

Grastofil[®]

M

Accord Healthcare AB

Injektions- / infusionsvätska, lösning i förfylld spruta 48 ME/0,5 ml
(Tillhandahålls ej) (Klar, färglös lösning)

Immunstimulerande medel, hematopoetiska tillväxtfaktorer

Aktiv substans:

Filgrastim

ATC-kod:

L03AA02

Läkemedel från Accord Healthcare AB omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2023/08

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

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.

Kontraindikationer

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

Dosering

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 Hållbarhet, förvaring och hantering).

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 Hållbarhet, förvaring och hantering).

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 $<0,5 \times 10^9/l$ till $> 5,0 \times 10^9/l$. 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 Hållbarhet, förvaring och hantering).

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 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 fortsättas till dag 6 om det behövs för att samla 4×10^6 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 uppnåtts 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 neutropenin 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.

Pediatrisk 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.

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.

Kapillärläckagesyndrom

Kapillärläckagesyndrom, vilket kan vara livshotande om behandling dröjer, har rapporterats efter administrering av granulocytkolonistimulerande faktor, och kännetecknas av lågt blodtryck, hypoalbuminemi, ödem och hemokoncentration. Patienter som utvecklar symtom på kapillärläckagesyndrom bör noga övervakas och får standard symtomatisk behandling, vilket kan innefatta ett behov av intensivvård (se sektion Biverkningar).

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

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 $50 \times 10^9/l$ 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 $>70 \times 10^9/l$.

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 Biverkningar.

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 iakttas 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 iakttas 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 följt 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).

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 upprepade 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 blodbildens 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.

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.

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 Prekliniska uppgifter). 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 hanråttor eller honråttor (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Trafik

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

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 organsystem klass	Biverkning			
	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, <1/10)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, <1/100)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, <1/1\ 000)
Infektioner och infestationer		Sepsis Bronkit Övre luftvägsinfektion Urinvägsinfektion		
Blodet och lymfsystemet	Trombocytopeni Anemi ^e	Splenomegalia ^a Minskat hemoglobin ^e	Leukocytos ^a	Mjältruftur ^a Sicklecellanemi med kris
Immunsystemet			Överkänslighet Läkemedelsöverkänslighet ^a	Anafylaktisk reaktion

MedDRA organsystem klass	Biverkning			
	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)
			Transplantat -mot-värdsju kdom ^b	
Metabolism och nutrition		Minskad aptit ^a Förhöjd halt av laktatdehydr o-genas i blodet	Hyperurikem i Förhöjd halt av urinsyra i blodet	Minskad halt av glukos i blodet Pseudogikt ^a (kondrokalci nos,pyrofosf at) Vätskevolym -rubbning
Psykiska störningar		Insomni		
Centrala och perifera nervsysteme t	Huvudvärk ^a	Yrsel Hypoestesi Parestesi		
Blodkärl		Hypertoni Hypotoni	Venocklusiv sjukdom ^d	Kapillär-läck age-syndrom a

MedDRA organsystem klass	Biverkning			
	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)
				Aortit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Hemoptys Dyspné Hosta ^a Orofaryngeal smärta ^{a, e} Epistaxis	Akut andnödssyndrom ^a Andningssvikt ^a Lungödem ^a Lungblödning Interstitiell lunjsjukdom ^a Lunginfiltration ^a Hypoxi	
Magtarmkanalen	Diarré ^{a, e} Kräkning ^{a, e} Illamående ^a	Oral smärta Förstoppning ^e		

MedDRA organsystem klass	Biverkning			
	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)
Lever och gallvägar		Hepatomegali Förhöjd halt av alkaliskt fosfatas i blodet	Förhöjt aspartat-ami notransferas Förhöjt gammagluta myl-transfer as	
Hud och sub kutan vävnad	Alopeci ^a	Utslag ^a Erytem	Makulopalulöst utslag	Kutan vaskulit ^a Sweets syndrom (akut febril neutrofil dermatosis)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskuloskeletalt smärta ^c	Muskelspasmer	Osteoporos	Minskad skelett-densitet Förvärrad reumatoid artrit
Njurar och urinvägar		Dysuri Hematuri	Proteinuri	Glomerulonefrit

MedDRA organsystem klass	Biverkning			
	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)
				Urinavvikels er
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreri ngs-stället	Trötthet ^a Slemhinneinf lammation ^a Pyrexia	Bröst-smärta ^a Smärta ^a Asteni ^a Allmän sjukdomskän sla ^e Perifert öde m ^e	Reaktion vid injektionsstäl let	
Skador och förgiftningar och behandlings- komplikation er		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 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 Varningar och försiktighet).

Splenomegali och mjältruptur

Fall av splenomegali och mjältruptur har rapporterats efter administrering av filgrastim. Några fall av mjältruptur ledde till dödsfall (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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 Varningar och försiktighet).

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 Varningar och försiktighet).

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 Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

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.

Pediatriska patienter med SCN

Fall av minskad bentäthet och osteoporos har rapporterats hos pediatriska 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 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 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.

Farmakodynamik

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 trombocyttransfusioner.

Hos mottagare av allogena perifera stamceller mobiliserade med filgrastim gick den hematologiska återhämtningen signifikant snabbare, vilket medförde en signifikant kortare tid för trombocytåterhämtning 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 allogena 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.

Farmakokinetik

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.

Prekliniska uppgifter

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 honråttor observerades inte någon toxicitet för modern eller fostren vid doser på upp till 575 mikrogram/kg/dag. Avkomman från råttor 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 honråttor eller hanråttor.

Innehåll

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).

Förteckning över hjälpämnen: Isättika, natriumhydroxid, sorbitol (E420), polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

Utspädd filgrastim kan adsorberas till glas-och plastmaterial.

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

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.

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.

Särskilda anvisningar för destruktion

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.

Utspätt 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.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Injektions-/infusionsvätska, lösning.

Klar, färglös lösning.

Förpackningsinformation

Information om förpackningar saknas för denna produkt