienter med SCN, GvHD hos patienter som är mottagare av allogen benmärg eller perifera stamceller och sicklecellkris hos patienter med sicklecellsjukdom.

De vanligast rapporterade biverkningarna är pyrexia, muskuloskeletal smärta, (vilket inkluderar skelettsmärta, ryggsmärta, artralgi, myalgi, smärta i extremiteter, muskuloskeletal smärta, muskuloskeletal bröstsmärta, nacksmärta) anemi, kräkningar och illamående. I kliniska prövningar med cancerpatienter var muskuloskeletal smärta lindrig eller måttlig hos 10 % och svår hos 3 % av patienter.

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

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

MedDRA organsystemklass	Biverkning			
	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)
Infektioner och infestationer		Sepsis Bronkit Övre luftvägsinfektion Urinvägsinfektion		

Blodet och lymfsystemet	Trombocytopeni Anemi ^e	Splenomegali ^a Minskat hemoglobin ^e	Leukocytos ^a	Mjältruftur ^a Sicklecellanemi med kris
Immunsystemet			Överkänslighet Läkemedels-överkänslighet ^a Transplantat-mot-värdsjukdom ^b	Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition		Minskad aptit ^a Förhöjd halt av laktatdehydrogenas i blodet	Hyperurikemi Förhöjd halt av urinsyra i blodet	Minskad halt av glukos i blodet Pseudogikt ^a (kondrokalcinos, pyrofosfat) Vätskevolym-rubbning
Psykiska störningar		Insomni		
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk ^a	Yrsel Hypoestesi Parestesi		
Blodkärl		Hypertoni Hypotoni	Venocklusiv sjukdom ^d	Kapillärläckage-syndrom ^a Aortit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Hemoptys Dyspné Hosta ^a Orofaryngeal smärta ^{a, e} Epistaxis	Akut andnödssyndrom ^a Andningssvikt ^a Lungödem ^a Lungblödning Interstitiell lungsjukdom ^a Lunginfiltration ^a Hypoxi	
Magtarmkanalen	Diarré ^{a, e} Kräkning ^{a, e} Illamående ^a	Oral smärta Förstopning ^e		
Lever och gallvägar		Hepatomegali Förhöjd halt av alkaliskt fosfat i blodet	Förhöjt aspartat-aminotransferas Förhöjt gammaglutamyl-transferas	

Hud och subkutan vävnad	Alopeci ^a	Utslag ^a Erytem	Makulopalulöst utslag	Kutan vaskulit ^a Sweets syndrom (akut febril neutrofil dermatos)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskuloskeletal smärta ^c	Muskelspasmer	Osteoporos	Minskad skelettdensiteten Förvärrad reumatoid artrit
Njurar och urinvägar		Dysuri Hematuri	Proteinuri	Glomerulonefrit Urinvägsinfektioner
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet ^a Slemhinneinflammation ^a Pyrexia	Bröst-smärta ^a Smärta ^a Asteni ^a Allmän sjukdomskänsla ^e Perifert ödem ^e	Reaktion vid injektionsstället	
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		Transfusionsreaktion ^a		

^aSe avsnittet: Beskrivning av utvalda biverkningar

^bDet har förekommit rapporter om GvHD och dödsfall hos patienter efter allogen benmärgstransplantation (se avsnittet Beskrivning av utvalda biverkningar)

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

^dFall observerades efter godkännandet för försäljning hos patienter som genomgick benmärgstransplantation eller eller PBPC-mobilisering

^eBiverkningar med högre incidens hos patienter behandlade med filgrastim jämfört med placebo och associerade med komplikationer av den underliggande maligniteten eller cytotoxiska kemoterapin.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaxi, utslag, urtikaria, angioödem, dyspné och hypotoni vid initial eller fortsatt behandling har rapporterats i kliniska studier och efter godkännande för försäljning. Generellt var rapporterna vanligare efter intravenös administrering. I några fall har symtomen återkommit vid upprepade behandling, vilket tyder på ett orsakssamband. Filgrastim ska sättas ut permanent hos patienter som drabbas av en allvarlig allergisk reaktion.

Pulmonella biverkningar

I kliniska studier och efter godkännande för försäljning har pulmonella biverkningar inklusive interstitiell lungsjukdom, lungödem och lunginfiltrat i några fall rapporterats resultera i andningssvikt eller akut andnödssyndrom (ARDS) som kan leda till döden (se avsnitt 4.4).

Splenomegali och mjältruftur

Fall av splenomegali och mjältruftur har rapporterats efter administrering av filgrastim. Några fall av mjältruftur ledde till dödsfall (se avsnitt 4.4).

Kapillärläckagesyndrom

Fall av kapillärläckagesyndrom har rapporterats efter marknadsintroduktionen med användning av granulocytkolonistimulerande faktor. Dessa har i allmänhet inträffat hos patienter med framskridna maligna sjukdomar, sepsis, med flera kemoterapiläkemedel eller genomgår aferes (se sektion 4.4).

Kutan vaskulit

Kutan vaskulit har rapporterats hos patienter som behandlats med filgrastim. Mekanismen bakom förekomsten av vaskulit hos patienter som får filgrastim är okänd. Under långtidsanvändning har kutan vaskulit rapporterats hos 2 % av patienterna med SCN.

Leukocytyos

Leukocytyos (LPK $>50 \times 10^9/l$) observerades hos 41 % av friska donatorer och övergående trombocytopeni (trombocyttal $<100 \times 10^9/l$) efter filgrastimbehandling och leukaferes observerades hos 35 % av donatorerna (se avsnitt 4.4).

Sweets syndrom

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

Pseudogikt (kondrokalcinos pyrofosfat)

Pseudogikt (kondrokalcinos pyrofosfat) har rapporterats hos cancerpatienter behandlade med filgrastim.

GvHD

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

Pediatrik population

Data från kliniska studier på pediatrika patienter indikerar att säkerhet och effekt för filgrastim är likartad hos både vuxna och barn som får cytotoxisk kemoterapi, vilket tyder på att det inte finns några åldersrelaterade skillnader i farmakokinetiken för filgrastim. Den enda konsekvent rapporterade biverkningen var muskuloskeletal smärta, vilket inte skiljde sig från erfarenheten hos den vuxna populationen.

Det finns inte tillräckligt med data för att göra någon ytterligare utvärdering av användningen av filgrastim hos pediatrika patienter.

Andra särskilda populationer

Geriatrisk användning

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

Pediatrika patienter med SCN

Fall av minskad bentäthet och osteoporos har rapporterats hos pediatrika patienter med allvarlig kronisk neutropeni som långtidsbehandlas med filgrastim.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

Effekterna av överdosering av Grastofil har inte fastställts. Utsättande av filgrastimbehandling resulterar vanligen i en 50 % minskning av antalet cirkulerande neutrofila granulocyter inom 1 till 2 dagar, med återgång till normala nivåer inom 1 till 7 dagar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunstimulerande medel, hematopoetiska tillväxtfaktorer, ATC-kod: L03AA02

Grastofil tillhör gruppen "biosimilars". Ytterligare information om detta läkemedel finns på europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Farmakodynamisk effekt

Human G-CSF är ett glykoprotein som reglerar produktionen och frisättningen av funktionella neutrofila granulocyter från benmärgen. Grastofil innehåller r-metHuG-CSF (filgrastim) som ger en markant ökning av antalet neutrofila granulocyter i perifert blod inom 24 timmar, med en mindre ökning av antalet monocyter. Hos vissa patienter med svår kronisk neutropeni kan filgrastim även inducera en mindre ökning av antalet cirkulerande eosinofiler och basofiler i förhållande till baslinjen; några av dessa patienter kan uppvisa eosinofili eller basofili redan före behandling. Ökningen av antalet neutrofila granulocyter är dosberoende vid rekommenderade doser. Neutrofila granulocyter som produceras som svar på filgrastim uppvisar normal eller ökad funktion, vilket har visats genom tester på kemotaxisk och fagocytisk funktion. Vid avslutad filgrastimbehandling minskar antalet cirkulerande neutrofila granulocyter med 50 % inom 1-2 dagar och återgår till normala nivåer inom 1-7 dagar.

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

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

Hos mottagare av allogena perifera stamceller mobiliserade med filgrastim gick den hematologiska återhämtningen signifikant snabbare, vilket medförde en signifikant kortare tid för trombocyttåterhämtning utan behandlingsstöd jämfört med allogen benmärgstransplantation.

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

Relativ risk (95 % KI) för GvHD och behandlingsrelaterad mortalitet efter behandling med G-CSF efter benmärgstransplantation					
Publikation	Studieperiod	N	Akut GvHD av grad II-IV	Kronisk GvHD	Behandlingsrelaterad mortalitet
Metaanalys (2003)	1986-2001 ^a	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)
Internationell 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)

^aAnalysen omfattar studier med benmärgstransplantation under denna period; några studier använde GM-CSF

^bAnalysen inkluderar patienter som fick benmärgstransplantation under denna period

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

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

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

Användning av filgrastim hos patienter med hiv-infektion upprätthåller normalt neutrofilantal, vilket möjliggör planerad dosering av antivirala och/eller myelosuppressiva läkemedel. Det finns ingen evidens för att hiv-replikationen ökar hos hiv-inficerade patienter som behandlas med filgrastim.

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter subkutan administrering av rekommenderade doser upprätthölls serumkoncentrationer över 10 ng/ml i 8-16 timmar.

Distribution

Distributionsvolymen i blod är ca 150 ml/kg.

Eliminering

Clearance av filgrastim har visats följa första ordningens farmakokinetik efter både subkutan och intravenös administrering. Filgrastims halveringstid i serum i eliminationsfasen är cirka 3,5 timmar och clearance är ungefär 0,6 ml/min/kg. Kontinuerlig infusion av filgrastim över en period på upp till 28 dagar till patienter som återhämtade sig efter autolog benmärgstransplantation, visade inga tecken på läkemedelsackumulering och resulterade i jämförbara elimineringshalveringstider.

Linjäritet

Det finns ett positivt linjärt samband mellan dos och serumkoncentration av filgrastim, oavsett om det administrerats intravenöst eller subkutant.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Filgrastim studerades i allmäntoxicitetsstudier med upp till 1 års varaktighet. Resultaten visade förändringar som kunde tillskrivas de förväntade farmakologiska effekterna, däribland ökat antal leukocyter, myeloid benmärgshyperplasi, extramedullär granulopoes och förstörd mjälte. Samtliga förändringar gick tillbaka efter avslutad behandling.

Effekterna av filgrastim på fosterutveckling har studerats i råttor och kaniner. Intravenös (80 mikrogram/kg/dag) administrering av filgrastim till kaniner under organogenesperioden var toxiskt för modern och ökade antalet spontana fosterförluster och embryoförluster efter implantation, och minskade antalet levande ungar per kull samt vikten hos de nyfödda ungarna.

Baserat på data som rapporterats för en filgrastimprodukt som liknar Grastofil, observerades jämförbara resultat och dessutom ökat antal fostermissbildningar vid dosen 100 mikrogram/kg/dag. Detta är en dos som är toxisk för modern och som motsvarar en systemisk exponering som är omkring 50-90 gånger högre än den som observerats hos patienter som har behandlats med den kliniska dosen 5 mikrogram/kg/dag. Högsta dos som inte hade några embryofetala toxicitetseffekter i denna studie var 10 mikrogram/kg/dag, vilket motsvarar en systemisk exponering som är omkring 3-5 gånger högre än den som observerats hos patienter som har behandlats med den kliniska dosen.

Hos dräktiga honrättor observerades inte någon toxicitet för modern eller fostren vid doser på upp till 575 mikrogram/kg/dag. Avkomman från rättor som fick filgrastim under den perinatale perioden eller dperioden uppvisade fördröjd extern differentiering och hämmad tillväxt (≥ 20 mikrogram/kg/dag) och något lägre överlevnad (100 mikrogram/kg/dag).

Filgrastim hade ingen synbar effekt på fertiliteten hos varken honrättor eller hanrättor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Isättika
Natriumhydroxid
Sorbitol (E420)
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Utspädd filgrastim kan adsorberas till glas-och plastmaterial.

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

6.3 Hållbarhet

3 år

Den spädda lösningen för injektion/infusion har visat kemisk och fysikalisk stabilitet i 24 timmar vid 2 °C till 8 °C. Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden och förvaringsbetingelserna användarens ansvar och ska normalt inte

vara längre än 24 timmar vid 2 °C till 8 °C, såvida inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp ((2 °C–8 °C). Får ej frysas.

Förvara sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Oavsiktlig engångsexponering för frystemperatur påverkar inte Grastofil's stabilitet negativt. Om exponeringen har varat i mer än 24 timmar eller om lösningen har frysts fler än en gång, ska Grastofil inte användas.

För ambulatorisk användning kan patienten ta Grastofil ur kylskåpet och förvara det i rumstemperatur (vid högst 25 °C) i en enstaka period på upp till 15 dagar. Vid slutet av denna period ska Grastofil inte sättas tillbaka i kylskåpet utan kasseras enligt gällande anvisningar.

För förvaringsanvisningar för utspädd produkt, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förfylld spruta av typ I-glas med permanent fastsatt kanyl av rostfritt stål i spetsen och har 1/40 tryckta markeringar för graderingar från 0,1 ml till 1 ml på skaftet. Den förfyllda sprutans nålskydd innehåller torrt naturgummi (latex, se avsnitt 4.4). En förfylld spruta innehåller 0,5 ml lösning.

Förpackningsstorlekar: Kartonger innehållande 1 eller 5 förfyllda sprutor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Vid behov kan Grastofil spädas i 5 % glukos injektions-/infusionsvätska, lösning. Spädning till en slutkoncentration lägre än 0,2 ME/ml (2 µg/ml) rekommenderas aldrig.

Lösningen ska inspekteras visuellt före användning. Endast klar lösning utan partiklar ska användas. Får ej skakas.

För patienter som behandlas med filgrastim utspädd till koncentrationer lägre än 1,5 ME (15 µg) per ml, bör humant serumalbumin (HSA) tillsättas till en slutkoncentration på 2 mg/ml. Exempel: Vid en slutlig injektionsvolym på 20 ml, bör totaldoser av filgrastim som understiger 30 ME (300 µg) ges med tillsats av 0,2 ml 200 mg/ml (20 %) human serumalbuminlösning.

Grastofil innehåller inget konserveringsmedel. Med hänsyn till risken för mikrobiell kontaminering, är Grastofil förfyllda sprutor endast avsedda för engångsbruk.

Utspädd i 5 % glukos är Grastofil kompatibelt med glas och flera olika plaster, däribland PVC, polyolefin (en sampolymer av polypropen och polyeten) och polypropen.

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spanien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/877/001

EU/1/13/877/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18 oktober 2013

Datum för den senaste förnyelsen: 4 oktober 2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

<http://www.ema.europa.eu>.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Grastofil 48 ME/0,5 ml injektions-/infusionsvätska, lösning, i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld spruta innehåller 48 miljoner enheter (ME)/480 mikrogram filgrastim i 0,5 ml (0,960 mg/ml) injektions-/infusionsvätska, lösning.

Filgrastim är ett rekombinant metionyl human granulocytkolonistimulerande faktor som produceras i *Escherichia coli* (BL21) med rekombinant DNA-teknik.

Hjälpämne med känd effekt

En ml lösning innehåller 50 mg sorbitol (E420).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning.

Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Grastofil är indicerad för att reducera durationen av neutropeni och incidensen av febril neutropeni hos patienter som behandlas med etablerade cytostatika för malignitet (med undantag för kronisk myeloisk leukemi och myelodysplasi) och för att reducera durationen av neutropeni hos patienter som genomgår myeloablativ terapi följt av benmärgstransplantation och som anses bedöms utsättas för ökad risk av förlängd allvarlig neutropeni.

Säkerheten och effekten av Grastofil är likvärdig hos vuxna och barn som behandlats med cytostatika.

Grastofil är indicerad för mobilisering av perifera stamceller (PBPC).

Hos patienter, barn och vuxna, med allvarlig kongenital, cyklisk eller idiopatisk neutropeni med ett absolut neutrofilantal (ANC) på $\leq 0,5 \times 10^9/l$, och en anamnes på allvarliga eller återkommande infektioner, är långvarig administrering av Grastofil avsett för att öka neutrofilantalet och för att minska incidensen och varaktigheten av infektionsrelaterade händelser.

Grastofil är indicerad vid behandling av persisterande neutropeni (ANC mindre än eller lika med $1,0 \times 10^9/l$) hos patienter med avancerad hiv-infektion för att minska risken för bakteriella infektioner när andra alternativ för att behandla neutropeni är olämpliga.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Grastofil bör endast ske i samarbete med en onkologisk/ hematologisk klinik som har erfarenhet av behandling med granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF) och som har tillgång till nödvändiga diagnostiska hjälpmedel. Mobilisering och aferes bör utföras i samarbete med en onkologisk/ hematologisk klinik med godtagbar erfarenhet inom detta område och där kontroll av utbytet av hematopoetiska stamceller kan utföras på ett korrekt sätt.

Etablerad cytotoxisk kemoterapi

Dosering

Rekommenderad dos av Grastofil är 0,5 ME/kg/dag (5 mikrogram/kg/dag). Den första dosen Grastofil ska ges tidigast 24 timmar efter avslutad cytotoxisk kemoterapi. I randomiserade kliniska prövningar har en subkutan dos på 230 mikrogram/m²/dag (4,0-8,4 mikrogram/kg/dag) använts.

Daglig dosering av Grastofil bör fortsätta till dess att förväntat nadir för neutrofila granulocyter har passerats och antalet neutrofila granulocyter har normaliserats. Efter etablerad kemoterapi av solida tumörer, lymfom och lymfoid leukemi förväntas behandlingstiden för att uppfylla dessa kriterier vara upp till 14 dagar. Efter induktions- och konsolideringsbehandling av akut myeloisk leukemi kan behandlingstiden vara avsevärt längre (upp till 38 dagar) beroende på typ, dos och schema för den aktuella cytotoxiska kemoterapin.

Hos patienter som får cytotoxisk kemoterapi ses en kortvarig ökning av antalet neutrofila granulocyter 1-2 dagar efter påbörjad Grastofilbehandling. För ett bestående behandlingssvar bör Grastofilbehandlingen dock inte avbrytas innan förväntat nadir har passerats och antalet neutrofila granulocyter har normaliserats. Grastofilbehandlingen bör inte avbrytas i förtid, d.v.s. före tiden för förväntat nadir.

Administreringssätt

Grastofil kan ges som daglig subkutan injektion eller alternativt som daglig intravenös infusion utspädd i 5 % glukoslösning under 30 minuter (se avsnitt 6.6). Subkutan administrering föredras i de flesta fall. En studie med administrering av en engångsdos gav viss evidens för att intravenös tillförsel kan förkorta effektdurationen. Den kliniska relevansen av dessa fynd vid upprepad dosering är oklar. Administreringssätt ska väljas med utgångspunkt från individuella kliniska omständigheter.

Hos patienter behandlade med myeloablativ terapi följt av benmärgstransplantation

Dosering

Rekommenderad startdos av Grastofil är 1,0 ME/kg/dag (10 mikrogram/kg/dag). Den första dosen av Grastofil ska administreras minst 24 timmar efter cytotoxiska kemoterapi och minst 24 timmar efter benmärgsinjektion/infusion.

När nadir för neutrofila granulocyter har passerats, ska den dagliga dosen Grastofil titreras mot neutrofilsvaret enligt följande:

Antal neutrofila granulocyter (ANC)	Dosjustering av Grastofil
ANC >1,0 x 10 ⁹ /l 3 dagar i följd	Sänk till 0,5 ME/kg/dag (5 mikrogram/kg/dag)
Därefter, om ANC förblir >1,0 x 10 ⁹ /l ytterligare 3 dagar i följd	Sätt ut Grastofil
Om ANC sjunker till <1,0 x 10 ⁹ /l under behandlingsperioden bör Grastofildosen höjas igen enligt stegen ovan	
ANC = absolut neutrofilantal	

Administreringssätt

Grastofil kan ges som en 30 minuters eller 24 timmars intravenös injektion/infusion alternativt som 24 timmars kontinuerlig subkutan injektion/infusion. Grastofil ska spädas i 20 ml 5 % glukoslösning (se avsnitt 6.6).

För mobilisering av periferastamceller (PBPCer) hos patienter som genomgår myelosuppressiv eller myeloablativ terapi följt av autolog PBPC-transplantation

Dosering

Rekommenderad dos av Grastofil vid mobilisering av periferastamceller med enbart Grastofil är 1,0 ME/kg/dag (10 mikrogram/kg/dag) 5-7 dagar i följd. Tidpunkt för leukaferes: en eller två leukafereser dag 5 och 6, är ofta tillräckligt. Under andra omständigheter kan ytterligare leukafereser vara nödvändiga. Dosering av Grastofil bör fortsätta till den sista leukaferesen.

Rekommenderad dos Grastofil vid mobilisering av periferastamceller efter myelosuppressiv kemoterapi är 0,5 ME/kg/dag (5 mikrogram/kg/dag) från den första dagen efter avslutad kemoterapi till dess att förväntat nadir för neutrofila granulocyter har passerats och antalet neutrofila granulocyter har normaliserats. Leukaferes bör utföras under den period då ANC ökar från <0,5 x 10⁹/l till > 5,0 x 10⁹/l. För patienter som inte fått omfattande kemoterapi är ofta en leukaferes tillräcklig. Under andra omständigheter rekommenderas ytterligare leukafereser.

Administreringssätt

Grastofil för PBPC-mobilisering med enbart Grastofil

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

Grastofil för PBPC-mobilisering efter myelosuppressiv kemoterapi

Grastofil ska ges som en subkutan injektion.

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

Dosering

Vid mobilisering av periferastamceller hos friska donatorer bör Grastofil ges med en dos av 1,0 ME/kg/dag (10 mikrogram/kg/dag) 4 till 5 dagar i följd. Leukaferes bör påbörjas dag 5 och fortsättas till dag 6 om det behövs för att samla 4 x 10⁶ CD34⁺-celler/kg av mottagarens kroppsvikt.

Administreringssätt

Grastofil ska ges som en subkutan injektion.

Hos patienter med allvarlig kronisk neutropeni (SCN)

Dosering

Medfödd neutropeni; Rekommenderad startdos är 1,2 ME/kg/dag (12 mikrogram/kg/dag) som en engångsdos eller uppdelad på flera doser.

Idiopatisk eller cyklisk neutropeni: Rekommenderad startdos är 0,5 ME/kg/dag (5 mikrogram/kg/dag) som en engångsdos eller uppdelad på flera doser.

Dosjustering: Grastofil bör ges dagligen som subkutan injektion till dess att antalet neutrofila granulocyter har uppnått och kan upprätthållas över $1,5 \times 10^9/l$. När svar på behandlingen erhållits bör minsta effektiva dos som krävs för att upprätthålla denna nivå fastställas. Daglig långtidsbehandling krävs för att upprätthållas ett adekvat antal neutrofila granulocyter. Efter en till två veckors behandling kan startdosen dubblas eller halveras beroende på patientens svar. Därefter kan dosen justeras individuellt varje eller varannan vecka för att upprätthålla det genomsnittliga antalet neutrofila granulocyter mellan $1,5 \times 10^9/l$ och $10 \times 10^9/l$. En snabbare dosökning kan övervägas hos patienter med allvarliga infektioner. 97 % av de patienter som svarade på behandlingen i kliniska studier hade ett komplett svar vid doser på $\leq 2,4$ ME/kg/dag (24 mikrogram/kg/dag). Den långsiktiga säkerheten vid administrering av Grastofil i doser över 2,4 ME/kg/dag (24 mikrogram/kg/dag) hos patienter med SCN har inte fastställts.

Administreringssätt

Kongenital, idiopatisk eller cyklisk neutropeni: Grastofil ska ges som en subkutan injektion.

Hos patienter med hiv-infektion

Dosering

För att upphäva neutropeni

Rekommenderad startdos Grastofil är 0,1 ME/kg/dag (1 mikrogram/kg/dag) med titrering upp till maximalt 0,4 ME/kg/dag (4 mikrogram/kg/dag) tills ett normalt antal neutrofila granulocyter har uppnått och kan upprätthållas ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). I kliniska studier, svarade >90 % av patienterna på dessa doser med upphävd neutropeni i median på 2 dagar.

För ett litet antal patienter (< 10 %) krävdes doser på upp till 1,0 ME/kg/dag (10 mikrogram/kg/dag) för att upphäva neutropeni.

För att upprätthålla normalt antal neutrofila granulocyter

När neutropeni är upphävd bör minsta effektiva dos för att upprätthålla ett normalt antal neutrofila granulocyter fastställas. Initial dosjustering till 30 ME/dag (300 mikrogram/dag) varannan dag rekommenderas. Beroende på patientens ANC kan ytterligare dosjustering vara nödvändig för att upprätthålla antalet neutrofila granulocyter $> 2,0 \times 10^9/l$. I kliniska studier krävdes doser på av 30 ME/dag (300 mikrogram/dag) 1-7 dagar i veckan för att upprätthålla $ANC > 2,0 \times 10^9/l$ med en doseringsfrekvens i median på 3 dagar i veckan. Långtidsbehandling kan krävas för att upprätthålla $ANC > 2,0 \times 10^9/l$.

Administreringssätt

För att behandla neutropeni eller bibehålla normalt antal neutrofila granulocyter: Grastofil ska ges som en subkutan injektion.

Särskilda populationer

Äldre patienter

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

Patienter med nedsatt njur-/leverfunktion

Studier med filgrastim till patienter med svårt nedsatt njur- eller leverfunktion visar att det har en farmakokinetisk och farmakodynamisk profil som är likartad den hos friska personer. Dosjustering krävs inte i dessa fall.

Pediatrik användning vid SCN eller cancer

65 % av patienterna med SCN, som ingått i de kliniska studierna, var under 18 år. Effekten av behandlingen hos denna åldersgrupp vilken främst omfattade patienter med kongenital neutropeni var påtaglig. Det fanns inga skillnader i biverkningsprofil hos barn som behandlats för SCN.

Data från kliniska studier med pediatrika patienter indikerar att säkerhet och effekt av filgrastim är densamma för hos både vuxna, barn och ungdomar som får cytotoxisk kemoterapi.

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att förbättra spårbarheten av biologiska läkemedel ska produktnamnet och satsnumret på den administrerade produkten dokumenteras tydligt.

Varningar och försiktighet för alla indikationer

Överkänslighet

Överkänslighet, däribland anafylaktiska reaktioner, som uppträtt vid den inledande eller efterföljande behandlingen har rapporterats hos patienter som behandlats med filgrastim. Behandlingen med filgrastim ska avslutas permanent hos patienter som med kliniskt signifikant överkänslighet. Ge inte filgrastim till patienter som tidigare har drabbats av överkänslighet mot filgrastim eller pegfilgrastim.

Pulmonella biverkningar

Pulmonella biverkningar, framförallt interstitiell lungsjukdom, har rapporterats efter administrering av G-CSF. Risken kan vara större hos patienter som nyligen haft lunginfiltrat eller pneumoni. Debut av pulmonella symtom såsom hosta, feber och dyspné i kombination med radiologiska tecken på lunginfiltrat eller nedsatt lungfunktion kan vara begynnande tecken på akut andnödssyndrom (ARDS). Filgrastim bör sättas ut och lämplig behandling ges.

Glomerulonefrit

Glomerulonefrit har rapporterats hos patienter som får filgrastim eller pegfilgrastim. I allmänhet går glomerulonefrit tillbaka efter en sänkning av dosen eller utsättning av filgrastim eller pegfilgrastim. Kontroller av urinprover rekommenderas.

Kapillär-läckagesyndrom

Kapillär-läckagesyndrom, vilket kan vara livshotande om behandling dröjer, har rapporterats efter administrering av granulocytkolonistimulerande faktor, och kännetecknas av lågt blodtryck, hypoalbuminemi, ödem och hemokonzentration. Patienter som utvecklar symtom på

kapillärläckagesyndrom bör noga övervakas och får standard symtomatisk behandling, vilket kan innefatta ett behov av intensivvård (se sektion 4.8).

Splenomegali och mjältraktur

Normalt asymtomatiska fall av splenomegali och fall av mjältraktur har rapporterats hos patienter och friska donatorer efter behandling med filgrastim. Några fall av mjältraktur ledde till dödsfall. Mjältens storlek ska därför kontrolleras noggrant (t.ex. klinisk undersökning, ultraljud). En diagnos på mjältraktur bör övervägas hos donatorer och/eller patienter som rapporterar vänstersidig smärta i övre buken eller vid skulderbladsspetsen. Dossänkningar observerades bromsa eller stoppa progressionen av mjältförstoring och hos 3 % av patienterna krävdes splenektomi.

Malign celltillväxt

G-CSF kan främja tillväxt av myeloiska celler *in vitro* och liknande effekter kan också ses hos vissa icke-myeloiska celler *in vitro*.

Myelodysplastiskt syndrom eller kronisk myeloisk leukemi

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

Akut myeloisk leukemi

Med tanke på att säkerhets- och effektdata är begränsade för patienter med sekundär AML bör försiktighet iaktas vid administrering av filgrastim. Säkerheten och effekten av filgrastim hos *de novo* AML patienter <55 år med god cytogenetik [t (8;21), t (15;17) och inv (16)] har inte fastställts.

Trombocytopeni

Trombocytopeni har rapporterats bland patienter som får behandling med filgrastim. Trombocyttallet bör kontrolleras noggrant, särskilt under de första behandlingsveckorna med filgrastim. Tillfälligt behandlingsuppehåll eller dosreducering av filgrastim bör övervägas hos patienter med allvarlig kronisk neutropeni som utvecklar trombocytopeni (trombocyttal <100 x 10⁹/l).

Leukocytos

Leukocytvärden på 100 x 10⁹/l eller högre har observerats hos färre än 5% av de cancerpatienter som har behandlats med högre filgrastimdoser än 0,3 ME/kg/dag (3 µg/kg/dag). Inga biverkningar som direkt kan tillskrivas denna grad av leukocytos har rapporterats. Med tanke på de potentiella risker som är förenade med svår leukocytos bör dock leukocytantalet kontrolleras regelbundet under behandling med filgrastim. Om antalet leukocyter överstiger 50 x 10⁹/l efter förväntat nadir bör filgrastim sättas ut omedelbart. När filgrastim administreras för mobilisering av perifera stamceller bör behandlingen avbrytas eller dosen minskas när leukocytantalet ökar till >70 x 10⁹/l.

Immunogenicitet

Som för alla terapeutiska proteiner finns en risk för immunogenicitet. Förekomsten av antikroppsbildning mot filgrastim är i allmänhet låg. Bindande antikroppar förekommer som förväntat med alla biologiska läkemedel, men de har i dagsläget inte förknippats med neutraliserande aktivitet.

Aortit

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

Varningar och försiktighet i samband med komorbiditeter

Försiktighet hos patienter med sicklecellsjukdom och sicklecellbärare

Sicklecellkriser, i vissa fall med dödlig utgång, har rapporterats vid användning av filgrastim till

patienter med sicklecellsjukdom eller sicklecellbärare. Läkare ska iaktta försiktighet vid förskrivning av filgrastim till patienter med sicklecellsjukdom eller sicklecellbärare.

Osteoporos

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

Försiktighet hos cancerpatienter

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

Risker i samband med ökade kemoterapidoser

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

Effekt av kemoterapi på erythrocyter och trombocyter

Behandling med enbart filgrastim förhindrar inte trombocytopeni och anemi orsakad av myelosuppressiv kemoterapi. På grund av möjligheten att högre kemoterapidoser (d.v.s. fulldos enligt det ordinerade doseringsschemat) ges, kan patienten löpa ökad risk att utveckla trombocytopeni och anemi. Regelbunden kontroll av trombocytantal och hematokritvärde rekommenderas. Särskild försiktighet bör iaktas vid administrering av kemoterapeutiska medel, ensamma eller i kombination, som är kända för att orsaka svår trombocytopeni.

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

Myelodysplastiskt syndrom och akut myeloisk leukemi hos bröst- och lungcancerpatienter

I observationsstudier efter godkännandet för försäljning har myelodysplastiskt syndrom (MDS) och akut myeloisk leukemi (AML) associerats med användningen av pegfilgrastim, ett alternativt G-CSF-läkemedel, tillsammans med kemoterapi och/eller strålbehandling hos bröst- och lungcancerpatienter. Ett liknande samband mellan filgrastim och MDS/AML har inte observerats. Patienter med bröstcancer och patienter med lungcancer ska ändå övervakas för tecken och symtom på MDS/AML.

Övrig försiktighet

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

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

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

En ökad hematopoetisk aktivitet i benmärgen vid behandling med tillväxthormoner har kopplats till övergående abnorm benscanning. Detta bör beaktas vid tolkning av resultaten av bildundersökningar av skelettet.

Försiktighet hos patienter som genomgår mobilisering av perifera stamceller

Mobilisering

Det finns inga prospektivt randomiserade jämförelser av de två rekommenderade mobiliseringsmetoderna (enbart filgrastim eller i kombination med myelosuppressiv kemoterapi) i samma patientpopulation. Graden av variation mellan enskilda patienter och mellan laboratorieanalyser av CD34⁺-celler innebär att det är svårt att göra en direkt jämförelse mellan olika studier. Det är därför svårt att rekommendera en optimal metod. Valet av mobiliseringsmetod bör övervägas i relation till de övergripande målen med behandlingen för den enskilda patienten.

Tidigare exponering för cytotoxiska medel

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

Vissa cytotoxiska medel uppvisar särskild toxicitet på den hematopoetiska stamcellspoolen och kan därför påverka mobiliseringen negativt. Medel som melfalan, karmustin (BCNU) och karboplatin, administrerade under långa perioder före försök till stamcellsmobilisering, kan minska stamcellsutbytet. Administrering av melfalan, karboplatin eller BCNU tillsammans med filgrastim har däremot visats sig vara effektivt för mobilisering av stamceller. När PBPC-transplantation förutses, bör mobiliseringen av stamceller läggas in tidigt i patientens behandlingsplan. Hos dessa patienter bör särskild uppmärksamhet ägnas åt antalet mobiliserade stamceller före administrering av högdoskemoterapi. Om utbytet är otillräckligt enligt ovanstående kriterier, bör andra behandlingsalternativ som inte kräver stöd i form av stamceller övervägas.

Bestämning av stamcellsutbytet

Vid bestämning av antalet perifera stamceller som skördats hos patienter behandlade med filgrastim bör kvantifieringsmetoden ägnas särskild uppmärksamhet. Resultaten av flödescytometrianalyser av CD34⁺-celler varierar beroende på den exakta metod som används och därför måste rekommendationer om värden som är baserade på studier i andra laboratorier tolkas med försiktighet.

Statistisk analys av förhållandet mellan det antal CD34⁺-celler som återförs till patienten och hur snabbt trombocyttallet normaliseras efter högdoskemoterapi visar på ett komplext men kontinuerligt samband.

Det rekommenderade minimiutbytet på $\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺-celler/kg baseras på publicerad erfarenhet som har resulterat i adekvat hematologisk återhämtning. Ett utbyte som är högre än detta anses höra samman med snabbare återhämtning, ett lägre med långsammare återhämtning.

Försiktighet hos friska donatorer som genomgår mobilisering av perifera stamceller

Mobilisering av perifera stamceller ger inte någon direkt klinisk fördel hos friska donatorer och bör endast övervägas med tanke på allogen stamcellstransplantation.

Mobilisering av perifera stamceller bör endast övervägas hos donatorer som uppfyller kliniska och laboratoriemässiga kriterier för stamcellsdonation särskilt med hänseende på hematologiska värden och infektionssjukdom.

Säkerhet och effekt för filgrastim har inte utvärderats hos friska donatorer under 16 år eller över 60 år.

Övergående trombocytopeni (trombocyttal $< 100 \times 10^9/l$) efter filgrastimbehandling och leukaferes observerades hos 35 % av de studerade personerna. Bland dessa rapporterades två fall med trombocyttal $< 50 \times 10^9/l$ som tillskrevs leukaferesen.

Om fler än en leukaferes krävs, bör särskild uppmärksamhet ägnas åt donatorer med trombocyttal $< 100 \times 10^9/l$ före leukaferes; generellt bör aferes inte utföras vid trombocyttal $< 75 \times 10^9/l$.

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

Donatorer som behandlas med G-CSF för mobilisering av perifera stamceller bör kontrolleras tills hematologiska värden har normaliserats.

Försiktighet hos mottagare av allogena PBPC mobiliserade med filgrastim

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

Försiktighet hos patienter med SCN

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

Blodbild

Andra förändringar i blodbilden som kräver noggrann kontroll av antalet blodkroppar förekommer, bland annat anemi och övergående ökningar av myeloiska stamceller.

Övergång till leukemi eller myelodysplastiskt syndrom

Särskild försiktighet bör iakttas vid SCN-diagnoser för att skilja dem från andra hematopoetiska rubbningar, såsom aplastisk anemi, myelodysplasi och myeloisk leukemi. Fullständig blodkroppsräkning med differential- och trombocyträkning och utredning av benmärgsmorfologi och karyotyp bör utföras före behandling.

Frekvensen av myelodysplastiska syndrom (MDS) eller leukemi var låg (ca 3 %) vid kliniska prövningar på patienter med SCN som behandlats med filgrastim. Denna observation har bara gjorts hos patienter med medfödd neutropeni. MDS och leukemier är naturliga komplikationer till sjukdomen och sambandet med filgrastimbehandling är osäkert. En subgrupp om cirka 12 % av patienterna med normal cytogenetik vid baslinjen utvecklade senare abnormiteter, däribland monosomi 7, vid upprepad rutinkontroll. Det är för närvarande oklart om långtidsbehandling av patienter med SCN predisponerar dessa patienter för övergång till cytogenetiska avvikelser, MDS eller leukemi. Regelbunden morfologisk och cytogenetisk benmärgsundersökning hos patienterna rekommenderas (ungefär var 12:e månad).

Övrig försiktighet

Orsaker till övergående neutropeni, såsom virusinfektioner, bör uteslutas.

Hematuri var vanligt och proteinuri förekom hos ett litet antal patienter. Regelbunden urinanalys bör utföras för att kontrollera dessa biverkningar.

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

Försiktighet hos patienter med hiv-infektion

Blodbild

Absolut neutrofilantal (ANC) bör kontrolleras noggrant, särskilt under de första behandlingsveckorna med filgrastim. En del patienter kan svara mycket snabbt på den första dosen filgrastim med en avsevärd ökning av antalet neutrofila granulocyter. ANC bör kontrolleras dagligen under de första 2 till 3 dagarna med administrering av filgrastim. Därefter bör ANC kontrolleras minst två gånger per vecka under de första två veckorna och därefter en gång per vecka eller en gång varannan vecka vid underhållsbehandling. Vid oregelbunden dosering av 30 ME (300 mikrogram) filgrastim per dag kan stora variationer av patientens ANC förekomma över tid. För att bestämma patientens dal- eller nadir-ANC rekommenderas att ett blodprov tas för mätning av ANC omedelbart före en planerad dos av filgrastim.

Risk i samband med ökade doser av myelosuppressiva läkemedel

Behandling med enbart filgrastim förhindrar inte trombocytopeni och anemi orsakad av myelosuppressiva läkemedel. Möjligheten att få högre doser eller ett större antal av dessa läkemedel tillsammans med filgrastimbehandling innebär att patienten kan löpa ökad risk att utveckla trombocytopeni och anemi. Regelbunden kontroll av blodbilden rekommenderas (se ovan).

Infektioner och maligniteter som orsakar myelosuppression

Neutropeni kan orsakas av benmärgsinfiltrerande opportunistiska infektioner, såsom komplex av *Mycobacterium avium*, eller maligniteter, såsom lymfom. Hos patienter med känd benmärgsinfiltrerande infektion eller malignitet ska behandling av den bakomliggande orsaken övervägas som komplement till administrering av filgrastim för behandling av neutropeni. Effekterna av filgrastim på neutropeni som orsakats av benmärgsinfiltrerande infektion eller malignitet är inte helt fastställda.

Samtliga patienter

Detta läkemedel innehåller 50 mg sorbitol. Patienter med hereditär fruktosintolerans ska inte använda detta läkemedel om det inte är absolut nödvändigt.

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

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

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Den utfyllda sprutans nålskydd innehåller torrt naturgummi (ett latexderivat) som kan framkalla allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Säkerhet och effekt för filgrastim givet samma dag som myelosuppressiv cytotoxisk kemoterapi har inte fastställts definitivt. Med tanke på snabbt delande myeloiska cellers känslighet för myelosuppressiv cytotoxisk kemoterapi rekommenderas inte användning av filgrastim under perioden från 24 timmar före till 24 timmar efter kemoterapi. Preliminära resultat från ett litet antal patienter som behandlades samtidigt med filgrastim och 5-fluorouracil visar att svårighetsgraden av neutropeni kan förvärras.

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

Eftersom litium gynnar frisättningen av neutrofila granulocyter, är det troligt att litium potentierar effekten av filgrastim. Även om denna interaktion inte har undersökts formellt, finns det ingen evidens för att en sådan interaktion är skadlig.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av filgrastim till gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter. I försök på kanin har en ökad incidens av intrauterin fosterdöd observerats vid doser som är många gånger högre än vid klinisk exponering samt vid toxicitet hos modern (se avsnitt 5.3). Rapporter från litteraturen har påvisat övergång av filgrastim till placentan hos gravida kvinnor.

Filgrastim rekommenderas inte under graviditet.

Amning

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

Fertilitet

Filgrastim påverkade inte reproduktionsförmågan eller fertiliteten hos hanrättor eller honrättor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av biverkningsprofilen

De allvarligaste biverkningarna som kan förekomma under behandling med filgrastim omfattar: anafylaktisk reaktion, allvarliga pulmonella biverkningar (inkluderande interstitiell lungsjukdom och akut andnödssyndrom), kapillärläckagesyndrom, svår splenomegali/mjältruftur, övergång till myelodysplastiskt syndrom eller leukemi hos patienter med SCN, GvHD hos patienter som är mottagare av allogen benmärg eller perifera stamceller och sicklecellkris hos patienter med sicklecellsjukdom.

De vanligast rapporterade biverkningarna är pyrex, muskuloskeletal smärta, (vilket inkluderar skelettsmärta, ryggsmärta, artralgi, myalgi, smärta i extremiteter, muskuloskeletal smärta, muskuloskeletal bröstsmärta, nacksmärta) anemi, kräkningar och illamående. I kliniska prövningar med cancerpatienter var muskuloskeletal smärta lindrig eller måttlig hos 10 % och svår hos 3 % av patienter.

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

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

MedDRA organsystemklass	Biverkning			
	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)
Infektioner och infestationer		Sepsis		
		Bronkit		
		Övre luftvägsinfektion		
		Urinvägsinfektion		
Blodet och lymfsystemet	Trombocytopeni	Splenomegali ^a	Leukocytos ^a	Mjältruftur ^a

	Anemi ^e	Minskat hemoglobin ^e		Sicklecellanemi med kris
Immunsystemet			Överkänslighet Läkemedels- överkänslighet ^a Transplantat- mot- värdsjukdom ^b	Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition		Minskad aptit ^a Förhöjd halt av laktatdehydrogenas i blodet	Hyperurikemi Förhöjd halt av urinsyra i blodet	Minskad halt av glukos i blodet Pseudogikt ^a (kondrokalcinos, pyrofosfat) Vätskevolym-rubbning
Psykiska störningar		Insomni		
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk ^a	Yrsel Hypoestesi Parestesi		
Blodkärl		Hypertoni Hypotoni	Venocklusiv sjukdom ^d	Kapillär-läckage-syndrom ^a Aortit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Hemoptys Dyspné Hosta ^a Orofaryngeal smärta ^{a, e} Epistaxis	Akut andnödssyndrom ^a Andningssvikt ^a Lungödem ^a Lungblödning Interstitiell lungsjukdom ^a Lunginfiltration ^a Hypoxi	
Magtarmkanalen	Diarré ^{a, e} Kräkning ^{a, e} Illamående ^a	Oral smärta Förstoppning ^e		
Lever och gallvägar		Hepatomegali Förhöjd halt av alkaliskt fosfatas i blodet	Förhöjt aspartat-aminotransferas Förhöjt gammaglutamyl-transferas	
Hud och subkutan vävnad	Alopeçi ^a	Utslag ^a Erytem	Makulopalulöst utslag	Kutan vaskulit ^a Sweets syndrom (akut febril neutrofil dermatos)

Muskuloskeleta la systemet och bindväv	Muskuloskeletal smärta ^c	Muskelspasmer	Osteoporos	Minskad skelett- densiteten Förvärrad reumatoid artrit
Njurar och urinvägar		Dysuri Hematuri	Proteinuri	Glomerulonefrit Urinavvikelser
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället	Trötthet ^a Slemhinneinflammatio n ^a Pyrexia	Bröst-smärta ^a Smärta ^a Asteni ^a Allmän sjukdomskänsla ^e Perifert ödem ^e	Reaktion vid injektionsstället	
Skador och förgiftningar och behandlings- komplikationer		Transfusions- reaktion ^a		

^aSe avsnittet: Beskrivning av utvalda biverkningar

^bDet har förekommit rapporter om GvHD och dödsfall hos patienter efter allogen benmärgstransplantation (se avsnittet Beskrivning av utvalda biverkningar)

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

^dFall observerades efter godkännandet för försäljning hos patienter som genomgick benmärgstransplantation eller eller PBPC-mobilisering

^eBiverkningar med högre incidens hos patienter behandlade med filgrastim jämfört med placebo och associerade med komplikationer av den underliggande maligniteten eller cytotoxiska kemoterapi.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaxi, utslag, urtikaria, angioödem, dyspné och hypotoni vid initial eller fortsatt behandling har rapporterats i kliniska studier och efter godkännande för försäljning. Generellt var rapporterna vanligare efter intravenös administrering. I några fall har symptomen återkommit vid upprepade behandling, vilket tyder på ett orsakssamband. Filgrastim ska sättas ut permanent hos patienter som drabbas av en allvarlig allergisk reaktion.

Pulmonella biverkningar

I kliniska studier och efter godkännande för försäljning har pulmonella biverkningar inklusive interstitiell lungsjukdom, lungödem och lunginfiltrat i några fall rapporterats resultera i andningssvikt eller akut andnödssyndrom (ARDS) som kan leda till döden (se avsnitt 4.4).

Splenomegali och mjältruftur

Fall av splenomegali och mjältruftur har rapporterats efter administrering av filgrastim. Några fall av mjältruftur ledde till dödsfall (se avsnitt 4.4).

Kapillärläckagesyndrom

Fall av kapillärläckagesyndrom har rapporterats efter marknadsintroduktionen med användning av granulocytkolonistimulerande faktor. Dessa har i allmänhet inträffat hos patienter med framskridna maligna sjukdomar, sepsis, med flera kemoterapiläkemedel eller genomgår aferes (se sektion 4.4).

Kutan vaskulit

Kutan vaskulit har rapporterats hos patienter som behandlats med filgrastim. Mekanismen bakom förekomsten av vaskulit hos patienter som får filgrastim är okänd. Under långtidsanvändning har kutan vaskulit rapporterats hos 2 % av patienterna med SCN.

Leukocytos

Leukocytos (LPK $>50 \times 10^9/l$) observerades hos 41 % av friska donatorer och övergående trombocytopeni (trombocyttal $<100 \times 10^9/l$) efter filgrastimbehandling och leukaferes observerades hos 35 % av donatorerna (se avsnitt 4.4).

Sweets syndrom

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

Pseudogikt (kondrokalcinos pyrofosfat)

Pseudogikt (kondrokalcinos pyrofosfat) har rapporterats hos cancerpatienter behandlade med filgrastim.

GvHD

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

Pediatrik population

Data från kliniska studier på pediatrika patienter indikerar att säkerhet och effekt för filgrastim är likartad hos både vuxna och barn som får cytotoxisk kemoterapi, vilket tyder på att det inte finns några åldersrelaterade skillnader i farmakokinetiken för filgrastim. Den enda konsekvent rapporterade biverkningen var muskuloskeletal smärta, vilket inte skilde sig från erfarenheten hos den vuxna populationen.

Det finns inte tillräckligt med data för att göra någon ytterligare utvärdering av användningen av filgrastim hos pediatrika patienter.

Andra särskilda populationer

Geriatrisk användning

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

Pediatrika patienter med SCN

Fall av minskad bentäthet och osteoporos har rapporterats hos pediatrika patienter med allvarlig kronisk neutropeni som långtidsbehandlas med filgrastim.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

Effekterna av överdosering av Grastofil har inte fastställts. Utsättande av filgrastimbehandling resulterar vanligen i en 50% minskning av antalet cirkulerande neutrofila granulocyter inom 1 till 2 dagar, med återgång till normala nivåer inom 1 till 7 dagar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunstimulerande medel, hematopoetiska tillväxtfaktorer, ATC-kod: L03AA02

Grastofil tillhör gruppen "biosimilars". Ytterligare information om detta läkemedel finns på europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Farmakodynamisk effekt

Human G-CSF är ett glykoprotein som reglerar produktionen och frisättningen av funktionella neutrofila granulocyter från benmärgen. Grastofil innehåller r-metHuG-CSF (filgrastim) som ger en markant ökning av antalet neutrofila granulocyter i perifert blod inom 24 timmar, med en mindre ökning av antalet monocyter. Hos vissa patienter med svår kronisk neutropeni kan filgrastim även inducera en mindre ökning av antalet cirkulerande eosinofiler och basofiler i förhållande till baslinjen; några av dessa patienter kan uppvisa eosinofili eller basofili redan före behandling. Ökningen av antalet neutrofila granulocyter är dosberoende vid rekommenderade doser. Neutrofila granulocyter som produceras som svar på filgrastim uppvisar normal eller ökad funktion, vilket har visats genom tester på kemotaxisk och fagocytisk funktion. Vid avslutad filgrastimbehandling minskar antalet cirkulerande neutrofila granulocyter med 50 % inom 1-2 dagar och återgår till normala nivåer inom 1-7 dagar.

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

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

Hos mottagare av allogena perifera stamceller mobiliserade med filgrastim gick den hematologiska återhämtningen signifikant snabbare, vilket medförde en signifikant kortare tid för trombocyterhämtning utan behandlingsstöd jämfört med allogen benmärgstransplantation.

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

Relativ risk (95 % KI) för GvHD och behandlingsrelaterad mortalitet efter behandling med G-CSF efter benmärgstransplantation					
Publikation	Studieperiod	N	Akut GvHD av grad II-IV	Kronisk GvHD	Behandlingsrelaterad mortalitet
Metaanalys (2003)	1986-2001 ^a	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)
Internationell 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)

^aAnalysen omfattar studier med benmärgstransplantation under denna period; några studier använde GM-CSF

^bAnalysen inkluderar patienter som fick benmärgstransplantation under denna period

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

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

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

Användning av filgrastim hos patienter med hiv-infektion upprätthåller normalt neutrofilantal, vilket möjliggör planerad dosering av antivirala och/eller myelosuppressiva läkemedel. Det finns ingen evidens för att hiv-replikationen ökar hos hiv-infekterade patienter som behandlas med filgrastim.

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter subkutan administrering av rekommenderade doser upprätthölls serumkoncentrationer över 10 ng/ml i 8-16 timmar.

Distribution

Distributionsvolymen i blod är ca 150 ml/kg.

Eliminering

Clearance av filgrastim har visats följa första ordningens farmakokinetik efter både subkutan och intravenös administrering. Filgrastims halveringstid i serum i eliminationsfasen är cirka 3,5 timmar och clearance är ungefär 0,6 ml/min/kg. Kontinuerlig infusion av filgrastim över en period på upp till 28 dagar till patienter som återhämtade sig efter autolog benmärgstransplantation, visade inga tecken på läkemedelsackumulering och resulterade i jämförbara elimineringshalveringstider.

Linjäritet

Det finns ett positivt linjärt samband mellan dos och serumkoncentration av filgrastim, oavsett om det administrerats intravenöst eller subkutant.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Filgrastim studerades i allmäntoxicitetsstudier med upp till 1 års varaktighet. Resultaten visade förändringar som kunde tillskrivas de förväntade farmakologiska effekterna, däribland ökat antal leukocyter, myeloid benmärgshyperplasi, extramedullär granulopoes och förstörd mjälte. Samtliga förändringar gick tillbaka efter avslutad behandling.

Effekterna av filgrastim på fosterutveckling har studerats i råttor och kaniner. Intravenös (80 mikrogram/kg/dag) administrering av filgrastim till kaniner under organogenesperioden var toxiskt för modern och ökade antalet spontana fosterförluster och embryoförluster efter implantation, och minskade antalet levande ungar per kull samt vikten hos de nyfödda ungarna.

Baserat på data som rapporterats för en filgrastimprodukt som liknar Grastofil, observerades jämförbara resultat och dessutom ökat antal fostermissbildningar vid dosen 100 mikrogram/kg/dag. Detta är en dos som är toxisk för modern och som motsvarar en systemisk exponering som är omkring 50-90 gånger högre än den som observerats hos patienter som har behandlats med den kliniska dosen 5 mikrogram/kg/dag. Högsta dos som inte hade några embryofetala toxicitetseffekter i denna studie var 10 mikrogram/kg/dag, vilket motsvarar en systemisk exponering som är omkring 3-5 gånger högre än den som observerats hos patienter som har behandlats med den kliniska dosen.

Hos dräktiga honrättor observerades inte någon toxicitet för modern eller fostren vid doser på upp till 575 mikrogram/kg/dag. Avkomman från rättor som fick filgrastim under den perinatale perioden eller dperioden uppvisade fördröjd extern differentiering och hämmad tillväxt (≥ 20 mikrogram/kg/dag) och något lägre överlevnad (100 mikrogram/kg/dag).

Filgrastim hade ingen synbar effekt på fertiliteten hos varken honrättor eller hanrättor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Isättika
Natriumhydroxid
Sorbitol (E420)
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Utspädd filgrastim kan adsorberas till glas-och plastmaterial.

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

6.3 Hållbarhet

3 år

Den spädda lösningen för injektion/infusion har visat kemisk och fysikalisk stabilitet i 24 timmar vid 2 °C till 8 °C. Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden och förvaringsbetingelserna användarens ansvar och ska normalt inte

vara längre än 24 timmar vid 2 °C till 8 °C, såvida inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Får ej frysas.
Förvara sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Oavsiktlig engångsexponering för frystemperatur påverkar inte Grastofil's stabilitet negativt. Om exponeringen har varat i mer än 24 timmar eller om lösningen har frysts fler än en gång, ska Grastofil inte användas.

För ambulatorisk användning kan patienten ta Grastofil ur kylskåpet och förvara det i rumstemperatur (vid högst 25 °C) i en enstaka period på upp till 15 dagar. Vid slutet av denna period ska Grastofil inte sättas tillbaka i kylskåpet utan kasseras enligt gällande anvisningar.

För förvaringsanvisningar för utspädd produkt, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förfyllda sprutor av typ I-glas med permanent fastsatt kanyl av rostfritt stål i spetsen och har 1/40 tryckta markeringar för graderingar från 0,1 ml till 1 ml på skaftet. Den förfyllda sprutans nålskydd innehåller torrt naturgummi (latex, se avsnitt 4.4). En förfylld spruta innehåller 0,5 ml lösning.

Förpackningsstorlekar: Kartonger innehållande 1 eller 5 förfyllda sprutor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Vid behov kan Grastofil spädas i 5 % glukos infektions-/infusionsvätska, lösning. Spädning till en slutkoncentration lägre än 0,2 ME/ml (2 µg/ml) rekommenderas aldrig.

Lösningen ska inspekteras visuellt före användning. Endast klar lösning utan partiklar ska användas. Får ej skakas.

För patienter som behandlas med filgrastim utspädd till koncentrationer lägre än 1,5 ME (15 µg) per ml, bör humant serumalbumin (HSA) tillsättas till en slutkoncentration på 2 mg/ml. Exempel: Vid en slutlig injektionsvolym på 20 ml bör totaldoser av filgrastim som understiger 30 ME (300 µg) ges med tillsats av 0,2 ml 200 mg/ml (20 %) human serumalbuminlösning.

Grastofil innehåller inget konserveringsmedel. Med hänsyn till risken för mikrobiell kontaminering, är Grastofil förfyllda sprutor endast avsedda för engångsbruk.

Utspädd i 5 % glukos är Grastofil kompatibelt med glas och flera olika plaster, däribland PVC, polyolefin (en sampolymer av polypropen och polyeten) och polypropen.

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spanien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/877/003

EU/1/13/877/004

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18 oktober 2013

Datum för den senaste förnyelsen: 4 oktober 2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

<http://www.ema.europa.eu>.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA II

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

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

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

Intas Pharmaceuticals Limited.

Plot no: 423 P/A

Sarkhej Bavla Highway

Moraiya; Taluka: Sanand,

Ahmedabad – 382213 Gujarat, Indien

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Apotex Nederland B.V.

Archimedesweg 2

2333 CN Leiden

Nederländerna

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polen

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

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

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

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

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

• **Riskhanteringsplan**

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

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

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

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Grastofil 30 ME/0,5 ml injektions-/infusionsvätska, lösning i förfylld spruta
filgrastim

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

Varje spruta med 0,5 ml lösning innehåller 30 ME (300 mikrogram) filgrastim (600 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Isättika, natriumhydroxid, sorbitol (E420), polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektions-/infusionsvätska, lösning

1 förfylld spruta med 0,5 ml

5 förfyllda sprutor med 0,5 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Endast för engångsbruk.

Får ej skakas.

Subkutan användning och intravenös användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

En spädd lösning med Grastofil för injektion/infusion ska användas inom 24 timmar vid förvaring vid 2 °C till 8 °C.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.
Förvara sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spanien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/877/001 1 förfylld spruta med
EU/1/13/877/002 5 förfyllda sprutor med

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

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

Grastofil 30 ME/0,5 ml

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD
--

PC
SN
NN

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

FÖRFYLLED SPRUTA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Grastofil 30 ME/0,5 ml injektions-/infusionsvätska, lösning i förfylld spruta
filgrastim
s.c./i.v.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,5 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Grastofil 48 ME/0,5 ml injektions-/infusionsvätska, lösning i förfylld spruta
filgrastim

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

Varje spruta med 0,5 ml lösning innehåller 48 ME (480 mikrogram) filgrastim (960 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Isättika, natriumhydroxid, sorbitol (E420), polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektions-/infusionsvätska, lösning

1 förfylld spruta med 0,5 ml

5 förfyllda sprutor med 0,5 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Endast för engångsbruk.

Får ej skakas.

Subkutan användning och intravenös användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

En spädd lösning med Grastofil för injektion/infusion ska användas inom 24 timmar vid förvaring vid 2 °C till 8 °C.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.
Förvara sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spanien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/877/003 1 förfylld spruta med
EU/1/13/877/004 5 förfyllda sprutor med

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

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

Grastofil 48 ME/0,5 ml

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

PC
SN
NN

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

FÖRFYLLED SPRUTA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Grastofil 48 ME/0,5 ml injektions-/infusionsvätska, lösning i förfylld spruta
filgrastim
s.c./i.v.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,5 ml

6. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Grastofil 30 ME/0,5 ml injektions-/infusionsvätska, lösning i förfylld spruta filgrastim

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

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

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad Grastofil är och vad det används för

Grastofil innehåller den aktiva substansen filgrastim. Grastofil är en tillväxtfaktor för vita blodkroppar (granulocyt-kolonistimulerande faktor) och tillhör en grupp läkemedel som kallas cytokiner. Tillväxtfaktorer är proteiner som produceras naturligt i kroppen men de kan även tillverkas med hjälp av bioteknik för att användas som läkemedel. Grastofil verkar genom att uppmuntra benmärgen att producera fler vita blodkroppar.

Ett minskat antal vita blodkroppar (neutropeni) kan uppstå av flera skäl och det gör att kroppen blir sämre på att bekämpa infektion. Filgrastim stimulerar benmärgen till att snabbt producera nya vita blodkroppar.

Grastofil kan användas:

- för att öka antalet vita blodkroppar efter behandling med kemoterapi för att hjälpa till att förhindra infektioner
- för att öka antalet vita blodkroppar efter en benmärgstransplantation för att hjälpa till att förhindra infektioner
- för att öka antalet vita blodkroppar om du lider av allvarlig kronisk neutropeni för att hjälpa till att förhindra infektioner
- till patienter med framskriden hiv-infektion för att hjälpa till att minska risken för infektioner
- före kemoterapi i höga doser för att få benmärgen att producera fler stamceller, som kan samlas in och ges tillbaka till kroppen efter behandlingen. Dessa kan tas från den kemoterapibehandlade patienten eller från en donator. Sedan går stamcellerna tillbaka in i benmärgen och producerar blodkroppar.

2. Vad du behöver veta innan du använder Grastofil

Använd inte Grastofil

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

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Grastofil.

Före behandlingen måste du tala om för läkaren **om du har**:

- osteoporos (benskörhet)
- sicklecellanemi eftersom filgrastim kan orsaka sicklecellkris.

Tala omedelbart om för läkaren om du under behandlingen med Grastofil om du:

- drabbas av plötsliga tecken på allergi, som utslag, klåda eller nässelutslag, svullnader i ansiktet, läpparna, tungan eller andra kroppsdelar, andnöd, väsljud eller andningssvårigheter, eftersom dessa kan vara tecken på en allvarlig allergi (överkänslighet)
- drabbas av svullnad i ansiktet eller fotlederna, blod i urinen eller brunfärgad urin eller om du tycker att du urinerar mindre än vanligt (glomerulonefrit)
- får ont i övre vänstra delen av magen (buken), smärta under revbenen på vänster sida eller vid skulderbladets spets (detta kan vara symtom på förstörd mjälte [splenomegali] eller möjligen brusten mjälte)
- upptäcker ovanliga blödningar eller blåmärken (dessa kan vara symtom på minskat antal blodplättar [trombocytopeni], vilket minskar blodets förmåga att levra sig)
- har symtom på inflammation i aorta (det stora blodkärl som transporterar blod från hjärtat och ut i kroppen), detta har rapporterats med frekvensen "sällsynt" hos cancerpatienter och friska donatorer. Symtomen kan innefatta feber, buksmärta, sjukdomskänsla, ryggsmärta och ökade inflammatoriska markörer. Tala om för din läkare om du upplever dessa symtom.

Otillfredsställande behandlingssvar på filgrastim

Om du svarar sämre eller slutar att svara på filgrastimbehandlingen kommer läkaren att undersöka vad som orsakar detta. Han eller hon kommer bland annat att kontrollera om du har utvecklat antikroppar som neutraliserar filgrastims aktivitet.

Läkaren kan vilja att du kommer på täta kontroller, se avsnitt 4 i bipacksedeln.

Om du har allvarlig kronisk neutropeni kan du löpa risk att utveckla blodcancer (leukemi, myelodysplastiskt syndrom [MDS]). Tala med läkare om risken att utveckla blodcancer och vilka tester som ska utföras. Om du utvecklar eller löper hög risk att utveckla blodcancer ska du inte använda Grastofil, om inte läkaren säger att du ska göra det.

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

Var särskilt försiktig med andra läkemedel som stimulerar vita blodkroppar

Grastofil tillhör en grupp läkemedel som stimulerar produktionen av vita blodkroppar. Sjukvårdspersonalen bör alltid anteckna exakt vilket läkemedel du använder.

Andra läkemedel och Grastofil

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

Graviditet och amning

Grastofil har inte testats på gravida eller ammande kvinnor.

Grastofil rekommenderas inte under graviditet.

Det är viktigt att du talar om för läkaren om du:

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

Om du blir gravid under behandling med Grastofil ska du meddela läkare.

Om inte läkaren säger något annat måste du sluta amma om du använder Grastofil.

Körförmåga och användning av maskiner

Grastofil kan ha en mindre effekt på förmågan att köra bil och använda maskiner. Detta läkemedel kan orsaka yrsel. Du bör vänta och se hur du mår efter att du har tagit Grastofil innan du kör bil eller använder maskiner.

Grastofil innehåller sorbitol

Grastofil innehåller 50 mg sorbitol per milliliter.

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

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

Grastofil innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Grastofil förfylld spruta innehåller latex

Nålskyddet på den förfyllda sprutan innehåller torrt naturgummi (latex) som kan orsaka en allergisk reaktion.

3. Hur du använder Grastofil

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

Hur får jag Grastofil och hur mycket ska jag ta?

Grastofil ges oftast som en daglig injektion i vävnaden precis under huden (en så kallad subkutan injektion). Det kan också ges som en daglig, långsam injektion i en ven (en så kallad intravenös infusion). Hur stor dos du får beror på din sjukdom och din vikt. Läkaren berättar hur mycket Grastofil du ska ta.

Patienter som genomgår benmärgstransplantation efter kemoterapi:

I normala fall får du den första dosen Grastofil när det har gått minst 24 timmar efter kemoterapibehandlingen och minst 24 timmar efter att du fått ditt benmärgstransplantat.

Du, eller personer som sköter om dig, kan få undervisning i hur man ger subkutana injektioner så att du kan fortsätta din behandling hemma. Du bör dock inte pröva detta själv om du inte fått tillräckligt med undervisning först av din vårdgivare.

Hur länge måste jag ta Grastofil?

Du måste ta Grastofil tills antalet vita blodkroppar är normalt. Regelbundna blodtester görs för att kontrollera antalet vita blodkroppar i din kropp. Läkaren talar om för dig hur länge du måste ta Grastofil.

Användning för barn

Grastofil används för att behandla barn som får kemoterapi eller som har ett allvarligt nedsatt antal vita blodkroppar (neutropeni). Doseringen till barn som får kemoterapi är densamma som för vuxna.

Instruktion för injicering med Grastofil

Detta avsnitt innehåller information om hur du ger dig själv en injektion med Grastofil.

Viktigt: Försök inte att ge dig själv en injektion om du inte har fått utbildning av din läkare eller sjuksköterska.

Grastofil injiceras i vävnaden precis under huden. Detta kallas för en subkutan injektion.

Utrustning som du behöver

För att ge dig själv en subkutan injektion behöver du:

- en ny förfylld spruta med Grastofil, och
- spritservetter eller liknande.

Vad ska jag göra innan jag ger mig själv en subkutan injektion med Grastofil?

1. Ta ut sprutan ur kylskåpet. Låt sprutan ligga i rumstemperatur (15 °C till 25 °C) i cirka 30 minuter eller håll den förfyllda sprutan försiktigt i handen under några minuter. Detta gör injektionen behagligare. Värm inte Grastofil på något annat sätt (t.ex. värm inte i en mikrovågsugn eller i varmt vatten).
2. Skaka inte den förfyllda sprutan.
3. Ta inte bort nålskyddet förrän du är klar att injicera.
4. Tvätta händerna noggrant.
5. Hitta en bekväm, väl upplyst, ren yta och lägg all utrustning du behöver inom räckhåll.

Hur förbereder jag min Grastofilinjektion?

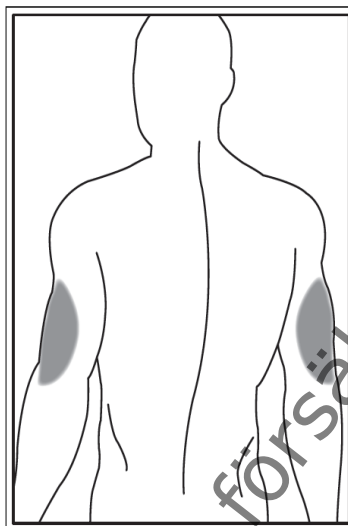
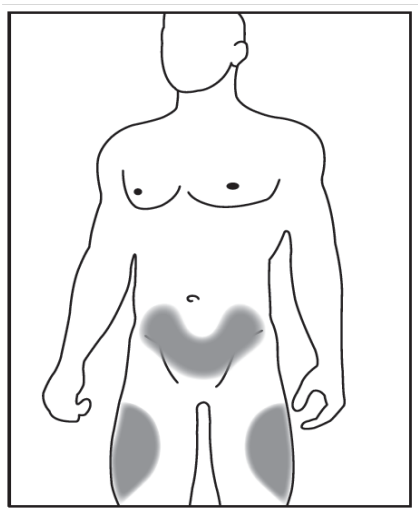
Innan du injicerar Grastofil du måste göra följande:

1. För att undvika att böja nålen ska du försiktigt dra av skyddet från nålen utan att vrida.
2. Rör inte nålen och tryck inte på kolven.
3. Du kanske lägger märke till en liten luftbubbla i den förfyllda sprutan. Du behöver inte avlägsna luftbubblan innan du injicerar. Det är ofarligt att injicera lösningen med luftbubblan kvar.
4. Grastofil spruta har en skala på cylinderbehållaren. Håll sprutan med kanylen uppåt. Tryck in kolven långsamt till den siffra (anges i ml) som motsvarar den dos Grastofil som din läkare har ordinerat.
5. Du kan nu använda den förfyllda sprutan.

Var ska jag ta injektionen?

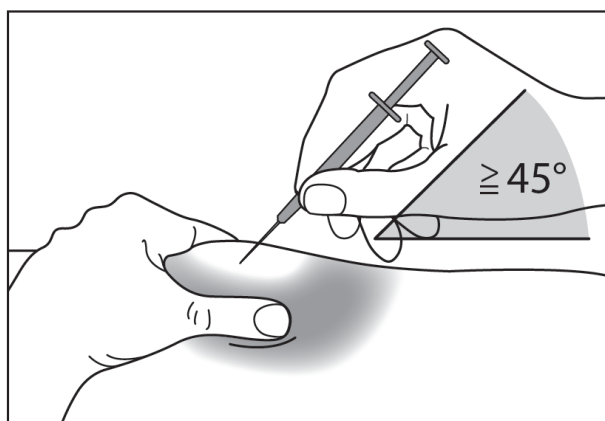
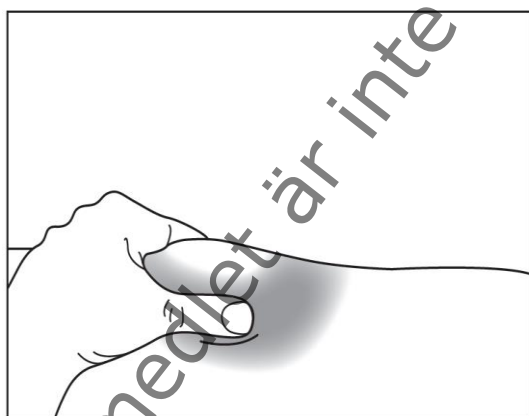
De bästa ställena att injicera på är övre delen av låren och magen. Om någon annan ger dig injektionen, kan han eller hon också använda baksidan av armarna.

Du kan byta injektionsställe om du märker att området är rött eller ömt.



Hur ger jag mig själv injektionen?

1. Desinficera huden med en spritservett och nyp (utan klämma) ihop huden mellan tummen och pekfingret.
2. Stick in nålen helt genom huden så som visats av din sjuksköterska eller läkare.
3. Dra upp kolven lite för att kontrollera att ett blodkärl inte har punkterats. Om du ser blod i sprutan, dra ut nålen och stick in den på ett annat ställe.
4. Tryck ner kolven med ett långsamt, konstant tryck, utan att släppa greppet om huden, tills sprutan är tom.
5. Dra ut nålen och släpp taget om huden. Sätt inte tillbaka skyddet på använda nålar, eftersom du kan råka sticka dig själv.
6. Om du märker en blodfläck du kan försiktigt badda bort den med en bomullstuss eller hushållspapper. Gnugga inte på injektionsstället. Vid behov kan du täcka injektionsstället med ett plåster.
7. Varje spruta ska endast användas till en injektion. Använd inte Grastofil som kan finnas kvar i sprutan.



Kom ihåg: om du har några problem ska du inte tveka att be läkaren eller sjuksköterskan om hjälp och råd.

Om du använt för stor mängd av Grastofil

Öka inte dosen som läkaren har gett dig. Om du tror att du har injicerat för stor mängd, kontakta din läkare så snart som möjligt.

Om du har glömt att använda Grastofil

Om du har missat en injektion eller injicerat för lite, kontakta läkaren snarast möjligt.

Ta inte en dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

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

4. Eventuella biverkningar

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

Tala omedelbart med läkaren under behandling om:

- du får en allergisk reaktion med svaghet, blodtrycksfall, andningssvårigheter, svullnad i ansiktet (anafylaxi), hudutslag, kliande utslag (urtikaria), svullnad i ansiktet, läpparna, munnen, tungan eller halsen (angioödem) och andnöd (dyspné).
- du får hosta, feber och andningssvårigheter (dyspné) eftersom det kan vara tecken på akut andnödssyndrom (ARDS).
- du får njurskador (glomerulonefrit). Njurskador har observerats hos patienter som får filgrastim. Kontakta läkare omedelbart om du drabbas av svullnad i ansiktet eller fotlederna, blod i urinen eller brunfärgad urin eller om du tycker att du urinerar mindre än vanligt.
- du har någon av följande eller en kombination av följande biverkningar:
 - svullnad eller påsar, vilket kan associeras med mindre frekvent passerande vatten, andningssvårigheter, svullen buk och känsla av fullkomlighet, och en allmän känsla av trötthet.

Dessa symtom uppträder vanligen på ett snabbt sätt. Dessa kan vara symptomen på en sjukdom kallad "kapillärläckagesyndrom" som får blod att läcka från de små blodkärlen i kroppen och behöver akut läkarvård.

- du har en kombination av något av följande symtom:
 - feber eller frossa, eller känner dig mycket kall, hög hjärtfrekvens, förvirring eller desorientering, andnöd, mycket stark smärta eller obehag och klabbig eller svettig hud. Detta kan vara symtom på ett tillstånd som kallas "sepsis" (eller "blodförgiftning"), en allvarlig infektion med ett inflammatoriskt svar i hela kroppen som kan vara livshotande och som kräver akut läkarvård.
- du får smärta i vänstra övre delen av magen (buken), smärta under vänster revbensbåge eller vid skulderbladets spets, eftersom det kan vara ett problem med mjälten (förstorad mjälte[splenomegali] eller brusten mjälte).
- du behandlas för svår kronisk neutropeni och har blod i urinen (hematuri). Läkaren kan testa urinen regelbundet om du får denna biverkning eller om protein påvisas i urinen (proteinuri).

En vanlig biverkning vid användning av Grastofil är smärta i muskler eller skelett (muskuloskeletal smärta), som kan lindras med vanliga smärtstillande läkemedel (analgetika). Hos patienter som genomgår stamcells- eller benmärgstransplantation kan transplantat-mot-värdsjukdom (GvHD) förekomma – detta är en reaktion hos donatorcellerna mot patienten som mottar transplantatet; tecken och symtom är utslag på handflatorna eller fotsulorna och sår i munnen, tarmen, levern, huden eller ögonen, lungorna, vagina och leder.

Hos friska stamcellsdonatorer kan ett ökat antal vita blodkroppar (leukocyter) och ett minskat antal trombocyter ses. Detta försämrar blodets förmåga att koagulera (trombocytopeni) vilket din läkare kommer att kontrollera.

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- minskning av trombocyter vilket försämrar blodets förmåga att koagulera (trombocytopeni)

- litet antal röda blodkroppar (anemi)
- huvudvärk
- diarré
- kräkningar
- illamående
- onormalt håravfall eller hårförtunning (alopeci)
- trötthet (utmattning)
- ömhet och svullnad i slemhinnan i matsmältningskanalen som går från munnen till anus (slemhinneinflammation)
- feber (pyrexia)

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- inflammation i lungorna (bronkit)
- övre luftvägsinfektion
- urinvägsinfektion
- minskad aptit
- sömnlöshet (insomni)
- yrsel
- minskad känselörnimmelse, särskilt i huden (hypoestesi)
- stickningar eller domningar i händer eller fötter (parestesi)
- lågt blodtryck (hypotoni)
- högt blodtryck (hypertoni)
- hosta
- blodig upphostning (hemoptys)
- smärta i munnen och halsen (orofaryngeal smärta)
- näsblod (epistaxis)
- förstoppning
- oral smärta
- förstörd lever (hepatomegali)
- utslag
- rodnad i huden (erytem)
- muskelspasmer
- smärta vid urinerings (dysuri)
- bröstsmärta
- smärta
- allmän svaghetskänsla (asteni)
- allmän sjukdomskänsla
- svullnad i händer och fötter (perifert ödem)
- ökning av vissa enzymer i blodet
- förändringar i blodets kemiska sammansättning
- transfusionsreaktion

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

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

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

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):

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

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur Grastofil ska förvaras

Förvaras detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på ytterkartongen och på den förfyllda sprutan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C). Får ej frysas.

Förvara den förfyllda sprutan i kartongen. Ljuskänsligt.

Grastofil kan tas ur kylskåpet och lämnas i rumstemperatur (vid högst 25 °C) i en enstaka period på upp till 15 dagar som slutar inom det märkta utgångsdatumet. När Grastofil har förvarats i rumstemperatur ska det inte sättas tillbaka i kylskåpet igen. Alla sprutor med Grastofil som förvarats utanför kylskåpet i mer än 15 dagar ska inte användas utan kasseras enligt gällande anvisningar.

Använd inte Grastofil om du märker att den är grumlig, missfärgad eller om det finns partiklar i den.

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är filgrastim. Varje ml lösning innehåller 60 miljoner enheter (ME) (motsvarande 600 mikrogram [µg]) filgrastim. Varje förfylld spruta innehåller 30 ME (300 µg) filgrastim i 0,5 ml lösning.

- Övriga innehållsämnen är isättika, natriumhydroxid, sorbitol (E420), polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor. Se avsnitt 2 ”Vad du behöver veta innan du använder Grastofil”.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Grastofil är en klar, färglös injektions-/infusionsvätska, lösning. Det tillhandahålls i en förfylld spruta markerat med 1/40 tryckta markeringar från 0,1 ml till 1 ml på skaftet, med injektionsnål. En förfylld spruta innehåller 0,5 ml lösning.

Grastofil finns i förpackningar som innehåller 1 eller 5 förfyllda sprutor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spanien

Tillverkare

Apotex Nederland B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Nederländerna

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polen

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / MT
/ NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK / UK(NI)

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Rafarm AEBE
Κορίνθου 12, Ν. Φυλίκό, 15451, Αθήνα
Τηλ: +30/2106776550

Denna bipacksedel ändrades senast: MM/ÅÅÅÅ

Övriga informationskällor

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

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

För att förbättra spårbarheten av biologiska läkemedel ska produktnamnet och satsnumret på den administrerade produkten dokumenteras tydligt.

Vid behov kan Grastofil spädas i 5 % glukos. Spädning till en slutkoncentration lägre än 0,2 ME (2 mikrogram) per ml rekommenderas aldrig.

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

För patienter som behandlas med filgrastim utspädd till koncentrationer lägre än 1,5 ME (15 mikrogram) per ml, bör humant serumalbumin (HSA) tillsättas till en slutkoncentration på 2 mg/ml. Exempel: Vid en slutlig injektionsvolym på 20 ml, bör totaldoser av filgrastim som understiger 30 ME (300 mikrogram) ges med tillsatts av 0,2 ml 200 mg/ml (20 %) human serumalbuminlösning. Utspädd i 5 % glukos, är Grastofil kompatibel med glas och flera olika plaster, däribland PVC, polyolefin (sampolymer av polypropen och polyeten) och polypropen.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Grastofil 48 ME/0,5 ml injektions-/ infusionsvätska, lösning i förfylld spruta filgrastim

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

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

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad Grastofil är och vad det används för

Grastofil innehåller den aktiva substansen filgrastim. Grastofil är en tillväxtfaktor för vita blodkroppar (granulocyt-kolonistimulerande faktor) och tillhör en grupp läkemedel som kallas cytokiner. Tillväxtfaktorer är proteiner som produceras naturligt i kroppen men de kan även tillverkas med hjälp av bioteknik för att användas som läkemedel. Grastofil verkar genom att uppmuntra benmärgen att producera fler vita blodkroppar.

Ett minskat antal vita blodkroppar (neutropeni) kan uppstå av flera skäl och det gör att kroppen blir sämre på att bekämpa infektion. Filgrastim stimulerar benmärgen till att snabbt producera nya vita blodkroppar.

Grastofil kan användas:

- för att öka antalet vita blodkroppar efter behandling med kemoterapi för att hjälpa till att förhindra infektioner
- för att öka antalet vita blodkroppar efter en benmärgstransplantation för att hjälpa till att förhindra infektioner
- för att öka antalet vita blodkroppar om du lider av allvarlig kronisk neutropeni för att hjälpa till att förhindra infektioner
- till patienter med framskriden hiv-infektion för att hjälpa till att minska risken för infektioner
- före kemoterapi i höga doser för att få benmärgen att producera fler stamceller, som kan samlas in och ges tillbaka till kroppen efter behandlingen. Dessa kan tas från den kemoterapibehandlade patienten eller från en donator. Sedan går stamcellerna tillbaka in i benmärgen och producerar blodkroppar.

2. Vad du behöver veta innan du använder Grastofil

Använd inte Grastofil

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

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Grastofil.

Före behandlingen måste du tala om för läkaren **om du har**:

- osteoporos (benskörhet)
- sicklecellanemi eftersom filgrastim kan orsaka sicklecellkris.

Tala omedelbart om för läkaren om du under behandlingen med Grastofil:

- drabbas av plötsliga tecken på allergi, som utslag, klåda eller nässelutslag, svullnader i ansiktet, läpparna, tungan eller andra kroppsdelar, andnöd, väsljud eller andningssvårigheter, eftersom dessa kan vara tecken på en allvarlig allergi (överkänslighet)
- drabbas av svullnad i ansiktet eller fotlederna, blod i urinen eller brunfärgad urin eller om du tycker att du urinerar mindre än vanligt (glomerulonefrit)
- får ont i övre vänstra delen av magen (buken), smärta under revbenen på vänster sida eller vid skulderbladets spets (detta kan vara symtom på förstörd mjälte [splenomegali] eller möjligen brusten mjälte)
- upptäcker ovanliga blödningar eller blåmärken (dessa kan vara symtom på minskat antal blodplättar [trombocytopeni], vilket minskar blodets förmåga att levra sig)
- har symtom på inflammation i aorta (det stora blodkärl som transporterar blod från hjärtat och ut i kroppen), detta har rapporterats med frekvensen "sällsynt" hos cancerpatienter och friska donatorer. Symtomen kan innefatta feber, buksmärta, sjukdomskänsla, ryggsmärta och ökade inflammatoriska markörer. Tala om för din läkare om du upplever dessa symtom.

Otillfredsställande behandlingssvar på filgrastim

Om du svarar sämre eller slutar att svara på filgrastimbehandlingen kommer läkaren att undersöka vad som orsakar detta. Han eller hon kommer bland annat att kontrollera om du har utvecklat antikroppar som neutraliserar filgrastims aktivitet.

Läkaren kan vilja att du kommer på täta kontroller, se avsnitt 4 i bipacksedeln.

Om du har allvarlig kronisk neutropeni kan du löpa risk att utveckla blodcancer (leukemi, myelodysplastiskt syndrom [MDS]). Tala med läkare om risken att utveckla blodcancer och vilka tester som ska utföras. Om du utvecklar eller löper hög risk att utveckla blodcancer ska du inte använda Grastofil, om inte läkaren säger att du ska göra det.

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

Var särskilt försiktig med andra läkemedel som stimulerar vita blodkroppar

Grastofil tillhör en grupp läkemedel som stimulerar produktionen av vita blodkroppar. Sjukvårdspersonalen bör alltid anteckna exakt vilket läkemedel du använder.

Andra läkemedel och Grastofil

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

Graviditet och amning

Grastofil har inte testats på gravida eller ammande kvinnor.

Grastofil rekommenderas inte under graviditet.

Det är viktigt att du talar om för läkaren om du:

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

Om du blir gravid under behandling med Grastofil ska du meddela läkare.

Om inte läkaren säger något annat måste du sluta amma om du använder Grastofil.

Körförmåga och användning av maskiner

Grastofil kan ha en mindre effekt på förmågan att köra bil och använda maskiner. Detta läkemedel kan orsaka yrsel. Du bör vänta och se hur du mår efter att du har tagit Grastofil innan du kör bil eller använder maskiner.

Grastofil innehåller sorbitol

Grastofil innehåller 50 mg sorbitol per milliliter.

Sorbitol är en källa till fruktos. Om du eller ditt barn har fruktosintolerans, en sällsynt genetisk sjukdom, får ni inte ges detta läkemedel. Patienter med fruktosintolerans kan inte bryta ner fruktos vilket kan orsaka allvarliga biverkningar.

Du måste tala om för läkaren innan du får detta läkemedel om du eller ditt barn har fruktosintolerans eller om ditt barn inte längre kan äta söt mat eller dryck på grund av att de mår illa, kräks eller får obehagliga biverkningar såsom svullen mage, magkramper eller diarré.

Grastofil innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Grastofil förfylld spruta innehåller latex

Nålskyddet på den förfyllda sprutan innehåller torrt naturgummi (latex) som kan orsaka en allergisk reaktion.

3. Hur du använder Grastofil

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

Hur får jag Grastofil och hur mycket ska jag ta?

Grastofil ges oftast som en daglig injektion i vävnaden precis under huden (en så kallad subkutan injektion). Det kan också ges som en daglig, långsam injektion i en ven (en så kallad intravenös infusion). Hur stor dos du får beror på din sjukdom och din vikt. Läkaren berättar hur mycket Grastofil du ska ta.

Patienter som genomgår benmärgstransplantation efter kemoterapi:

I normala fall får du den första dosen Grastofil när det har gått minst 24 timmar efter kemoterapibehandlingen och minst 24 timmar efter att du fått ditt benmärgstransplantat.

Du, eller personer som sköter om dig, kan få undervisning i hur man ger subkutana injektioner så att du kan fortsätta din behandling hemma. Du bör dock inte pröva detta själv om du inte fått tillräckligt med undervisning först av din vårdgivare.

Hur länge måste jag ta Grastofil?

Du måste ta Grastofil tills antalet vita blodkroppar är normalt. Regelbundna blodtester görs för att kontrollera antalet vita blodkroppar i din kropp. Läkaren talar om för dig hur länge du måste ta Grastofil.

Användning för barn

Grastofil används för att behandla barn som får kemoterapi eller som har ett allvarligt nedsatt antal vita blodkroppar (neutropeni). Doseringen till barn som får kemoterapi är densamma som för vuxna.

Instruktion för injicering med Grastofil

Detta avsnitt innehåller information om hur du ger dig själv en injektion med Grastofil.

Viktigt: Försök inte att ge dig själv en injektion om du inte har fått utbildning av din läkare eller sjuksköterska.

Grastofil injiceras i vävnaden precis under huden. Detta kallas för en subkutan injektion.

Utrustning som du behöver

För att ge dig själv en subkutan injektion behöver du:

- en ny förfylld spruta med Grastofil, och
- spritservetter eller liknande.

Vad ska jag göra innan jag ger mig själv en subkutan injektion med Grastofil?

1. Ta ut sprutan ur kylskåpet. Låt sprutan ligga i rumstemperatur (15 °C till 25 °C) i cirka 30 minuter eller håll den förfyllda sprutan försiktigt i handen under några minuter. Detta gör injektionen behagligare. Värm inte Grastofil på något annat sätt (t.ex. värm inte i en mikrovågsugn eller i varmt vatten).
2. Skaka inte den förfyllda sprutan.
3. Ta inte bort nålskyddet förrän du är klar att injicera.
4. Tvätta händerna noggrant.
5. Hitta en bekväm, väl upplyst, ren yta och lägg all utrustning du behöver inom räckhåll.

Hur förbereder jag min Grastofil injektion?

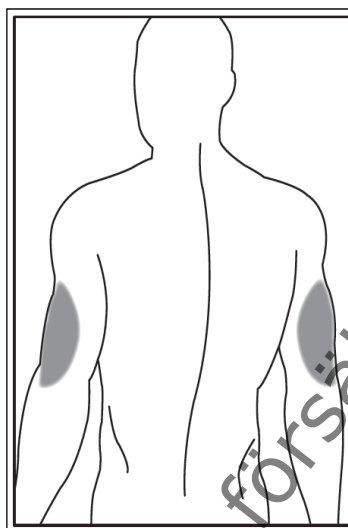
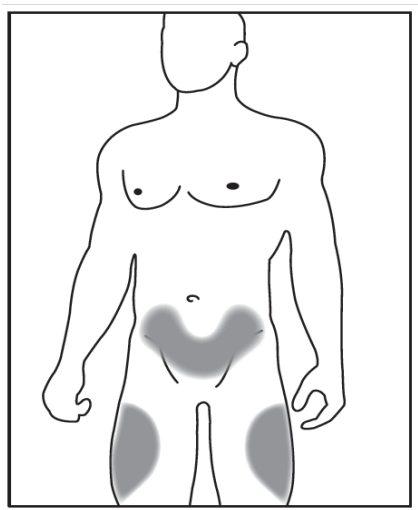
Innan du injicerar Grastofil du måste göra följande:

1. För att undvika att böja nålen ska du försiktigt dra av skyddet från nålen utan att vrida.
2. Rör inte nålen och tryck inte på kolven.
3. Du kanske lägger märke till en liten luftbubbla i den förfyllda sprutan. Du behöver inte avlägsna luftbubblan innan du injicerar. Det är ofarligt att injicera lösningen med luftbubblan kvar.
4. Grastofil spruta har en skala på cylinderbehållaren. Håll sprutan med kanylen uppåt. Tryck in kolven långsamt till den siffran (anges i ml) som motsvarar den dos Grastofil som din läkare har ordinerat.
5. Du kan nu använda den förfyllda sprutan.

Var ska jag ta injektionen?

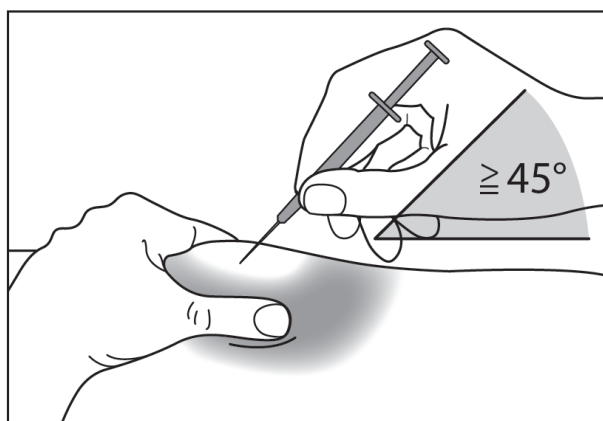
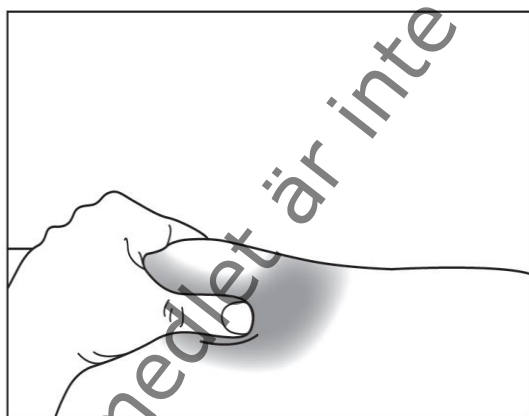
De bästa ställena att injicera på är övre delen av låren och magen. Om någon annan ger dig injektionen, kan han eller hon också använda baksidan av armarna.

Du kan byta injektionsställe om du märker att området är rött eller ömt.



Hur ger jag mig själv injektionen?

1. Desinficera huden med en spritservett och nyp (utan klämma) ihop huden mellan tummen och pekfingret.
2. Stick in nålen helt genom huden så som visats av din sjuksköterska eller läkare.
3. Dra upp kolven lite för att kontrollera att ett blodkärl inte har punkterats. Om du ser blod i sprutan, dra ut nålen och sticker in den på ett annat ställe.
4. Tryck ner kolven med ett långsamt, konstant tryck, utan att släppa greppet om huden tills sprutan är tom.
5. Dra ut nålen och släpp taget om huden. Sätt inte tillbaka skyddet på använda nålar, eftersom du kan råka sticka dig själv.
6. Om du märker en blodfläck du kan försiktigt badda bort det med en bomullstuss eller hushållspapper. Gnugga inte på injektionsstället. Vid behov kan du täcka injektionsstället med ett plåster.
7. Varje spruta ska endast användas till en injektion. Använd inte Grastofil som kan finnas kvar i sprutan.



Kom ihåg: om du har några problem ska du inte tveka att be läkaren eller sjuksköterskan om hjälp och råd.

Om du använt för stor mängd av Grastofil

Öka inte dosen som läkaren har gett dig. Om du tror att du har injicerat för stor mängd, kontakta din läkare så snart som möjligt.

Om du har glömt att använda Grastofil

Om du har missat en injektion eller injicerat för lite, kontakta läkaren snarast möjligt.

Ta inte en dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

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

4. Eventuella biverkningar

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

Tala omedelbart med läkaren under behandling om:

- du får en allergisk reaktion med svaghet, blodtrycksfall, andningssvårigheter, svullnad i ansiktet (anafylaxi), hudutslag, kliande utslag (urtikaria), svullnad i ansiktet, läpparna, munnen, tungan eller halsen (angioödem) och andnöd (dyspné).
- du får hosta, feber och andningssvårigheter (dyspné) eftersom det kan vara tecken på akut andnödssyndrom (ARDS).
- du får njurskador (glomerulonefrit). Njurskador har observerats hos patienter som får filgrastim. Kontakta läkare omedelbart om du drabbas av svullnad i ansiktet eller fotlederna, blod i urinen eller brunfärgad urin eller om du tycker att du urinerar mindre än vanligt
- du har någon av följande eller en kombination av följande biverkningar:
 - svullnad eller påsar, vilket kan associeras med mindre frekvent passerande vatten, andningssvårigheter, svullen buk och känsla av fullkomlighet, och en allmän känsla av trötthet.

Dessa symtom uppträder vanligen på ett snabbt sätt. Dessa kan vara symptom på en sjukdom kallad "kapillär-läckagesyndrom" som får blod att läcka från de små blodkärlen i kroppen och behöver akut läkarvård.

- du har en kombination av något av följande symtom:
 - feber eller frossa, eller känner dig mycket kall, hög hjärtfrekvens, förvirring eller desorientering, andnöd, mycket stark smärta eller obehag och klibbig eller svettig hud. Detta kan vara symptom på ett tillstånd som kallas "sepsis" (eller "blodförgiftning"), en allvarlig infektion med ett inflammatoriskt svar i hela kroppen som kan vara livshotande och som kräver akut läkarvård.
- du får smärta i vänstra övre delen av magen (buken), smärta under vänster revbensbåge eller vid skulderbladets spets, eftersom det kan vara ett problem med mjälten (förstorad mjälte[splenomegali] eller brusten mjälte).
- du behandlas för svår kronisk neutropeni och har blod i urinen (hematuri). Läkaren kan testa urinen regelbundet om du får denna biverkning eller om protein påvisas i urinen (proteinuri).

En vanlig biverkning vid användning av Grastofil är smärta i muskler eller skelett (muskuloskeletal smärta), som kan lindras med vanliga smärtstillande läkemedel (analgetika). Hos patienter som genomgår stamcells- eller benmärgstransplantation kan transplantat-mot-värdsjukdom (GvHD) förekomma – detta är en reaktion hos donatorcellerna mot patienten som mottar transplantatet; tecken och symptom är utslag på handflatorna eller fotsulorna och sår i munnen, tarmen, levern, huden eller ögonen, lungorna, vagina och leder.

Hos friska stamcellsdonatorer kan ett ökat antal vita blodkroppar (leukocyter) och ett minskat antal trombocyter ses. Detta försämrar blodets förmåga att koagulera (trombocytopeni) vilket din läkare kommer att kontrollera.

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- minskning av trombocyter vilket försämrar blodets förmåga att koagulera (trombocytopeni)
- litet antal röda blodkroppar (anemi)
- huvudvärk
- diarré

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

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- inflammation i lungorna (bronkit)
- övre luftvägsinfektion
- urinvägsinfektion
- minskad aptit
- sömnlöshet (insomni)
- yrsel
- minskad känselörnimmelse, särskilt i huden (hypoestesi)
- stickningar eller domningar i händer eller fötter (parestesi)
- lågt blodtryck (hypotoni)
- högt blodtryck (hypertoni)
- hosta
- blodig upphostning (hemoptys)
- smärta i munnen och halsen (orofaryngeal smärta)
- näsblod (epistaxis)
- förstoppning
- oral smärta
- förstörd lever (hepatomegali)
- utslag
- rodnad i huden (erytem)
- muskelspasmer
- smärta vid urinerings (dysuri)
- bröstsmärta
- smärta
- allmän svaghetskänsla (asteni)
- allmän sjukdomskänsla
- svullnad i händer och fötter (perifert ödem)
- ökning av vissa enzymer i blodet
- förändringar i blodets kemiska sammansättning
- transfusionsreaktion

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- ökning av vita blodkroppar (leukocytos)
- allergisk reaktion (överkänslighet)
- avstötning av transplanterad benmärg (transplantat-mot-värdsjukdom)
- höga nivåer urinsyra i blodet vilket kan orsaka gikt (hyperurikemi) (förhöjt blodurea)
- leverskada på grund av blockering av de små venerna i levern (venocklusiv sjukdom)
- lungor som inte fungerar som de ska vilket leder till andfåddhet (andningssvikt)
- svullnad och/eller vätska i lungorna (lungödem)
- lunginflammation (interstitiell lungsjukdom)
- avvikelser på lungröntgen (lunginfiltration)
- blödning från lungan (lungblödning)
- minskat syreupptag i lungan (hypoxi)
- knottriga hudutslag (makulopapulösa utslag)
- sjukdom som gör skelettet mindre tätt, så att det blir svagare, skörare och bryts lättare (osteoporos)

- reaktion vid injektionsstället

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):

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

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur Grastofil ska förvaras

Förvaras detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på ytterkartongen och på den förfyllda sprutan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C). Får ej frysas.

Förvara den förfyllda sprutan i kartongen. Ljuskänsligt.

Grastofil kan tas ur kylskåpet och lämnas i rumstemperatur (vid högst 25 °C) i en enstaka period på upp till 15 dagar som slutar inom det märkta utgångsdatumet. När Grastofil har förvarats i rumstemperatur ska det inte sättas tillbaka i kylskåpet igen. Alla sprutor med Grastofil som förvarats utanför kylskåpet i mer än 15 dagar ska inte användas utan kasseras enligt gällande anvisningar.

Använd inte Grastofil om du märker att den är grumligt, missfärgad eller om det finns partiklar i den.

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är filgrastim. Varje ml lösning innehåller 90 miljoner enheter (ME) (motsvarande 900 mikrogram [µg]) filgrastim. Varje förfylld spruta innehåller 48 ME (480 µg) filgrastim i 0,5 ml lösning.
- Övriga innehållsämnen är isättika, natriumhydroxid, sorbitol (E420), polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor. Se avsnitt 2 ”Vad du behöver veta innan du använder Grastofil”.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Grastofil är en klar, färglös injektions-/infusionsvätska, lösning. Det tillhandahålls i en förfylld spruta markerat med 1/40 tryckta markeringar från 0,1 ml till 1 ml på skaftet, med injektionsnål. En förfylld spruta innehåller 0,5 ml lösning.

Grastofil finns i förpackningar som innehåller 1 eller 5 förfyllda sprutor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spanien

Tillverkare

Apotex Nederland B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Nederländerna

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polen

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / MT
/ NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK / UK(NI)
Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Rafarm AEBE
Κορίνθου 12, Ν. Ψυχικό, 15451, Αθήνα
Τηλ: +30/2106776550

Denna bipacksedel ändrades senast: MM/ÅÅÅÅ

Övriga informationskällor

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

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

För att förbättra spårbarheten av biologiska läkemedel ska produktnamnet och satsnumret på den administrerade produkten dokumenteras tydligt.

Vid behov kan Grastofil spädas i 5 % glukos. Spädning till en slutkoncentration lägre än 0,2 ME (2 mikrogram) per ml rekommenderas aldrig.

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

För patienter som behandlas med filgrastim utspädd till koncentrationer lägre än 1,5 ME (15 mikrogram) per ml, bör humant serumalbumin (HSA) tillsättas till en slutkoncentration på 2 mg/ ml. Exempel: Vid en slutlig injektionsvolym på 20 ml, bör totaldos av filgrastim som understiger 30 ME (300 mikrogram) ges med tillsatts av 0,2 ml 200 mg/ ml (20 %) humant serumalbuminlösning.

Utspätt i 5 % glukos, är Grastofil kompatibelt med glas och flera olika plaster, däribland PVC, polyolefin (sampolymer av polypropen och polyeten) och polypropen.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning