

Zarzio

M R F

Sandoz AS

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 30 ME/0,5 ml
(Klar, färglös till svagt gulaktig lösning.)

Immunstimulerande medel, kolonistimulerande faktorer.

Aktiv substans:

Filgrastim

ATC-kod:

L03AA02

Läkemedel från Sandoz AS omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

Texten nedan gäller för:

Zarzio injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 30 ME/0,5 ml och 48 ME/0,5 ml

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 12/2023. Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Indikationer

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

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

- Mobilisering av perifera blodstamceller (PBSC).

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

Kontraindikationer

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

Dosering

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

Etablerad cytotoxisk kemoterapi

Dosering

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

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

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

Administreringssätt

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

Patienter som behandlas med myeloablativ terapi följt av benmärgstransplantation

Dosering

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

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

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

Administreringssätt

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

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

Dosering

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

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

Administreringssätt

Filgrastim för PBSC-mobilisering när det används som monoterapi:

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

Filgrastim för PBSC-mobilisering efter myelosuppressiv kemoterapi:

Filgrastim ska ges som subkutan injektion.

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

Dosering

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

Administreringssätt

Filgrastim ska ges som subkutan injektion.

Patienter med svår kronisk neutropeni

Dosering

Medfödd neutropeni:

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

Idiopatisk eller cyklisk neutropeni:

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

Dosjustering:

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

Administreringssätt

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

Patienter med HIV-infektion

Dosering

För att upphäva neutropeni:

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

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

För att bibehålla normalt neutrofilantal:

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

Administreringssätt

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

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

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

Pediatrisk användning vid svår kronisk neutropeni eller cancer

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

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

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

Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av granulocytkolonistimulerande faktorer (G-CSF) ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Varningar och försiktighet för samtliga indikationer

Överkänslighet

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

Pulmonella biverkningar

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

Glomerulonefrit

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

Kapillärläckagesyndrom

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

Splenomegali och mjältruptur

Normalt asymtomatiska fall av splenomegali och fall av mjältruptur har rapporterats hos patienter efter administrering av filgrastim. Några fall av mjältruptur hade dödlig utgång. Därför ska mjältstorleken noggrant övervakas (t.ex. klinisk undersökning, ultraljud). Diagnos på mjältruptur bör övervägas hos donatorer och/eller patienter som rapporterar smärta i övre vänstra delen av buken eller vid skulderbladsspetsen. Dosreduktioner för filgrastim har observerats fördröja eller stoppa progressionen av mjältförstoring hos patienter med svår kronisk neutropeni. Hos 3 % av patienterna var splenektomi nödvändig.

Malign celltillväxt

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

Myelodysplastiskt syndrom eller kronisk myeloisk leukemi

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

Akut myeloisk leukemi

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

Trombocytopeni

Trombocytopeni har rapporterats hos patienter som får filgrastim. Trombocytantalet bör noggrant övervakas, särskilt under de första veckornas filgrastimbehandling. Tillfälligt behandlingsuppehåll eller sänkt filgrastimdos bör övervägas hos patienter med svår kronisk neutropeni som utvecklar trombocytopeni (trombocytantal < $100 \times 10^9/l$).

Leukocytos

Leukocytantal på $100 \times 10^9/l$ eller mer har observerats hos mindre än 5 % av de cancerpatienter som får filgrastim i doser över 0,3 ME/kg/dag (3 mikrog/kg/dag). Inga biverkningar som direkt kan hänföras till denna grad av leukocytos har rapporterats. Mot bakgrund av de potentiella risker som är förknippade med svår leukocytos, bör dock leukocytantalet regelbundet kontrolleras under behandling med filgrastim. Om leukocytantalet överstiger $50 \times 10^9/l$ efter den förväntade lägsta nivån, bör behandling med filgrastim omedelbart avbrytas. När filgrastim ges för PBSC-mobilisering, bör behandlingen avbrytas eller doseringen sänkas om leukocytantalet stiger till $> 70 \times 10^9/l$.

Immunogenicitet

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

Varning och försiktighet associerat med komorbiditeter

Speciell försiktighet vid sicklecelltrait och sicklecellanemi

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

Osteoporos

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

Speciell försiktighet hos cancerpatienter

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

Risker associerade med ökade kemoterapidoser

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

Effekt av kemoterapi på erythrocyter och trombocyter

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

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

Myelodysplastiskt syndrom och akut myeloisk leukemi hos patienter med bröst- och lungcancer

I observationsstudien efter godkännandet för försäljning förknippades myelodysplastiskt syndrom (MDS) och akut myeloisk leukemi (AML) med användning av det alternativa G-CSF-läkemedlet pegfilgrastim i samband med kemoterapi och/eller strålbehandling hos patienter med bröst- eller lungcancer. Något liknande samband mellan filgrastim och MDS/AML observerades inte. Patienter med bröst- eller lungcancer ska dock övervakas med avseende på tecken och symtom på MDS/AML.

Övrig försiktighet

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

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

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

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

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

Speciell försiktighet för patienter som genomgår PBSC-mobilisering

Mobilisering

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

Tidigare exponering för cytotoxiska medel

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

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

Bestämning av stamcellsutbytet

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

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

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

Speciell försiktighet för friska donatorer som genomgår PBSC-mobilisering

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

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

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

Övergående trombocytopeni (trombocytantal $< 100 \times 10^9/l$) efter administrering av filgrastim och leukaferes observerades hos 35 % av de undersökta donatorerna. Av dessa rapporterades två fall där trombocytantalet var $< 50 \times 10^9/l$ och där detta tillskrevs leukaferesen.

Om fler än en leukaferes krävs, bör särskild uppmärksamhet ägnas åt donatorer med trombocytantal på $< 100 \times 10^9/l$ före leukaferes. Generellt bör aferes inte utföras om trombocytantalet är $< 75 \times 10^9/l$.

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

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

Speciell försiktighet för mottagare av allogena PBSC som mobiliserats med filgrastim

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

Speciell försiktighet för patienter med svår kronisk neutropeni

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

Blodbild

Andra blodbildsförändringar förekommer, 200 övergående öknings av myeloida stamceller, vilka kräver noggrann övervakning av cellantal.

Transformation till leukemi eller myelodysplastiskt syndrom

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

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

Övrig försiktighet

Orsaker till övergående neutropeni, såsom virusinfektioner, bör uteslutas.

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

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

Speciell försiktighet hos patienter med HIV-infektion

Blodbild

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

Risk förknippad med ökade doser av myelosuppressiva läkemedel

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

Infektioner och maligniteter som orsakar myelosuppression

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

Hjälpämnen

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

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

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

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

Interaktioner

Säkerheten och effekten av filgrastim som ges samma dag som myelosuppressiv cytotoxisk kemoterapi har inte slutgiltigt fastställts. Med tanke på snabbt delande myeloida cellers känslighet för myelosuppressiv cytotoxisk kemoterapi rekommenderas inte användning av filgrastim under perioden från 24 timmar före till 24 timmar efter kemoterapi. Preliminära resultat från ett litet antal patienter som samtidigt behandlats med filgrastim och 5-fluorouracil indikerar att graden av neutropeni kan förvärras.

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

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

Graviditet

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

Zarzio rekommenderas inte under graviditet.

Amning

Det är okänt om filgrastim/metaboliter utsöndras i bröstmjölken. 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 Zarzio efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

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

Trafik

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

Biverkningar

a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

b. Biverkningar i tabellform

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

MedDRA organsystemklass	Biverkningar			
	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)
Infektioner och infestationer		Sepsis Bronkit Övre luftvägs-infektion Urinvägs-infektion		
Blodet och lymfsystemet	Trombocyto-peni Anemi ^e	Splenomegali ^a Sänkt hemoglobin ^e	Leukocytos ^a	Mjältruftur ^a Sicklecell-anemi med kris
Immunsystemsjukdomar			Överkänslighet Läkemedels- överkänslighet ^a Transplantat-mot-värdsjukdom ^b	Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition		Minskad aptit ^e Förhöjd halt av laktatdehydrogenas i blodet	Hyperurikemi Förhöjd halt av urinsyra i blodet	Sänkt halt av glukos i blodet Pseudogikt ^a (Broskförkalkning pyrofosfat) Vätske-volym-rubbning
Psykiatriska sjukdomar		Insomnia		
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk ^a	Yrsel Hypestesi Parestesi		
Vaskulära sjukdomar		Hypertoni Hypotoni	Venocklusiv sjukdom ^d	Kapillär-läckage-syndrom ^a Aortit
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar		Hemoptys Dyspné Hosta ^a Orofaryngeal smärta ^{a,e} Epistaxis	Akut andnödssyndrom ^a Andningssvikt ^a Lungödem ^a Lungblödning	

MedDRA organsystemklass	Biverkningar			
	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)
			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 aspartatamino-transf eras Förhöjt gamma-glutamyl-tra nsferas	
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad	Alopeci ^a	Utslag ^a Hudrodnad	Läkemedels-utslag	Kutan vaskulit ^a Sweets syndrom (ak ut febril neutrofil der matos)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskulo- skeletal smärta ^c	Muskel-kramper	Osteoporos	Minskad bentäthet Förvärrad reumatoid artrit
Njur- och urinvägssjukdomar		Dysuri Hematuri	Proteinuri	Glomerulonefrit Urinavvikelser
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administrerings-ställ e	Trötthet ^a Slemhinne- inflammation ^a Feber	Bröstsmärta ^a Smärta ^a Asteni Sjukdoms-känsla ^e Perifert ödem ^e	Reaktion vid injektions- stället	
Skador, förgiftningar och behandlings-komplik ationer		Transfusions-reaktio n		

^a Se avsnitt c (Beskrivning av valda biverkningar)

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

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

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

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

c. Beskrivning av valda biverkningar

Överkänslighet

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

Pulmonella biverkningar

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

Splenomegali och mjältruptur

Fall av splenomegali och mjältruptur har rapporterats efter administrering av filgrastim. Några fall av mjältruptur hade dödlig utgång (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Kapillärläckagesyndrom

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

Kutan vaskulit

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

Leukocytos

Leukocytos ($LPK > 50 \times 10^9/l$) observerades hos 41 % av donatorerna och övergående trombocytopeni (trombocytal $< 100 \times 10^9/l$) efter filgrastim och leukaferes observerades hos 35 % av donatorerna (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Sweets syndrom

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

Pseudogikt (broskförkalkning pyrofosfat)

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

GvHD

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

d. Pediatrisk population

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

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

e. Andra särskilda populationer

Geriatrisk användning

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

Pediatriska patienter med svår kronisk neutropeni

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

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

Farmakodynamik

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

Human G-CSF är ett glykoprotein som reglerar produktionen och frisättningen av funktionella neutrofiler från benmärgen. Zarzio innehåller r-metHuG-CSF (filgrastim) som ger en markant ökning av antalet neutrofiler i perifert blod inom 24 timmar, med en mindre ökning av antalet monocytter. Hos en del patienter med svår kronisk neutropeni kan filgrastim även inducera en mindre ökning av antalet cirkulerande eosinofiler och basofiler i förhållande till utgångsvärdet. En del av dessa patienter kan uppvisa eosinofili eller basofili redan före behandling. Ökningen av neutrofilantalet är dosberoende vid rekommenderade doser. Neutrofiler som produceras som svar på behandling med filgrastim uppvisar normal eller ökad funktion, vilket visats genom tester på kemotaxi och fagocytos. Vid avslutad filgrastimbehandling minskar antalet cirkulerande neutrofiler med 50 % inom 1-2 dagar och återgår till normala nivåer inom 1-7 dagar.

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

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

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

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

Relativ risk (95 % KI) för GvHD och behandlingsrelaterad mortalitet efter behandling med G-CSF efter benmärgstransplantation					
Publikation	Studieperiod	N	Akut GvHD av grad II-IV	Kronisk GvHD	Behandlingsrelaterad mortalitet
Metaanalys (2003)	1986-2001 ^a	1 198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Europeisk retrospektiv studie (2004)	1992-2002 ^b	1 789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
	1995-2000 ^b	2 110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

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
Internationell retrospektiv studie (2006)					

^a Analysen omfattar studier med benmärgstransplantation under denna period. Vissa studier använde GM-CSF

^b Analysen omfattar patienter som fick benmärgstransplantation under denna period

Användning av filgrastim för mobilisering av PBSC hos friska donatorer före allogen PBSC-transplantation
Hos majoriteten av friska donatorer som fick en dos på 1 ME/kg/dag (10 mikrog/kg/dag) subkutan i 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 svår kronisk neutropeni (svår medfödd, cyklisk och idiopatisk neutropeni) inducerar en kvarstående ökning av antalet neutrofiler i perifert blod och en reduktion av antalet infektioner och relaterade händelser.

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

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

Farmakokinetik

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

Absorption

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

Distribution

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

Eliminering

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

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

Prekliniska uppgifter

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

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

Baserat på rapporterade data för en annan filgrastimprodukt som liknar referensfilgrastimprodukten observerades jämförbara fynd plus ökat antal fostermissbildningar vid 100 mikrog/kg/dag, en maternellt toxisk dos som motsvarar en systemisk exponering på cirka 50–90 gånger de exponeringar som observerats hos patienter som behandlats med den kliniska dosen 5 mikrog/kg/dag. Nivån för inga observerade biverkningar för embryofetal toxicitet i denna studie var 10 mikrog/kg/dag, vilket motsvarar en systemisk exponering på cirka 3–5 gånger de exponeringar som observerades hos patienter som behandlades med den kliniska dosen.

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

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

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

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

En ml lösning innehåller 60 miljoner enheter (ME) (ekvivalent med 600 mikrogram [mikrog]) filgrastim*. En förfylld spruta innehåller 30 ME (ekvivalent med 300 mikrog) filgrastim i 0,5 ml.

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

En ml lösning innehåller 96 miljoner enheter (ME) (ekvivalent med 960 mikrogram [mikrog]) filgrastim*. En förfylld spruta innehåller 48 ME (ekvivalent med 480 mikrog) filgrastim i 0,5 ml.

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

Hjälpämne med känd effekt

En ml lösning innehåller 50 mg sorbitol (E420).

Förteckning över hjälpämnen

Glutaminsyra

Sorbitol (E420)

Polysorbat 80

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

Zarzio får inte spädas med natriumkloridlösning.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Utspädd filgrastim kan adsorberas på glas- och plastmaterial, om det inte späds i glukoslösning 50 mg/ml (5 %) (se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering).

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för filgrastim är framtagen av företaget Pfizer för Nivestim

Miljörisk: Användning av aminosyror, proteiner och peptider bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

”Enligt den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s riktlinjer för miljörisk-bedömningar av läkemedelssubstanser (EMA/CHMP/SWP/4447/00), är vitaminer, elektrolyter, aminosyror, peptider, proteiner, kolhydrater, lipider, vacciner och växtbaserade läkemedel undantagna då de inte bedöms medföra någon betydande risk för miljön. Även om biomolekyler är undantagna från miljöriskklassificering bör det beaktas att dessa molekyler kan vara biologiskt aktiva.”

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år.

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

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2–8 °C).

Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Inom hållbarhetstiden och för ambulatorisk användning kan patienten ta ut produkten ur kylskåpet och förvara den i rumstemperatur (inte över 25°C) under en enstaka period i upp till 8 dagar. Vid slutet av denna period ska produkten inte sättas tillbaka i kylskåp utan skall kasseras.

Särskilda anvisningar för destruktion

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

Oavsiktlig exponering för frystemperaturer påverkar inte stabiliteten hos filgrastim negativt.

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

Spädning före administrering (valfritt)

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

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

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

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

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

Användning av förfylld spruta med nålskydd

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

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

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

Klar, färglös till svagt gulaktig lösning.

Förpackningsinformation

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 30 ME/0,5 ml Klar, färglös till svagt gulaktig lösning.

5 styck förfylld spruta, 1552:34, F

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 48 ME/0,5 ml Klar, färglös till svagt gulaktig lösning.

1 x 5 dos(er) förfylld spruta, 2141:71, F

Följande produkter har även paralleldistribuerade förpackningar:

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 30 ME/0,5 ml

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 48 ME/0,5 ml