

Accofil

M R F

Accord Healthcare AB

Injektions- / infusionsvätska, lösning i förfylld spruta 30 ME/0,5 ml
(Klar, färglös lösning.)

Cytokiner

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: 06/2019.

Indikationer

Accofil är indicerad för att reducera durationen av neutropeni och incidensen av febril neutropeni hos patienter som behandlas med etablerade cytostatika för malignitet (med undantag för kronisk myeloisk leukemi och myelodysplasi) och för att reducera durationen av neutropeni hos patienter som genomgår

myeloablativ terapi följt av benmärgstransplantation och som bedöms utsättas för ökad risk av förlängd allvarlig neutropeni. Säkerheten och effekten av Accofil är likvärdig hos vuxna och barn som behandlats med cytostatika.

Accofil 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 Accofil avsett för att öka neutrofilantalet och för att minska incidensen och varaktigheten av infektionsrelaterade händelser.

Accofil 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 Accofil 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

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

Daglig dosering av filgrastim 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 lymfoida leukemier 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 filgrastimbehandling. För ett bestående behandlingssvar bör filgrastimbehandlingen dock inte avbrytas innan förväntat nadir har passerats och antalet neutrofila granulocyter har normaliserats. Filgrastimbehandlingen bör inte avbrytas i förtid, d.v.s. före tiden för förväntat nadir.

Hos patienter behandlade med myeloablativ terapi följt av benmärgstransplantation

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

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

Antal neutrofila granulocyter	Dosjustering av filgrastim
> $1,0 \times 10^9/l$ 3 dagar i följd	Sänk till 0,5 ME (5 μg)/kg/dag
Därefter, om ANC förblir > $1,0 \times 10^9/l$ ytterligare 3 dagar i följd	Sätt ut filgrastim
Om ANC sjunker till < $1,0 \times 10^9/l$ under behandlingsperioden bör filgrastimdosen höjas igen enligt stegen ovan	

ANC = absolut antal neutrofila granulocyter

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

Rekommenderad dos av filgrastim vid mobilisering av perifera stamceller med enbart filgrastim är 1,0 ME (10 μg)/kg/dag 5-7 dagar i följd. Tidpunkt för leukaferes: 1 eller 2 leukafereser dag 5 och 6 är ofta tillräckligt. Under andra omständigheter kan ytterligare leukafereser vara nödvändiga. Dosering av filgrastim bör fortsätta till den sista leukaferesen.

Rekommenderad dos filgrastim vid mobilisering av perifera stamceller efter myelosuppressiv kemoterapi är 0,5 ME (5

$\mu\text{g})/\text{kg}/\text{dag}$ given dagligen 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 $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$ till

$> 5,0 \times 10^9/\text{l}$. För patienter som inte fått omfattande kemoterapi är ofta en leukaferes tillräcklig. Under andra omständigheter rekommenderas ytterligare leukafereser.

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

För mobilisering av perifera stamceller hos friska donatorer bör filgrastim ges med en dos av 1,0 ME (10 $\mu\text{g})/\text{kg}/\text{dag}$ 4 till 5 dagar i följd. Leukaferes bör påbörjas dag 5 och fortsätta till dag 6 om det behövs för att samla $4 \times 10^6 \text{ CD34}^+$ celler/kg av mottagarens kroppsvikt.

Hos patienter med allvarlig kronisk neutropeni (SCN)

Medfödd neutropeni

Rekommenderad startdos är 1,2 ME (12 $\mu\text{g})/\text{kg}/\text{dag}$ som en engångsdos eller uppdelad på flera doser.

Idiopatisk eller cyklisk neutropeni

Rekommenderad startdos är 0,5 ME (5 $\mu\text{g})/\text{kg}/\text{dag}$ som en engångsdos eller uppdelad på flera doser.

Dosjusteringar

Filgrastim bör ges dagligen som en subkutan injektion till dess att antalet neutrofila granulocyter har uppnått och kan upprätthållas över $1,5 \times 10^9/\text{l}$. När svar på behandlingen erhållits bör minsta

effektiva dos som krävs för att upprätthålla denna nivå fastställas. Daglig långtidsbehandling krävs för att upprätthålla ett adekvat antal neutrofila granulocyter. Efter en till två veckors behandling kan startdosen dubbleras 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 $\leq 24 \mu\text{g/kg/dag}$. Den långsiktiga säkerheten vid administrering av filgrastim i doser över $24 \mu\text{g/kg/dag}$ hos patienter med SCN har inte fastställts.

Hos patienter med hiv-infektion

För att upphäva neutropeni

Rekommenderad startdos filgrastim är 0,1 ME (1 μg)/kg/dag, med titrering upp till maximalt 0,4 ME (4 μg)/kg/dag tills ett normalt antal neutrofila granulocyter har uppnåtts och kan upprätthållas ($\text{ANC} > 2,0 \times 10^9/l$). I kliniska studier, svarade mer än 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 (10 μg)/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 (300 μg)/dag varannan dag rekommenderas. Beroende på patientens ANC kan ytterligare

dosjustering vara nödvändig för att upprätthålla antalet neutrofila granulocyter $> 2,0 \times 10^9/l$. I kliniska studier krävdes doser på 30 ME (300 µg)/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 $> 2,0 \times 10^9/l$.

Särskilda populationer

Äldre

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 njurfunktion

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.

Pediatrika patienter med SCN eller cancer

65 % av patienterna som ingått i kliniska studier avseende SCN 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 allvarlig kronisk neutropeni.

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

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

Administreringsätt

Etablerad cytotoxisk kemoterapi

Filgrastim kan ges som daglig subkutan injektion eller alternativt som daglig intravenös infusion utspädd i glukos 50 mg/ml (5 %) lösning under 30 minuter. För ytterligare anvisningar om spädning före administrering, 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. Administreringsätt ska väljas med utgångspunkt från individuella kliniska omständigheter.

Patienter behandlade med myeloablativ terapi följt av benmärgstransplantation

Filgrastim ges som intravenös korttidsinfusion under 30 minuter eller som subkutan eller intravenös kontinuerlig infusion under 24 timmar, i båda fallen utspädd med 20 ml glukoslösning 50 mg/ml (5 %). För ytterligare anvisningar om spädning med glukos 50 mg/ml (5 %) lösning före administrering, se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Hos patienter med mobilisering av perifera stamceller

Filgrastim för mobilisering av perifera stamceller när det används som enda läkemedel

Filgrastim kan ges som en 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 mobilisering av perifera stamceller när det ges efter myelosuppressiv kemoterapi

Filgrastim ska ges som en subkutan injektion.

Filgrastim för mobilisering av perifera stamceller hos friska donatorer före allogena PBPC-transplantation

Filgrastim ska ges som en subkutan injektion.

Hos patienter med SCN

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

Patienter med hiv-infektion

För att upphäva neutropeni och underhålla normalt antal neutrofila granulocyter hos patienter med hiv-infektion, ges filgrastim subkutant.

Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att förbättra spårbarheten hos granulocytkolonistimulerande faktorer (G-CSF) ska produktnamnet på den administrerade produkten tydligt anges i patientjournalen.

Varningar och försiktighet för olika indikationer

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

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

Överkänslighet

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

Immunogenicitet

Som för alla terapeutiska proteiner finns en risk för immunogenicitet. Förekomsten av antikropps bildning 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.

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 därför 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.

Övrig försiktighet

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.

Pulmonella biverkningar

Pulmonella biverkningar, framförallt interstitiell pneumoni, 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 hos vuxna (ARDS). I dessa fall bör filgrastim sättas ut och lämplig behandling ges.

Kapillärläckagesyndrom

Kapillärläckagesyndrom har rapporterats efter granulocytkolonistimulerande faktor administration, 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 avsnitt: Biverkningar).

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.

Försiktighet hos cancerpatienter

Splenomegali och mjältruftur

Mindre vanliga fall av splenomegali och mjältruftur har rapporterats efter administrering av filgrastim. Några fall av mjältruftur ledde till dödsfall. Patienter som får filgrastim och drabbas av smärta i övre vänstra delen av buken och/eller skulderbladets spets ska kontrolleras för förstörd mjälte eller mjältruftur. Dosreduceringar av filgrastim har observerats bromsa eller stoppa progressionen av mjälteförstoring hos patienter med svår kronisk neutropeni och hos 3 % av patienterna krävdes splenektomi.

Leukocytos

Leukocytvärden på $100 \times 10^9/l$ eller högre har observerats hos färre än 5 % av de patienter 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 används för mobilisering av perifera stamceller bör dock behandlingen avbrytas eller dosen minskas när leukocytantalet ökar till $> 70 \times 10^9/l$.

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 medel kan leda till ökad toxicitet, inklusive kardiella, pulmonella, neurologiska och dermatologiska effekter (se produktinformationen för respektive kemoterapeutiskt medel som används).

Effekter 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.

Övrig försiktighet

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

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

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

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 av perifera stamceller

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. Substanser 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 trombocyttalet 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 minimum 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 allogena stamcellstransplantation.

Mobilisering av perifera stamceller bör endast övervägas hos donatorer som uppfyller kliniska och laboratoriemässiga kriterier för stamcellsdonation. Hematologiska värden och infektionssjukdomar bör ägnas särskild uppmärksamhet. Säkerhet och effekt för filgrastim har inte utvärderats hos friska donatorer under 16 år eller över 60 år.

Trombocytopeni

Mycket vanliga fall av trombocytopeni har rapporterats bland patienter som får filgrastim. Trombocytantalet ska därför kontrolleras regelbundet.

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. Administrering av filgrastim bör avbrytas eller dosen minskas när antalet leukocyter ökar till $> 70 \times 10^9/l$. Donatorer som behandlas med G-CSF för mobilisering av perifera stamceller bör kontrolleras tills hematologiska värden har normaliserats.

Övergående cytogena förändringar har observerats hos friska donatorer efter användning av G-CSF. Dessa förändringars betydelse är okänd. Långtidsuppföljning av säkerheten hos donatorer pågår. En risk för aktivering av en malign myeloisk klon kan dock inte uteslutas. Det rekommenderas att aferescentrum utför en systematisk registrering och följer stamcellsdonatorer i minst 10 år för att säkerställa uppföljning av långsiktig säkerhet.

Vanliga men normalt asymtomatiska fall av splenomegali och mindre vanliga fall av mjältruftur har rapporterats hos friska

donatorer och patienter efter behandling med G-CSF-preparat. Några fall av mjältruftur har haft dödlig utgång. Mjältens storlek ska därför kontrolleras noggrant (t.ex. klinisk undersökning, ultraljud). En diagnos på mjältruftur bör övervägas hos donatorer och/eller patienter som rapporterar vänstersidig smärta i övre buken eller vid skulderbladsspetsen.

Hos friska donatorer har dyspné rapporterats som vanligt och andra pulmonella biverkningar (hemoptys, lungblödning, lunginfiltrat lunga, och hypoxi) rapporterats i mindre vanliga fall. Vid misstänkta eller bekräftade pulmonella biverkningar ska utsättande av filgrastimbehandlingen övervägas och lämplig medicinsk behandling ges.

Försiktighet hos mottagare av allogena perifera stamceller 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

Blodbild

Vanliga fall av trombocytopeni har rapporterats bland patienter som får filgrastim. Trombocyttallet bör kontrolleras noggrant, särskilt under de första behandlingsveckorna med filgrastim. Tillfälligt behandlingsuppehåll eller dosreducering av filgrastim bör övervägas hos patienter som utvecklar trombocytopeni, d.v.s. ett konsekvent trombocytaltal $< 100\ 000/\text{mm}^3$.

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

Övergång till leukemi eller myelodysplastiskt syndrom

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

Frekvensen av myelodysplastiska syndrom (MDS) eller leukemi var låg (ca 3%) vid kliniska prövningar på patienter med SCN som behandlats med filgrastim. Denna observation har bara gjorts hos patienter med medfödd neutropeni. MDS och leukemier är naturliga komplikationer till sjukdomen och sambandet med filgrastimbehandling är osäkert. En subgrupp om cirka 12 % av patienterna med normal cytogenetik vid baslinjen utvecklade senare abnormiteter, däribland monosomi 7, vid upprepad rutinkontroll. Om patienter med SCN utvecklar abnorm cytogenetik bör nyttan av fortsatt filgrastimbehandling vägas noga mot riskerna; filgrastim bör sättas ut vid utveckling av MDS eller leukemi. 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.

Fall av splenomegali har rapporterats som mycket vanliga och fall av mjältruftur har rapporterats som vanliga efter administrering av filgrastim. Patienter som får filgrastim och drabbas av smärta i övre vänstra delen av buken och/eller skulderbladets spets ska kontrolleras för förstörd mjälte eller mjältruftur.

Splenomegali är en direkt effekt av behandling med filgrastim. Palpabel splenomegali dokumenterades hos trettioen procent (31 %) av patienterna i studier. Volymökningar, mätta med röntgen, förekom tidigt under behandling med filgrastim och tenderade att plana ut senare under behandlingen. Dossänkningar observerades bromsa eller stoppa progressionen av mjälteförstoring och hos 3 % av patienterna krävdes splenektomi. Mjältens storlek bör utvärderas regelbundet. Palpation av buken bör vara tillräckligt för att upptäcka en onormal ökning av mjältens volym.

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

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

Försiktighet hos patienter med hiv-infektion

Vanliga fall av splenomegali har rapporterats efter administrering av filgrastim. Patienter som får filgrastim och drabbas av smärta i övre vänstra delen av buken och/eller skulderbladets spets ska därför kontrolleras för förstörd mjälte eller mjältruftur.

Blodbild

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

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

Infektioner och maligniteter som orsakar myelosuppression
Neutropeni kan orsakas av benmärgsinfiltrerande opportunistiska infektioner, såsom komplex av Mycobacterium avium, eller maligniteter, såsom lymfom. Hos patienter med känd benmärgsinfiltrerande infektion eller malignitet ska behandling av den bakomliggande orsaken övervägas som komplement till administrering av filgrastim för behandling av neutropeni.

Effekterna av filgrastim på neutropeni som orsakats av benmärgsinfiltrerande infektion eller malignitet är inte helt fastställda.

Försiktighet hos patienter med sicklecelltrait och sicklecellsjukdom

Sicklecellkriser, i vissa fall med dödlig utgång, har rapporterats vid användning av filgrastim till patienter med sicklecelltrait eller sicklecellsjukdom. Användning av filgrastim till patienter med sicklecelltrait eller sicklecellanemi ska övervägas med försiktighet av läkare och endast ske efter noggrann utvärdering av potentiella risker och fördelar.

Samtliga patienter

Accofil innehåller sorbitol (E420) som hjälpämne med en koncentration på 50 mg/ml. Patienter med följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: fruktosintolerans.

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

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.

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 studier.

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

Kategori B:3.

Det finns inga eller begränsade data från användningen av filgrastim till gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter. Ökad förekomst av embryoförlust har observerats hos kaniner 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

Grupp IVa.

Det är okänt om filgrastim/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. En risk för det ammande barnet 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

Accofil kan ha mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Yrsel kan uppkomma efter administrering av Accofil.

Biverkningar

Sammanfattning av biverkningsprofilen

De allvarligaste biverkningar som kan uppkomma under behandling med filgrastim inkluderar anafylaktisk reaktion, allvarliga pulmonella biverkningar (inklusive interstitiell pneumoni och ARDS), kapillärläckagesyndrom, svår splenomegali/mjältruftur, övergång till myelodysplastiskt syndrom eller leukemi hos SCN-patienter, GvHD hos patienter som får allogena benmärgstransplantation eller transplantation av perifera stamceller och sicklecellkris hos patienter med sicklecellsjukdom.

De vanligaste rapporterade biverkningarna är feber, muskuloskeletal smärta (som inkluderar skelettsmärta, ryggsmärta, artralgi, myalgi, smärta i extremiteter, muskuloskeletal smärta, muskuloskeletal bröstsmärta, nacksmärta), anemi, kräkningar och illamående. I kliniska studier

på cancerpatienter var muskuloskeletal smärta lätt eller måttlig hos 10 % och svår hos 3 % av patienterna.

Biverkningar i tabellform

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

Bedömningen av biverkningar baseras på följande frekvenser:

Mycket vanliga: $\geq 1/10$

Vanliga: $\geq 1/100$ till $< 1/10$

Mindre vanliga: $\geq 1/1000$ till $< 1/100$

Sällsynta: $\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1000$

Mycket sällsynta: $< 1/10\ 000$

Inte känd: kan inte beräknas från tillgängliga data.

MedDRA organsys temklass	Biverkning					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektion er och infestatio ner		Sepsis Bronkit Övre luftvägsi nfektion Urinvägsi nfektion				

MedDRA organsys temklass	Biverkning					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektion er och infestationer		Sepsis Bronkit Övre luftvägsinfektion Urinvägsinfektion				
Blodet och lymfsystemet	Trombocytopeni Anemi ^e	Splenomegali ^a Minskning av hemoglobin ^e	Leukocytos ^a	Mjältruptur ^a Sicklecellanemi med kris		
Immunsystemet			Transplantat-mot-värdsjukdom ^b Läkemedelsöverkänslighet ^a Överkänslighet		Anafylaktisk reaktion	
Metabolism och nutrition		Minskad aptit ^e Förhöjd halt av	Hyperurikemi Förhöjd halt av		Minskad halt av glukos i blodet	

MedDRA organsys temklass	Biverkning					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektion er och infestationer		Sepsis Bronkit Övre luftvägsinfektion Urinvägsinfektion				
		laktatdehydrogenas i blodet	urinsyra i blodet		Pseudogikt ^a (kondrokalcinos) Vätske-volyminrubningar	
Psykoska störningar		Insomnia				
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk ^a	Yrsel Hypestes i Parestesi				
Blodkärl		Hypotoni Hypertoni	Venocklusiv sjukdom	Kapillärläckagesyndrom ^a Aortit		

MedDRA organsys temklass	Biverkning					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektion er och infestationer		Sepsis Bronkit Övre luftvägsinfektion Urinvägsinfektion				
Andningsvägar, bröstkor g och mediastinum		Hemoptys ^e Dyspné Hosta ^a Orofaryngeal smärta ^{a,e} Epistaxis	Akut andnödssyndrom ^a Andningssvikt ^a Lungödem ^a Interstitiell lungsjukdom ^a Lunginfiltration ^a Lungblödning Hypoxi			
Magtarmkanalen	Diarré ^{a,e}	Förstoppning ^e				

MedDRA organsys temklass	Biverkning					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektion er och infestationer		Sepsis Bronkit Övre luftvägsinfektion Urinvägsinfektion				
	Kräkning a.e Illamåen de ^a	Oral smärta				
Lever och gallvägar		Förhöjd halt av alkaliskt fosfatas i blodet Hepatomegali	Förhöjt gammaglutamyltransferas Förhöjd halt av aminotransferas			
Hud och subkutan vävnad	Alopeci ^a	Utslag ^a Erytem	Makulopapulöst utslag	Sweets syndrom (akut febril neutrofil dermatosis)		

MedDRA organsystemklass	Biverkning					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		Sepsis Bronkit Övre luftvägsinfektion Urinvägsinfektion				
				Kutan vaskulit ^a		
Muskuloskeletalsystemet och bindväv	Muskuloskeletalsmärta ^c	Muskelspasmer	Osteoporos	Minskad bentäthet Förvärrad reumatoid artrit		
Njurar och urinvägar		Dysuri Hematuri	Proteinuri	Urin-avvikelser Glomerulonefrit		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administration	Trötthet ^a Slemhinneinflammation ^a Pyrexia	Bröstsmärta ^a Asteni ^a Smärta ^e Sjukdomskänsla	Reaktion vid injektionsstället			

MedDRA organsys temklass	Biverkning					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektion er och infestationer		Sepsis Bronkit Övre luftvägsinfektion Urinvägsinfektion				
reringsstället		Perifert ödem ^e				
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		Transfusionsreaktion ^e				

^a Se avsnitt: Beskrivning av utvalda biverkningar

^b Det har förekommit rapporter om GvHD och dödsfall hos patienter efter allogen benmärgstransplantation (se avsnitt: Beskrivning av utvalda biverkningar)

^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 PBPC-mobilisering

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

Beskrivning av valda biverkningar

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).

Kapillärläckagesyndrom

Fall av kapillärläckagesyndrom har rapporterats efter marknadsintroduktionen med granulocytkolonistimulerande faktor användning. Dessa har i allmänhet inträffat hos patienter med framskridna maligna sjukdomar, sepsis, med flera kemoterapimediciner eller genomgår aferes (se avsnitt Varningar och försiktighet).

I randomiserade, placebokontrollerade kliniska studier ökade inte filgrastim incidensen av biverkningar i samband med cytotoxisk kemoterapi. De biverkningar som i dessa kliniska studier har rapporterats med samma frekvens hos cancerpatienter som behandlas med filgrastim/kemoterapi och hos dem som fått placebo/kemoterapi omfattade illamående och kräkning, alopeci, diarré, trötthet, anorexi, mukosit, huvudvärk, hosta, hudutslag, bröstsmärta, allmän svaghet, halsont, förstoppning och smärta.

Efter godkännandet för försäljning har kutan vaskulit rapporterats hos patienter som behandlats med filgrastim. Mekanismen bakom förekomsten av vaskulit hos patienter som får filgrastim är okänd. På basis av data från kliniska prövningar beräknas frekvensen till mindre vanlig.

Sweets syndrom

Fall av Sweets syndrom (akut febril dermatos) har rapporterats efter godkännandet för försäljning. På basis av data från kliniska prövningar beräknas frekvensen till mindre vanlig.

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

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

Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaxi, utslag, urtikaria, angioödem, dyspné och hypotoni vid initial eller fortsatt behandling. Generellt var rapporterna vanligare efter intravenös administrering. I några fall har symtomen återkommit vid upprepad

behandling, vilket tyder på ett orsakssamband. Filgrastim ska sättas ut permanent hos patienter som drabbas av en allvarlig allergisk reaktion.

Efter godkännandet för försäljning har enstaka fall av sicklecellkris rapporterats hos patienter med sicklecellsjukdom (se avsnitt Varningar och försiktighet). På basis av data från kliniska prövningar beräknas frekvensen till mindre vanlig.

Kutan vaskulit

Kutan vaskulit har rapporterats hos patienter behandlade med filgrastim. Mekanismen bakom vaskulit hos patienter som får filgrastim är okänd. Under långvarig användning har kutan vaskulit rapporterats hos 2 % av SCN-patienterna.

Pseudogikt (kondrokalcinosis)

Pseudogikt har rapporterats hos cancerpatienter behandlade med filgrastim och på basis av data från kliniska prövningar beräknas frekvensen till mindre vanlig.

Leukocytos

Leukocytos (LPK > 50 x 10⁹/l) observerades hos 41% av donatorerna och övergående trombocytopeni (trombocyttal < 100 x 10⁹/l) efter filgrastimbehandling och leukaferes observerades hos 35% av donatorerna.

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 Accofil användning hos geriatriska patienter för andra godkända Accofil indikationer.

Pediatrika patienter med allvarlig kronisk neutropeni

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Effekterna av överdosering av Accofil 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

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

Farmakodynamisk effekt

Human G-CSF är ett glykoprotein som reglerar produktionen och frisättningen av funktionella neutrofila granulocyter från benmärgen. Accofil 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)	1995-2006 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

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

^b Analysen inkluderar patienter som fick benmärgstransplantation under denna period

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

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

Användning av filgrastim hos barn eller vuxna med SCN (svår kronisk, cyklisk och idiopatisk neutropeni) inducerar en kvarstående ökning av ANC 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 behandlingar. 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 eller 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 Accofil 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 halveringstider.

Linjäritet

Det finns ett positivt linjärt samband mellan dos och serumkoncentration av filgrastim, oavsett om det administrerats intravenöst eller subkutant. Efter subkutan administrering av rekommenderade doser bibehålls serumkoncentrationer över 10 ng/ml under 8-16 timmar. Distributionsvolymen i blod är ca 150 ml/kg.

Prekliniska uppgifter

Filgrastim studerades i allmäntoxicitetsstudier upp till 1 år långa. Resultaten visade förändringar som kunde tillskrivas de förväntade farmakologiska verkningarna, 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 µg/kg/dag) administrering av filgrastim till kaniner under organogenes perioden 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 Accofil, observerades jämförbara resultat och dessutom ökat antal fostermisbildningar vid dosen 100 µg/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 µg/kg/dag. Högsta dos som inte hade några embryo-fetala toxicitetseffekter i denna studie var 10 µg/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 µg/kg/dag. Avkomman från råttor som fick filgrastim under den perinatale perioden eller doperioden uppvisade fördröjd extern differentiering och hämmad tillväxt (≥ 20 µg/kg/dag) och något lägre överlevnad (100 µg/kg/dag).

Filgrastim hade ingen synbar effekt på fertiliteten hos varken honråttor eller hanråttor.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En ml lösning innehåller 60 miljoner enheter (ME) (motsvarande 600 mikrogram [µg]) filgrastim.

En förfylld spruta innehåller 30 ME (motsvarande 300 mikrogram) filgrastim i 0,5 ml injektions-/infusionsvätska, lösning.

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

Hjälpämnen

Isättika, natriumhydroxid, sorbitol (E420) , polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

Hjälpämne med känd effekt

En ml lösning innehåller 50 mg sorbitol (E420).

Blandbarhet

Accofil får inte spädas med natriumkloridlösningar.

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 Amgen för Neupogen, Neupogen®, Neupogen® Novum

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.

Hållbarhet, förvaring och hantering

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

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

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 15 dagar. Vid slutet av denna period ska produkten inte sättas tillbaka i kylskåp utan ska kasseras.

Förvara sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktions

Vid behov kan Accofil spädas i 5 % glukos. 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.

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

Utspädd i 5 % glukos är Accofil kompatibelt med glas och flera olika plaster, däribland PVC, polyolefin (en 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.

Användning av förfylld spruta utan nålskydd

Administrera dosen på brukligt sätt.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

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

Klar, färglös lösning.

5 styck förfylld spruta med automatiskt nålskydd, 1580:83, F

5 styck förfylld spruta, *tillhandahålls för närvarande ej*

Följande produkter har även paralleldistribuerade förpackningar:

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