

VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

1. HEITI LYFS

Filgrastim ratiopharm 30 milljón a.e./0,5 ml stungulyf eða innrennslislyf, lausn

2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

Hver ml af stungulyfi eða innrennslislyfi, lausn inniheldur 60 milljón alþjóðlegar einingar (600 µg) af filgrastimi.

Hver áfyllt sprauta inniheldur 30 milljón a.e. (300 µg) af filgrastimi í 0,5 ml innrennslis-eða stungulausn.

Filgrastim (raðbrigða methionyl hvítkornavaxtarþáttur manna) er framleitt í *Escherichia coli* K802 með raðbrigða erfðatækni.

Hjálparefni: Hver ml af lausn inniheldur 50 mg af sorbitóli. Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf eða innrennslislyf, lausn.

Tær, litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Filgrastim ratiopharmi er ætlað að stytta þann tíma sem daufkyrningafæð varir og draga úr tíðni daufkyrningafæðar með hita hjá sjúklingum sem fá viðurkennda frumudrepani krabbameinslyfjameðferð vegna illkynja sjúkdóma (að undanskildu langvinnu kyrningahvítblæði og mergmisþroskaheilkenni og til að stytta þann tíma sem daufkyrningafæð varir hjá sjúklingum sem gangast undir beinmergseyðandi (myeloablative) meðferð á undan beinmergsígræðslu þegar talin er aukin hættu á langvarandi, alvarlegri daufkyrningafæð. Öryggi og verkun filgrastims er sambærileg hjá börnum og fullorðnum sem fá frumueyðandi krabbameinslyfjameðferð.

Filgrastim ratiopharm er ætlað til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið (mobilisation of peripheral blood progenitor cells [PBPC]).

Hjá sjúklingum, bæði börnum og fullorðnum, með alvarlega meðfædda, lotubundna eða daufkyrningafæð af óþekktum orsökum (ideopathic), þar sem magn daufkyrninga (Absolute Neutrophil Count, ANC) er $\leq 0,5 \times 10^9/l$ og saga um alvarlegar eða síendurteknar sýkingar er ráðlögð langtíameðferð með Filgrastim ratiopharmi, til að auka daufkyrningamagn og draga úr tíðni og tímalengd sýkingatengdra atburða.

Filgrastim ratiopharm er notað í meðferð langvarandi daufkyrningafæðar (ANC jafnt og eða minna en $1,0 \times 10^9/l$), hjá sjúklingum með langt gengna HIV-sýkingu, til að draga úr hættu á bakteríusýkingum þegar önnur meðferðarúrræði eru ekki möguleg.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Sérstök skilyrði

Filgrastin á aðeins að gefa í samráði við krabbameinsmiðstöð sem hefur reynslu í notkun hvítkornavaxtaþátta (G-CSF) og blóðsjúkdómafræðum og býr yfir nauðsynlegum greiningarbúnaði til slíkra meðferða. Losunar- og söfnunaraðgerðirnar skal framkvæma í samráði við krabbameins- og blóðsjúkdómamiðstöð með viðunnandi reynslu á þessu sviði og aðstöðu til að hafa eftirlit með blóðmyndandi frumum.

Viðurkennd frumudrepanði krabbameinslyfjameðferð

Ráðlagður skammtur af filgrastimi er 0,5 milljón a.e. (5 µg)/kg á dag. Fyrsta skammtinn af filgrastimi skal ekki gefa fyrr en að minnsta kosti 24 tímum eftir gjöf krabbameinslyfja. Filgrastim má gefa daglega með inndælingu undir húð eða sem innrennslislyf í æð þynnt í 50mg/ml (5%) glúkósalausn sem gefin er á 30 mínútum (sjá leiðbeiningar um þynningu í kafla 6.6).

Lyfjagjöf með inndælingu undir húð er ákjósanlegust í flestum tilvikum. Rannsókn á virkni einstakra skammta benti til þess að lyfjagjöf í æð geti stýtt virknitíma lyfsins. Mikilvægi þessarar niðurstöðu fyrir meðferð með mörgum skömmtum af lyfinu er óljós. Lyfjaform skal fara eftir aðstæðum meðferðar hverju sinni. Í slembuðum klínískum rannsóknum var notast við 23 milljón a.e. (230 µg)/m² dagskammta (4,0 til 8,4 µg/kg/dag), gefnum í sprautu undir húð.

Daglegri gjöf filgrastims skal halda áfram fram yfir lágsta gildi daufkyrninga og þangað til daufkyrningar hafa náð eðlilegum gildum á nýjan leik. Eftir viðurkenndar krabbameinslyfjameðferðir við æxlum, eitlaæxlum og hvítblæði þarf allt að 14 daga meðferð til að fullnægja þessum skilyrðum. Eftir innleiðslu- og upprættingarmeðferð (induction and consolidation treatment) við bráðu kyrningahvítblæði getur þurft talsvert lengri meðferð (allt að 38 daga), allt eftir tegund, skömmtum og áætlun krabbameinslyfjamæðferðar sem notuð er.

Hjá sjúklingum sem fá frumudrepanði krabbameinslyfjameðferð verður skammvinn hækkun daufkyrninga, yfirleitt 1-2 dögum eftir að meðferð með filgrastimi hefst. Þrátt fyrir það er nauðsynlegt að halda áfram filgrastim meðferð þar til magn daufkyrninga hefur náð áætluðu lágmarki og náð eðlilegum gildum til að viðhalda virkni meðferðarinnar. Ekki er mælt með að filgrastim meðferð sé hætt áður en magn daufkyrninga hefur náð áætluðu lágmarki.

Sjúklingar sem hafa fengið beinmergsígræðslu í kjölfar beinmergsfrumueyðingar (myeloablatve therapy)

Ráðlagður byrjunarskammtur af filgrastimi er 1,0 milljón a.e. (10 µg)/kg á dag gefinn sem 30 mínútna eða 24 klukkustunda dreypilyf í æð eða undir húð. Filgrastim skal þynna í 20 ml af 50 mg/ml (5%) glúkósalausn fyrir dreypilyf í æð (sjá leiðbeiningar um þynningu í kafla 6.6).

Fyrsta skammtinn af filgrastimi skal ekki gefa innan 24 tíma frá frumudrepanði krabbameinslyfjameðferð eða innan 24 tíma frá beinmergsígræðslu.

Þegar lágsta gildi daufkyrninga er náð skal títra dagsskammt filgrastims eftir gildi daufkyrninga sem hér segir:

Magn daufkyrninga	Breyting á filgrastim- skammti
> 1,0 x 10 ⁹ /l í þrjá daga samfleytt	Minnka í 0,5 milljón a.e. (5 µg)/kg á dag
Síðan, ef ANC helst > 1,0 x 10 ⁹ /l í þrjá daga í viðbót	Hætta filgrastim- meðferð
Ef ANC lækkar í < 1,0 x 10 ⁹ /l meðan á meðferð stendur skal auka filgrastim- skammtinn að nýju samkvæmt skrefunum hér að ofan	

Til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið, hjá sjúklingum sem undirgangast mergbælandi eða mergeyðandi meðferð, sem síðan gangast undir ígræðslu samgena (autologous) stofnfrumna blóðmyndandi frumna

Ráðlagður skammtur af filgrastimi þegar það er notað eitt og sér til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið, er 1,0 milljón a.e. (10 µg)/kg á dag gefinn sem 24 klukkustunda samfelld innrennsli undir húð eða með daglegri inndæling undir húð einu sinni á dag í 5 til 7 daga samfleytt. Filgrastim skal þynna í 20 ml af 50 mg/ml (5%) glúkósalausn fyrir innrennslislyf (sjá leiðbeiningar um þynningu í kafla 6.6). Tímasetning hvítfrumusöfnunar (leukapheresis): Oft nægir hvítfrumusöfnun einu sinni eða tvisvar sinnum á 5. eða 6. degi. Undir öðrum kringumstæðum getur frekari hvítfrumusöfnun verið nauðsynleg. Halda skal áfram að gefa filgrastim- skammta allt til síðustu hvítfrumusöfnunar.

Ráðlagður skammtur af filgrastimi til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið, eftir beinmergfrumubælandi krabbameinslyfjameðferð er 0,5 milljón a.e. (5 µg)/kg á dag, gefinn daglega sem inndæling undir húð frá fyrsta degi eftir að lyfjameðferð líkur þar til að magn daufkyrninga hefur náð áætluðu lágmarksgildi og náð eðlilegum mörkum að nýju. Hvítfrumusöfnun skal fara fram á tímabilinu þegar ANC hækkar úr $< 0,5 \times 10^9/l$ í $> 5,0 \times 10^9/l$. Hjá sjúklingum sem hafa ekki gengist undir umfangsmikla krabbameinslyfjameðferð dugur ein hvítfrumusöfnun oft. Undir öðrum kringumstæðum er mælt með frekari hvítfrumusöfnun.

Til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið hjá heilbrigðum gjöfum, fyrir ósamgena (allogeneic) ígræðslu stofnfrumna blóðmyndandi frumna.

Til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið hjá heilbrigðum gjöfum skal gefa filgrastim í 1,0 milljón a.e. (10 µg)/kg skömmtum á dag, undir húð í 4 til 5 daga samfleytt. Hvítfrumusöfnun skal hefjast á 5. degi og halda áfram allt að 6. degi, sé þess þörf, til að safna 4×10^6 CD34⁺ frumum fyrir hvert kg af líkamsþyngd mergþegans.

Í sjúklingum með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð (Severe Chronic Neutropenia, SCN)

Meðfædd daufkyrningafæð

Ráðlagður byrjunarskammtur er 1,2 milljón a.e. (12 µg)/kg á dag, gefinn undir húð sem einn skammtur eða sem dreifðir skammtar.

Sjálfvakin- eða lotubundin daufkyrningafæð

Ráðlagður byrjunarskammtur er 0,5 milljón a.e. (5 µg)/kg á dag, gefinn undir húð sem einn skammtur eða sem dreifðir skammtar.

Breyting á skammti

Filgrastim skal gefið daglega sem inndæling undir húð þar til fjöldi daufkyrninga er orðinn hærri en $1,5 \times 10^9/l$ og helst stöðugt yfir þeim mörkum. Þegar þessum árangri hefur verið náð skal finna þann lágmarksskammt sem viðheldur þessu gildi. Lengri tíma dagleg lyfjagjöf er nauðsynleg til að viðhalda viðunandi gildi daufkyrninga. Eftir 1 til 2 vikna meðferð má tvöfalda eða helminga skammtinn eftir svörun sjúklings. Eftir þann tíma má breyta skammtinum á 1 til 2 vikna fresti til að viðhalda meðalfjölda daufkyrninga á milli $1,5 \times 10^9/l$ og $10 \times 10^9/l$. Íhuga má að hækka skammta hraðar hjá sjúklingum sem fá alvarlegar sýkingar. Í klínískum rannsóknum sýndu 97% sjúklinga, sem svöruðu meðferðinni, fullkomin viðbrögð við skömmtum sem voru 2,4 milljón a.e. (24 µg)/kg á dag. Langtímaöryggi filgrastim skammta stærri en 2,4 milljón a.e. (24 µg)/kg á dag hjá sjúklingum með SCN hefur ekki verið staðfest.

HIV-smitaðir sjúklingar

Til meðferðar á daufkyrningafæð

Ráðlagður upphafsskammtur af filgrastimi er 0,1 milljón a.e. (1 µg)/kg á dag, gefinn daglega með inndælingu undir húð og skal auka skamma smám saman í mest 0,4 milljón a.e. (4 µg)/kg á dag þar til eðlilegt magn daufkyrninga næst og helst stöðugt (ANC $> 2,0 \times 10^9/l$). Í klínískum rannsóknum hafa yfir 90% sjúklinga svarað þessum skömmtum og miðgildi þess þar til fjöldi daufkyrninga var orðinn eðlilegur var 2 dagar.

Lítill hópur sjúklinga (innan við 10%) þurftu skammta sem námu allt að 1,0 milljón a.e. (10 µg)/kg á dag til að ná eðlilegum fjölda daufkyrninga.

Til að viðhalda eðlilegu magni daufkyrninga

Þegar daufkyrningafæð hefur verið snúið við skal finna þann lágmarksskammt sem viðheldur eðlilegum fjölda daufkyrninga. Mælt er með því að byrjað sé á að breyta skammtinum í 30 milljón a.e. (300 µg) sem gefinn er annan hvern dag, með inndælingu undir húð. Frekari breytingar á skömmtum gætu verið nauðsynlegar, eftir ANC-magni sjúklings, til að halda fjölda daufkyrninga yfir $2,0 \times 10^9/l$. Í klínískum rannsóknum þurfti 30 milljón a.e. (300 µg) skammta 1 til 7 daga vikunnar til að viðhalda $ANC > 2,0 \times 10^9/l$, þar sem miðgildi skammtatíðni var 3 dagar í viku. Langtímanotkun lyfsins kann að vera nauðsynleg til að viðhalda $ANC > 2,0 \times 10^9/l$.

Hópar með sérþarfir

Aldraðir sjúklingar

Klínískar rannsóknir á filgrastimi hafa haft lítinn fjölda aldraðra sjúklinga í úrtakinu en ekki hafa verið gerðar sérstakar rannsóknir á þessum hópi og því er ekki hægt að gefa sérstakar ráðleggingar um skammtastærð fyrir hann.

Sjúklingar með nýrna- eða lifrarvandamál

Rannsóknir á áhrifum filgrastims á sjúklinga með alvarlega skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi hafa sýnt svipuð lyfhrif og lyfjahvörf og hjá venjulegum einstaklingum. Breytingar á skömmtum eru óþarfar hjá þessum sjúklingum.

Notkun hjá börnum með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð og krabbamein

65% sjúklinga í klínísku rannsókninni á alvarlegri, langvarandi daufkyrningafæð voru undir 18 ára aldri. Virkni meðferðar var skýr fyrir þennan aldurshóp, sem innihélt flesta sjúklinga með meðfædda daufkyrningafæð. Enginn munur kom fram á öryggi meðferðar hjá börnum sem fengu meðferð við alvarlegri, langvarandi daufkyrningafæð.

Gögn úr klínískum rannsóknum á börnum benda til þess að verkun og öryggi filgrastims sé svipað hjá börnum og fullorðnum sem sæta frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð.

Ráðlagðir skammtar fyrir börn eru þeir sömu og hjá fullorðnum sem fá beinmergsbælandi krabbameinslyfjameðferð.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efni eða einhverju hjálparefna.

4.4 Sérstök varnarorð og varúðarreglur við notkun

Sérstakar viðvaranir

Filgrastim skal ekki nota til að auka skammta krabbameinslyfjameðferðar umfram viðurkennd meðferðaráform (sjá hér að neðan).

Filgrastim skal ekki gefa sjúklingum með alvarlega meðfædda daufkyrningafæð (Kostman-heilkenni) með afbrigðilegar frumuerfðir (sjá hér að neðan).

Sérstakar varúðarráðstafanir fyrir sjúklinga með brátt kyrningahvítblæði

Illkynja frumvöxtur

Hvítkornavaxtarþáttur getur örvað vöxt beinmergsfrumna *in vitro* og svipuð áhrif geta einnig sést hjá nokkrum öðrum frumtegundum *in vitro*.

Öryggi og verkun filgrastims hjá sjúklingum með mergmisþroska heilkenni eða langvarandi mergfrumumyndandi hvítblæði (chronic myelogenous leukaemia) hafa ekki verið staðfest. Ekki er því mælt með notkun filgrastims við þessar aðstæður/hjá þessum sjúklingum. Sérstaklega þarf að gæta þess að gera greinarmun á frumubreytingum langvarandi- og bráðs kyrningahvítblæðis.

Í ljósi takmarkaðra gagna um öryggi og virkni hjá sjúklingum með annars flokks bráðkyrningahvítblæði skal gæta varúðar við gjöf filgrastims.

Öryggi og virkni filgrastim-gjafar hjá *de novo* sjúklingum með brátt kyrningashvítblæði yngri en 55 ára með góðar frumuferðir [t(8;21), t(15;17), og inv(16)] hefur ekki verið staðfest.

Aðrar sérstakar varúðarráðstafanir

Eftirlit með þéttleika beina gæti verið nauðsynlegt fyrir sjúklinga með beinþynningarsjúkdóma sem fá stöðuga filgrastim- meðferð í meira en 6 mánuði.

Í sjaldgæfum tilfellum hafa lungnavandamál, einkum millivefslungnabólga, komið fram eftir inngjöf hvítkornavaxtarþáttar. Sjúklingar sem hafa nýlega fengið íferð í lungu (pulmonary infiltrates) eða lungnabólgu gætu verið í frekari hættu gagnvart þeim. Ef fram koma lungnatengd einkenni eins og hósti, hiti og andnað í kjölfar geislunarfræðilegra merkja um lungnasýkingu og hrörnnar á lungnastarfsemi geta þau verið undanfarar andnaðarheilkennis hjá fullorðnum. Í þessum tilvikum skal hætta að gefa filgrastim og hefja viðeigandi meðferð.

Sérstakar varúðarráðstafanir fyrir krabbameinssjúklinga

Hvítfrumnaþjölgun (leukocytosis)

Hjá minna en 5% sjúklinga sem fá filgrastim í stærri skömmtum en 0,3 milljón a.e./kg á dag (3 µg/kg á dag) hefur magn hvítfrumna mælst $100 \times 10^9/l$ eða meira. Ekkert bendir til að þetta stig hvítfrumnaþjölgunar hafi nein bein óæskileg áhrif. Sökum þeirrar mögulegu hættu sem stafar af hvítfrumnaþjölgun á háum stigum skal mæla hvítfrumumagn reglulega á meðan á meðferð með filgrastim stendur. Ef hvítfrumumagn mælist hærra en $50 \times 10^9/l$ eftir áætlaðan lágpunkt skal hætta filgrastim- meðferð tafarlaust. Þegar verið er að gefa filgrastim til losunar PBPC- frumna skal hinsvegar hætta meðferð eða minnka skammta ef hvítfrumumagn verður hærra en $70 \times 10^9/l$.

Hættur sem fylgja auknum skömmtum af krabbameinslyfjameðferð

Sérstaka varúð ber að sýna við þegar stórir skammtar eru notaðir við krabbameinslyfjameðferð sjúklinga, þar sem ekki hefur verið sýnt fram á betri horfur og þar sem hærri skammtar af krabbameinslyfjum geta valdið eitrunum tengdum hjarta, lungum, taugakerfi og húð (sjá samantekt eiginleika vöru fyrir þau efni sem verið er að nota í lyfjameðferðinni).

Filgrastim- meðferð útlökar ekki blóðflagnafæð (thrombocytopenia) og blóðleysi (anaemia) vegna beinmergsfrumubælandi krabbameinslyfja. Vegna þess að sjúklingur gæti mögulega þurft hærri skammta af krabbameinslyfjum (t.d. hámarks skammt samkvæmt meðferðaráætlun) getur hann verið í meiri hættu gagnvart blóðflagnafæð og blóðleysi. Mælt er með reglulegu eftirliti með magni blóðflagna og blóðkornaskila. Sérstaka varúð þarf að sýna við gjöf einstakra eða samsettra krabbameinslyfja sem vitað er að geti valdið blóðflagnafæð.

Sýnt hefur verið fram á að notkun filgrastim-losaðra PBPC-frumna dregur úr áhrifum og tímalengd blóðflagnafæðar eftir beinmergsbælandi- eða beinmergseyðandi meðferðar.

Aðrar sérstakar varúðarráðstafanir

Virkni filgrastims hjá sjúklingum með talsvert skertar beinmergsfrumumyndandi frumur (myeloid progenitors) hefur ekki verið rannsökuð. Filgrastim hefur aðallega áhrif á daufkyrningaforvera (neutrophil precursors) til að auka magn daufkyrninga. Svörun daufkyrninga í sjúklingum með skerta daufkyrningaforvera getur því verið minni (t.d. í þeim sem hafa gengist undir umfangsmikla geisla- eða krabbameinslyfjameðferð, eða þeim sem eru með beinmergsæxli).

Greint hefur verið frá tilfellum hýsilssóttar (graft versus host disease) og dauða hjá sjúklingum sem fengu hvítakornavaxtarþætti (G-CSF) eftir ósamgena beinmergsígræðslu (sjá kafla 5.1).

Aukin blóðmyndun í beinmerg sem svörun við meðferð með vaxtaþáttum hefur verið tengd við tímabundnar jákvæðar niðurstöður á beinskönnun. Taka ætti mið af því þegar beinskönnunarniðurstöður liggja fyrir.

Sérstakar varúðarráðstafanir fyrir sjúklinga sem hljóta meðferð til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg í blóð.

Losun

Enginn handahófs samanburður með tilliti til batahorfa hefur verið gerður á hinum tveimur losunaraðferðum sem mælt er með (filgrastim eingöngu eða með beinmergsfrumubælandi krabbameinslyfjameðferð) innan sama sjúklingaþýðis. Einstaklingsmunur og munur milli mælinga á CD34⁺ frumum gerir beinan samanburð á mismunandi rannsóknum erfiðan. Það er því erfiðt að mæla með einni aðferð umfram aðra. Val á losunaraðferð skal íhuga með tilliti til heildarmarkmiða meðferðar fyrir tiltekinn sjúkling.

Fyrri meðferð með frumudrepani krabbameinslyfjum

Hjá sjúklingum sem hafa gengist undir mjög umfangsmikla fyrri beinmergsfrumubælandi meðferð getur losun PBPC- frumna orðið ónóg til að ná þeim lágmarksafköstum sem mælt er með (2.0×10^6 CD34⁺ frumur/kg) eða samsvarandi hröðun á endurheimt blóðflagna.

Sum frumudrepani krabbameinslyf hafa sérstök eitrunaráhrif á blóðmyndandi frumur og geta haft neikvæð áhrif á losun þeirra. Þegar lyf á borð við melphalan, carmustine (BCNU) og carboplatin eru gefin til lengri tíma áður en reynt er að losa blóðmyndandi frumur geta þau dregið úr árangri losunarinnar. Hinsvegar hefur notkun melphalan, carboplatin eða BCNU samhliða filgrastimi borið árangur við losun blóðmyndandi frumna. Þegar ígræðsla PBPC-frumna er íhuguð er mælt með að leggja út áætlun fyrir losun stofnfrumnanna snemma í meðferð sjúklingsins. Sérstaka athugli skal veita magni blóðmyndandi frumna í slíkum sjúklingum áður en háir skammtar af krabbameinslyfjum eru gefnir. Ef árangur losunar er ónógur, samkvæmt viðmiðunum hér að ofan, skal íhuga meðferðir sem þurfa ekki stuðning blóðmyndandi frumna.

Mat á árangri losunar blóðmyndandi frumna

Við mat á magni blóðmyndandi frumna sem teknar eru úr sjúklingum sem fá meðferð með filgrastimi skal veita mælingaraðferðunum sérstaka athygli. Niðurstöður flæðisfrumumælinga (flow cytometric analysis) á magni CD34⁺ frumna eru breytilegar eftir þeim aðferðum sem notaðar eru, og því ber að túlka meðmæli byggð á niðurstöðum mælinga frá öðrum rannsóknarstofum varlega.

Tölfræðigreining á sambandi magns endurgefinna CD34⁺ frumna og hraða endurheimtar á blóðflögum eftir stóra skammta af krabbameinslyfjameðferð gefa til kynna flókið en samfelld samband.

Þau lágmarksafköst sem mælt er með, $2,0 \times 10^6$ CD34⁺ frumur/kg, eru byggð á útgefni reynslu af viðunandi enduruppbyggingu blóðs. Afköst umfram þessi lágmarksafköst virðast hafa fylgni með skjótari bata og þau sem eru undir þeim við hægari bata.

Sérstakar varúðarráðstafanir fyrir venjulega beinmergs-gjafa sem hljóta meðferð til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinberg út í blóðið

Losun PBPC- frumna hefur engan beinan læknisfræðilegan ávinning fyrir venjulega beinmergs-gjafa og er hún aðeins ætluð til undirbúnings fyrir stofnfrumuígræðslu.

Losun PBPC- frumna kemur aðeins til greina í frumugjöfum sem uppfylla öll læknisfræðileg skilyrði fyrir stofnfrumugjöf. Smitsjúkdómum og blóðfræðilegum gildum skal veita sérstaka athygli.

Öryggi og virkni filgrastims hefur ekki verið metið í venjulegum frumugjöfum yngri en 16 ára og eldri en 60 ára.

Tímabundin blóðflagnafæð (blóðflögur færri en $100 \times 10^9/l$) eftir filgrastim- inngjöf og hvítfrumusöfnun kom fram hjá 35% þátttakenda í rannsóknum. Meðal þessara þátttakenda komu fram tvö tilfelli þar sem blóðflögumagn var minna en $50 \times 10^9/l$ sem hægt var að rekja til hvítfrumusöfnunarinnar.

Ef þörf er á fleiri en einni hvítfrumusöfnun þarf að huga sérstaklega að frumugjöfum með færri en $100 \times 10^9/l$ blóðflögur fyrir hvítfrumusöfnun; yfirleitt skal ekki framkvæma hvítfrumusöfnun ef blóðflögumagn er minna en $75 \times 10^9/l$.

Hvítfrumusöfnun skal ekki framkvæma á frumugjöfum sem eru á blóðstorkuheftandi lyfjum eða eiga í erfiðleikum með stöðvun blæðinga.

Hætta skal filgrastim- gjöf eða skammturinn minnkaður ef hvítfrumumagn verður meira en $70 \times 10^9/l$.

Frumugjafar sem fá G-CSF til losunarar á PBPC- frumum skulu vera undir eftirliti þangað til blóðfræðilegir stuðlar þeirra ná aftur eðlilegum mörkum.

Tímabundnar breytingar á frumumyndun hafa komið fram í eðlilegum frumugjöfum eftir notkun á G-CSF. Gildi þessara breytinga fyrir þróun illkynjunar í blóði (haematological malignancy) er óþekkt. Langtíma eftirfylgnirannsóknir á frumugjöfum stendur yfir. Ekki er hægt að útloka hættu á myndun illkynja beinmergsklóns (malignant myeloid clone). Mælt er með því að söfnunarmiðstöðin skrásetji og fylgist kerfisbundið með frumugjöfunum í að minnsta kosti 10 ár til að tryggja eftirlit með langtímaöryggi þeirra.

Algeng en yfirleitt einkennalaus tilfelli miltisstækkunar (splenomegaly) og mjög sjaldgæf tilfelli miltisrífningar (splenic rupture) hafa gert vart við sig hjá heilbrigðum frumugjöfum og sjúklingum eftir notkun á G-CSF. Sum tilfelli miltisrífningar reyndust banvæn. Eftirlit ætti því að vera með miltisstærð (t.d. læknisskoðun, úthljóðsmælingar (ultrasound)). Íhuga skal miltisrífningu sem sjúkdómsgreiningu fyrir frumugjafa og/eða sjúklinga með verki ofarlega í vinstra kviðarholi, eða í enda axlar.

Eftir markaðssetningu hefur örsjaldan verið greint frá aukaverkunum í lungum (blóðhósti, lungnablæðing, lungnaiferð, mæði og sturefmisskortur) hjá heilbrigðum gjöfum. Ef grunur leikur á eða ef staðfest er að aukaverkanir í lungum séu til staðar skal íhuga að hætta meðferð með filgrastimi og veita viðeigandi læknishjálp.

Sérstakar varúðarráðstafanir fyrir frumuþega PBPC-frumna sem hafa verið virkjaðar með filgrastimi

Núverandi gögn benda til þess að ónæmisviðbrögð frumuþegans við PBPC-ígræðslu tengist aukinni hættu á bráða- og þrálátri hýsilssótt í samburði við beinmergsígræðslu.

Sérstakar varúðarráðstafanir fyrir sjúklinga með SCN

Blóðfrumumagn

Náið eftirlit skal hafa með magni blóðflaga, einkum á fyrstu vikum meðferðar með filgrastimi. Íhuga skal slitróttar stöðvanir á filgrastim- meðferð eða minnkun á skömmtum hjá sjúklingum sem fá blóðflagnafæð, þ.e. blóðflagnamagn sem er ítrekað lægra en $100.000/mm^3$.

Aðrar breytingar á blóðflögum eiga sér stað, til dæmis blóðleysi og tímabundnar aukningar á magni beinmergsfrumumyndandi frumna, sem gera náíð eftirlit með frumutölum nauðsynlegt.

Þróun hvítbæðis eða mergmisþroskaheilkennis

Sérstaka gát skal sýna við greiningu alvarlegra, þrálátra daufkyrningafæða til að greina þær frá öðrum blóðröskunum eins og formlausu blóðleysi (aplastic anaemia), myelodysplasiu og kyrningahvítblæði. Heildarmælingar blóðfrumna með mismunargreiningu og blóðflögumagni og mat á formfræði og kjarngerð beinmergs skal framkvæma áður en meðferð hefst.

Lág tíðni (um það bil 3%) mergmisþroskaheilkenna (MDS) kom fram í klínískum rannsóknum á sjúklingum sem voru með SCN og fengu meðferð með filgrastimi. Þessar niðurstöður hafa aðeins komið fram hjá sjúklingum með meðfædda daufkyrningafæð. MDS og hvítblæði fylgja sjúkdómnum og óvíst er um samband þeirra við filgrastim- meðferð. Um það bil 12% sjúklinga sem voru metnir með eðlilegar frumuferðir í grunnlínumælingum greindust síðar með afbrigðileg einkenni, t.d. einstæðu 7 (monosomy 7), við reglubundið endurtektarmat. Ef afbrigðilegar frumuferðir koma fram í sjúklingum með SCN skal meta ávinning og áhættu af frekari filgrastim- meðferð vandlega; hætta skal filgrastim- meðferð ef MDS eða hvítblæði koma fram. Enn sem komið er er óvíst hvort langtímameðferð sjúklinga með SCN veldur aukinni hættu á afbrigðilegum frumerfðum, MDS eða þróun hvítblæðis. Mælt er með að frumuferðir og formgerð beinmergs sjúklinga séu athugaðar reglulega (á um það bil 12 mánaða fresti).

Aðrar sérstakar varúðarráðstafanir

Ekki er hægt að útiloka veirusýkingar sem orsök tímabundinnar daufkyrningafæðar.

Stækkun milta er bein afleiðing filgrastim- meðferðar. Þrjátíu og eitt prósent (31%) sjúklinga í rannsóknum reyndust hafa áþreifanlega miltisstækkun. Aukningar á rúmmáli milta voru mældar með geislun, komu yfirleitt fram snemma í filgrastim- meðferðinni og voru yfirleitt aðeins upp að vissu marki. Minnkaðir skammtar hægðu á eða stöðvuðu stækkun milta, og 3% sjúklinga þurftu miltisnám (splenectomy). Miltisstærð skal meta reglulega. Óvenjulegar aukningar á rúmmáli milta ætti að vera hægt að finna með því að þreifa á kvið sjúklings.

Blóðmiga/prótínmiga (haematura/proteinuria) kom fram hjá litlum hóp sjúklinga. Reglulegar þvagprufur skulu framkvæmdar til að hafa eftirlit með þessum einkennum.

Öryggi og virkni lyfsins hjá nýfæddum börnum og sjúklingum með ónæmistengda daufkyrningafæð (autoimmune neutropenia) hafa ekki verið staðfest.

Sérstakar varúðarráðstafanir fyrir HIV- smitaða sjúklinga

Blóðfrumumagn

Náið eftirlit skal hafa með ANC, einkum á fyrstu vikum meðferðar með filgrastimi. Hjá sumum sjúklingum koma fram mjög hröð viðbrögð og töluverð aukning á magni daufkyrninga eftir fyrsta skammt af filgrastimi. Mælt er með því að ANC sé mælt daglega fyrstu 2 til 3 dagana eftir filgrastim inngjöf. Eftir þann tíma er mælt með að ANC sé mælt að minnsta kosti tvisvar í viku fyrstu tvær vikurnar, og eftir það einu sinni í viku eða aðra hverja viku meðan á viðhaldsmeðferð stendur. Meðan sjúklingurinn er á slitróttum filgrastim- skömmtum sem nema 30 milljón a.e. (300 µg) á dag geta orðið miklar sveiflur á ANC hans. Til að áætla lágpunkt ANC sjúklingsins er mælt með að blóðsýni séu tekin til ANC- mælingar strax á undan inngjöf filgrastims.

Hættur sem fylgja hækkuðum/stækkuðum skömmtum af beinmergsfrumubælandi lyfjum

Filgrastim- meðferð útilokar ekki blóðflagnafæð (thrombocytopenia) og blóðleysi (anaemia) vegna beinmergsfrumubælandi lyfja. Þar sem sjúklingurinn gæti fengið fleiri þessara lyfja eða stærri skammta af þeim með filgrastim- meðferð getur hann verið í aukinni hættu um að þróa með sér blóðflagnafæð eða blóðleysi. Mælt er með reglulegu eftirlit með blóðfrumutölum (sjá að ofan).

Beinmergsfrumubæling af völdum sýkinga og illkynja sjúkdóma

Daufkyrningafæð getur stafað af tækifærissýkingum í beinmerg á borð við *Mycobacterium avium* complex eða illkynja sjúkdóma eins og eitlaæxli. Í meðhöndlun sjúklinga með þekktar sýkingar eða illkynja sjúkdóms í beinmerg skal íhuga viðeigandi meðferð á þessum kvillum samhliða filgrastim- meðferð við daufkyrningafæð. Áhrif filgrastims á daufkyrningafæð af völdum sýkinga eða illkynjunar í beinmerg hafa ekki verið staðfest.

Séstakar varúðarráðstafanir fyrir sjúklinga með sigðfrumusjúkdóm (sickle cell disease)

Neyðartilvik tengd sigðfrumum, í sumum tilfellum banvæn, hafa komið upp eftir filgrastim- notkun hjá sjúklingum með sigðfrumusjúkdóm. Læknar ættu að sýna aðgát þegar filgrastim- meðferð er

ihuguð fyrir sjúklinga með sigðfrumusjúkdóm og ekki taka ákvörðun fyrr en mögulegur ávinningur og áhætta af slíkri meðferð hafa verið vandlega metin.

Hjálparefni

Filgrastim ratiopharm inniheldur sorbitol. Sjúklingar með sjaldgæfa erfðagalla sem valda frúktósaþoli ættu ekki að nota þetta lyf.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Öryggi og virkni filgrastims gefnu samhliða beinmergsfrumubælandi frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð hefur ekki verið staðfest með vissu. Þar sem hraðskiptandi beinmergsfrumur (rapidly dividing myeloid cells) eru viðkvæmar fyrir slíkri beinmergsbælandi krabbameinslyfjameðferð er ekki mælt með notkun filgrastims á tímabilinu 24 tímum fyrir til 24 tímum eftir krabbameinslyfjameðferð. Frumniðurstöður lítillar rannsóknar á sjúklingum sem fengu filgrastim samhliða 5-Fluorouracil gefa til kynna að það valdi alvarlegri daufkyrningafæð.

Hugsanlegar milliverkanir við aðra blóðvaxtarþætti og frumuboða hafa ekki verið rannsakaðar í klínískum rannsóknum.

Þar sem litúum eykur losun daufkyrninga er líklegt að það auki áhrif filgrastims. Slík milliverkun hefur ekki verið rannsökuð formlega, en ekkert bendir til þess að hún sé skaðleg.

4.6 Meðganga og brjóstgjöf

Engin haldbær gögn eru til um notkun filgrastims hjá þunguðum konum. Til eru gögn sem sýna fram á að filgrastim getur borist gegnum legköku. Rannsóknir á dýrum hafa gefið til kynna eituráhrif við æxlun (reproductive toxicity) (sjá kafla 5.3). Áhættan hjá mönnum er óþekkt. Filgrastim skal ekki nota á meðgöngu nema þess gerist brýn nauðsyn.

Ekki er vitað hvort filgrastim getur borist í brjóstamjólk. Losun filgrastims í brjóstamjólk hefur ekki verið rannsökuð í dýrum. Ákvörðun um hvort brjóstgjöf eða filgrastim-meðferð skuli haldið áfram eða hætt skal taka með tilliti til gildi brjóstgjafar fyrir barnið og gildi filgrastim-meðferðar fyrir móðurina.

4.7 Hæfni til aksturs og notkunar véla

Filgrastim hefur smávægileg eða í meðallagi mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ef sjúklingurinn finnur fyrir þreytu, skal gæta varúðar við akstur bifreiðar og við notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Í meðferðartilraunum voru 541 krabbameinssjúklingi og 188 heilbrigðum sjálfboðaliðum gefið Filgrastim ratiopharm. Öryggi Filgrastim ratiopharms í þessum rannsóknum var sambærilegt við samanburðarlyf.

Eftirfarandi aukaverkanir og tíðni þeirra hafa verið skrásett meðan á filgrastim-meðferð stóð samkvæmt útgefnum niðurstöðum.

Mat á aukaverkunum byggir á eftirfarandi tíðniupplýsingum:

Mjög algengar:	≥1/10
Algengar:	≥1/100, <1/10
Sjaldgæfar:	≥1/1.000, <1/100
Mjög sjaldgæfar:	≥1/10.000, <1/1.000
Koma örsjaldan fyrir:	<1/10.000
Tíðni ekki þekkt:	Ekki hægt að meta út frá núverandi gögnum.

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Í krabbameinssjúklingum

Í klínískum rannsóknum voru algengustu aukaverkanir sem hægt var að rekja til filgrastims í ráðlögðum skömmtum daufir eða meðalmiklir vöðva- og beinverkir í 10% sjúklinga, og miklir vöðva- og beinverkir í 3% sjúklinga. Venjuleg verkjalyf eru yfirleitt notuð til að dayfa vöðva- og beinverki. Aukaverkanir sem ekki eru eins tíðar eru meðal annars þvagtruflanir, oftast mild eða miðlungsmikil þvaglátstregða (dysuria).

Í slembuðum rannsóknum með lyfleysusamanburði jók filgrastim ekki á nýgengi aukaverkana sem fylgja krabbameinslyfjameðferð. Aukaverkanir sem komu fram jafnoft hjá sjúklingum sem fengu filgrastim + krabbameinslyf og lyfleysu + krabbameinslyf voru meðal annars ógleði og uppköst, hárflokkur, niðurgangur, þreyta, lystarstol, slímbólga, höfuðverkur, hósti, útbrot, verkir fyrir brjósti, almennt máttleysi, eymsli í hálsi, hægðatregða og almennur sársauki.

Afturkræf, skammtaháð og í flestum tilfellum mild eða miðlungsmikil hækkun á lactate dehydrogenasa (LDH)(50% sjúklinga), alkalískum fosfatasa (35% sjúklinga), þvagsýru (25% sjúklinga) og gamma-glútamýl transpeptíðasa (GGT)(10% sjúklinga) komu fram við filgrastim-meðferð í ráðlögðum skömmtum.

Tímabundnar lækkanir á blóðþrýstingi, sem ekki þarfnast lækninga meðferðar, hafa einstaka sinnum komið fram.

Greint hefur verið frá tilfellum hýsilssóttar (graft versus host disease) og dauða hjá sjúklingum sem fengu hvítakornavaxtarþætti (G-CSF) eftir ósamgena beinmergsígræðslu (sjá kafla 5.1).

Æðasjúkdómar, meðal annars æðalokandi sjúkdómur (veno-occlusive disease) og raskanir á vökvamagni, hafa einstaka sinnum komið fram hjá sjúklingum sem fá ígræðslu eigin beinmergs í kjölfar háskammta krabbameinslyfja meðferðar. Ekki hefur verið sýnt fram á orsakasamband við filgrastim.

Mjög sjaldgæf tilfelli æðabólgu í húð (cutaneous vasculitis) hafa komið fram í sjúklingum á filgrastimi. Virkni æðabólgu í sjúklingum á filgrastimi er óþekkt.

Tilkynnt hefur verið um einstaka tilfelli af Sweet's- heilkenni (acute febrile dermatosis). Þar sem mikill hluti þessara sjúklinga var með hvítblæði, sem vitað er að tengist Sweet's-heilkenni, hefur hinsvegar ekki verið sýnt fram á orsakasamband við filgrastim.

Versnun liðagigtar hefur komið fram í einstaka tilfellum.

Greint var frá kristallagigt hjá sjúklingum með krabbamein sem fengu meðferð með filgrastimi.

Sjaldgæfar aukaverkanir í lungum, meðal annars millivefslungnabólga, lungnabjúgur og íferð í lungum (pulmonary infiltrates) hafa komið fram í sumum tilvikum og endað í andnauðarheilkennum fullorðinna (ARDS), sem geta verið banvæn (sjá kafla 4.4).

Ofnæmisviðbrögð: Ofnæmisviðbrögð, meðal annars bráðafnæmi, útbrot, ofsakláði, ofsabjúgur, andþrengsli og lágþrýstingur, við fyrstu eða síðari meðferðum, hafa komið fram í sjúklingum á filgrastimi. Á heildina litið voru ofnæmistilvik algengari eftir að lyfið var gefið í æð. Í sumum tilfellum hafa einkenni tekið sig upp aftur við síðari lyfjagjafir, sem bendir til þess að um orsakasamband sé að ræða. Filgrastim-gjöf skal hætt algerlega hjá sjúklingum sem sýna alvarleg ofnæmisviðbrögð við lyfinu.

Einangruð tilfelli sigðfrumukrísa hafa komið fram hjá sjúklingum með sigðfrumusjúkdóm (sjá kafla 4.4).

MedDRA flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir
<i>Efnaskipta- og næringarraskanir</i>	Mjög algengar:	Aukið magn alkaline fosfatasa, aukið magn LDH , aukið magn þvagsýru.
<i>Taugakerfissraskanir</i>	Algengar:	Höfuðverkur
<i>Æðakerfissraskanir</i>	Sjaldgæfar:	Æðakerfissröskun (vascular disorder)
<i>Raskanir í öndunarferum og brjóstholi</i>	Algengar:	Hósti, eymsli í hálsi
	Koma örsjaldan fyrir:	Íferðarefni í lungum (pulmonary infiltrates)
<i>Raskanir í meltingarvegi</i>	Koma örsjaldan fyrir:	Ógleði/Uppköst
	Algengar:	Hægðatregða, lystarstól, niðurgangur, slímþolga (mucositis)
<i>Raskanir í lifur</i>	Mjög algengar:	Aukið magn GGT
<i>Húð og undirhúð</i>	Algengar:	Hárlos, útbrot
	Koma örsjaldan fyrir:	Sweet's-heilkenni, æðabólga í húð (cutaneous vasculitis)
<i>Stoðkerfi og stoðvefur</i>	Mjög algengar:	Brjóstverkur, vöðva- og beinverkur
	Koma örsjaldan fyrir:	Versnun á liðagigt
<i>Nýrna- og þvafæraraskanir</i>	Koma örsjaldan fyrir:	Afbrigðilegt þvag
<i>Almennar raskanir og ásand á lyfjagjafarstað</i>	Algengar:	Þreyta, almennt máttleysi
	Sjaldgæfar:	Almennur sársauki
	Koma örsjaldan fyrir:	Ofnæmisviðbrögð

Við losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið í venjulegum beinmergsgjöfum

Algengustu aukaverkanir sem fram komu voru daufur eða miðlungsmikill vöðva- og beinverkur. Hvítfrumnafjöldun (leukocytosis) (Hvítfrumur fleiri en $50 \times 10^9/l$) kom fram hjá 41% frumugjafa og tímabundin blóðsflagnafæð (thrombocytopenia)(blóðflögur færri en $100 \times 10^9/l$) eftir filgrastim- gjöf og hvítfrumusöfnun (leukapheresis) hjá 35% frumugjafa.

Minniháttar tímabundnar aukningar á alkaline fosfatasa, LDH, SGOT (serum glutamic oxaloacetic transaminase) og þvagsýru hafa komið fram hjá venjulegum frumugjöfum á filgrastimi, þessar aukningar voru án eftirstöðva.

Versnun liðagigtareinkenna hefur aðeins komið fram í mjög sjaldgæfum tilfellum.

Einkenni sem benda til alvarlegra ofnæmisviðbragða eru mjög sjaldgæf.

Höfuðverkir sem talið er að rekja megi til filgrastims hafa komið fram rannsóknum á PCPC-gjöfum.

Algeng en yfirleitt einkennalaus tilfelli miltisstækkunar (splenomegaly) og mjög sjaldgæf tilfelli miltisrífningar (splenic rupture) hafa komið fram hjá heilbrigðum frumugjöfum og sjúklingum eftir notkun á G-CSF (sjá kafla 4.4).

Eftir markaðssetningu hefur örsjaldan verið greint frá aukaverkunum í lungum (blóðhósti, lungnablæðing, lungnaiferð, mæði og súrefnisskortur) hjá heilbrigðum gjöfum (sjá kafla 4.4).

Kerfislíffæraflokkur (system organ class)	Tíðni	Aukaverkanir
<i>Blóð- og eitlaraskanir</i>	Mjög algengar:	Hvítfrumnafjölgun (leukocytosis), blóðflagnafæð (thrombocytopenia)
	Sjaldgæfar:	Miltisröskun (spleen disorder)
<i>Efnaskipta- og næringarraskanir</i>	Algengar:	Aukið magn alkaline fosfatasa, aukið magn LDH
	Sjaldgæfar:	Aukið SGOT, þvagsýra í blóði (hyperuricaemia)
<i>Taugakerfisraskanir</i>	Mjög algengar:	Höfuðverkur
<i>Stoðkerfi og stoðvefur</i>	Mjög algengar:	Vöðva- og beinverkir
	Sjaldgæfar:	Versnun á liðagigt
<i>Almennar raskanir og ástand á lyfjagjafarstað</i>	Sjaldgæfar:	Alvarleg ofnæmisviðbrögð

Í sjúklingum með SCN

Aukaverkanir tengdar filgrastimi hafa komið fram hjá SCN- sjúklingum, og í sumum tilfellum hefur tíðni þeirra minnkað með tímanum.

Algengustu aukaverkanir sem rekja mátti til filgrastims voru beinverkir og almennir vöðva- og beinverkir.

Aðrar aukaverkanir sem fram komu voru meðal annars stækkun á milta, sem í minnihluta tilfella fór vaxandi, og blóðflagnafæð (thrombocytopenia) Höfuðverkur og niðurgangur hafa stundum fylgt byrjun filgrastim- meðferðar, yfirleitt hjá innan við 10% sjúklinga. Blóðleysi og blóðnasir hafa einnig komið fram.

Tímabundnar aukningar, sem engin einkenni fylgdu, komu fram á þvagsýru í blóði (serum uric acid), lactic dehydrogenase og alkalískum fosfatasa. Tímabundnar, miðlungsmiklar lækkanir á blóðsykri utan föstu hafa einnig komið fram.

Aukaverkanir sem mögulega má rekja til filgrastim- meðferðar og komu yfirleitt fram hjá innan við 2% af SCN- sjúklingum voru viðbrögð á stungustað, höfuðverkur, lifrarstækkun, liðverkir, hárlas, beinþynning og útbrot.

Í langtímameðferð hefur æðabólga í húð komið upp í 2% SCN-sjúklinga. Mjög fá tilfelli próteinmigu/blóðmigu (proteinuria/haematuria) hafa komið upp.

Kerfislíffæraflokkur (system organ class)	Tíðni	Aukaverkanir
<i>Blóð- og eitlaraskanir</i>	Mjög algengar:	Blóðleysis, miltisstækkun (splenomegaly)
	Algengar:	Blóðflagnafæð (thrombocytopenia)
	Sjaldgæfar:	Miltisröskun (spleen disorder)
<i>Efnaskipta- og næringarraskanir</i>	Mjög algengar:	Lækkaður blóðsykur, hækkaður alkanline fosfatasi, hækkað LDH, þvagsýra í blóði (hyperuricaemia)
<i>Taugakerfisaraskanir</i>	Algengar:	Höfuðverkur
<i>Raskanir í öndunarferum og brjóstholi</i>	Mjög algengar:	Blóðnasir
<i>Raskanir í meltingarvegi</i>	Algengar:	Niðurgangur
<i>Raskanir í lifur</i>	Algengar:	Lifrarstækkun (hepatomegaly)
<i>Húð og undirhúð</i>	Algengar:	Hárlos, æðbólga í húð (cutaneous vasculitis), sársauki á stungustað, útbrot
<i>Stoðkerfi og stoðvefur</i>	Mjög algengar:	Vöðva- og beinverkir
	Algengar:	Beinþynning
<i>Nýrna- og þvagfæraraskanir</i>	Sjaldgæfar:	Blóðmiga (haematuria), próteinmiga (proteinuria)

Hjá HIV-smituðum sjúklingum

Í klínískum rannsóknum voru einu aukaverkanirnar sem stöðugt var hægt að rekja til filgrastim- gjafar vöðva- og beinverkir, einkum daufir eða meðalsterkir beinverkir og vöðvaþrautir (myalgia). Nýgengi þessara aukaverkana var svipuð og hjá krabbameinssjúklingum.

Stækkun á milta tengd filgrastim- meðferð kom fram hjá innan við 3% sjúklinga. Í öllum tilfellum reyndist stækkunin lítil eða miðlungsmikil við læknisskoðun og sjúkdómsframvindan var góðkynja; engir sjúklingar voru greindir með miltisöfðing (hypersplenism) og enginn sjúklingur þurfti að gangast undir miltisnám (splenectomy). Þar sem stækkun á milta er algeng í HIV- sýktum sjúklingum og er yfirleitt til staðar í mismiklum mæli í flestum sjúklingum með AIDS er samband hennar við filgrastim- meðferð óljós.

Kerfislíffæraflokkur (system organ class)	Tíðni	Aukaverkanir
<i>Blóð- og eitlaraskanir</i>	Algengar:	Miltisröskun (spleen disorder)
<i>Stoðkerfi og stoðvefur</i>	Mjög algengar:	Vöðva- og beinverkir

4.9 Ofskömmtun

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmtun.

Þegar filgrastim- meðferð er hætt eru afleiðingarnar yfirleitt 50% minnkun á dauðkyrningum í umferð innan 1 til 2 daga, og eðlilegt magn næst yfirleitt aftur innan 1 til 7 daga.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Þættir til örvar, ATC flokkur: L03AA02

Human G-CSF er glýkóprótein sem stýrir myndun og losun starfhæfra daufkyrninga úr beinmergnum. Filgrastim ratiopharm sem inniheldur r-metHuG-CSF (filgrastim) veldur merkjanlegri aukningu á magni daufkyrninga í útlægu blóði (peripheral blood neutrophil counts) innan 24 klukkustunda, með minniháttar aukningu á einkjörnungum (monocytes). Hjá sumum sjúklingum með SCN getur filgrastim einnig valdið minniháttar aukningu á sýrumfrumum (eosophils) og basafurumum (basophils) í umferð miðað við grunnlínu; sumir af þessum sjúklingum gætu komið fram með sýrufrumuofgnótt (eosophilia) eða basafurumuofgnótt (basophilia) fyrir meðferð. Aukningar á magni daufkyrninga eru skammtatengdar við ráðlagða skammta. Daufkyrningar sem eru framleiddir fyrir tilstilli filgrastim-meðferðar sýna venjulega eða aukna virkni, samkvæmt prófunum á efnasvörunar- og sýklaátsvirkni. Eftir að filgrastim-meðferð er hætt fellur magn daufkyrninga í umferð um 50% eftir 1 til 2 daga, og nær eðlilegum mörkum eftir 1 til 7 daga.

Notkun filgrastims hjá sjúklingum sem í frumudrepani krabbameinslyfjameðferð dregur marktækt úr nýgengi, alvarleika og tímalengd daufkyrningafæðar (neutropenia) og hitadaufkyrningafæðar (febrile neutropenia). Filgrastim-meðferð dregur marktækt úr tímalengt hitadaufkyrningafæðar, sýklalyfjanotkun og spítalavist eftir aðleiðslukrabbameinslyfjameðferð fyrir bráðamergrumumyndandi hvítblæði (acute myelogenous leukaemia) eða beinmergseyðandi meðferð á undan beinmergsígræðslu. Nýgengi hita og skrásettra sýkinga minnkuðu við hvorugar aðstæður. Tímalengd hita minnkaði ekki í sjúklingum sem gengust undir mergrumunámsmeðferð á undan beinmergsígræðslu.

Notkun filgrastims, bæði eins og sér og eftir krabbameinslyfjameðferð, virkjar blóðmyndandi frumur (heamatopoietic cells) í útlægu blóði. Þessar PBPC- frumur má fjarlægja og dreypa svo inn aftur eftir háa skammta af frumudrepani krabbameinslyfjameðferð, annað hvort í stað beinmergsígræðslu eða samhliða henni. Inrennsli PBPC- frumna hraðar afturbata blóðs og minnkar líkur á blæðingu og þörf fyrir blóðkornagjöf.

Þeir sem fá PBPC-frumur sem virkjaðar hafa verið með filgrastimi ígræddar sýna marktækt skjótari afturbata blóðs, sem veldur marktækri styttingu á þeim tíma sem þarf til afturbata blóðkorna af sjálfsdáðum samanborið við beinmergsígræðslu.

Í einni evrópskri aftursýnni rannsókn, þar sem mat var lagt á notkun G-CSF eftir ósamgena beinmergsígræðslu í sjúklingum með brátt hvítblæði, bentu niðurstöður til aukinnar hættu á hýsilssótt, meðferðartengdum dauða og dauða þegar G-CSF var gefinn. Í annarri alþjóðlegri aftursýnni rannsókn á sjúklingum með brátt eða langvarandi kyrningahvítblæði var ekki sýnt fram á nein áhrif á hættu á hýsilssótt, meðferðartengdum dauða og dauða. Í heildargreiningu (meta-analysis) á rannsóknum á ósamgena ígræðslum, þ.m.t. niðurstöður úr 9 framskyggnum slembiröðuðum rannsóknum, 8 aftursýnum rannsóknum og 1 tilfella- og viðmiðarannsókn, var ekki sýnt fram á áhrif á hættu á bráðri hýsilssótt, langvinnri hýsilssótt eða snemmkomnum meðferðartengdum dauða.

Hlutfallsleg áhætta (95% CI) fyrir hýsilssótt og meðferðartengdan dauða í kjölfar meðferðar með hvítkornavaxtarþætti eftir beinmergsígræðslu					
Útgáfa	Rannsóknar-tímabil	N	Bráð gráðu II-IV hýsilssótt	Langvinn hýsilssótt	Meðferðartengdur dauði
Heildargreining (2003)	1986-2001 ^a	1.198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Evrópsk aftursýn rannsókn (2004)	1992-2002 ^b	1.789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Alþjóðleg aftursýn rannsókn (2006)	1995-2000 ^b	2.110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^aGreiningin inniheldur rannsóknir varðandi beinmergsígræðslur á þessu tímabili; í sumum rannsóknum voru notaðir GM-CSF (hvítkorna-átfrumu-vaxtarþættir, granulocyte-macrophage-colony stimulating factor)

^bRannsóknin inniheldur sjúklinga sem fengu beinmergsígræðslu á þessu tímabili

Áður en frumuígræðsla er framkvæmd gerir notkun filgrastims til losunar PBPC- frumna í venjulegum frumugjöfum kleift að safna 4×10^6 CD34⁺ frumum/kg af líkamsþyngd frumuþega í meirihluta frumugjafa eftir tvær hvítfrumusafnanir (leukapheresis). Venjulegir frumuþegar fá skammt sem nemur 10 µg/kg á dag, gefinn undir húð í 4 til 5 daga samfleytt.

Notkun filgrastims hjá sjúklingum, börnum eða fullorðnum með SCN (severe congenital, cyclic and idiopathic neutropenia) veldur stöðugri aukningu á ANC í útlægu blóði og dregur úr sýkingum og tengdum atburðum.

Notkun filgrastims hjá HIV- sýktum sjúklingum viðheldur eðlilegu daufkyrningamagni, sem leyfir reglubundna inngjöf veirueyðandi og/eða annara mergfrumubælandi (myelosuppressive) lyfja. Ekkert bendir til þess að aukning HIV- veirufjöldunar komi fram í sjúklingum á filgrastimi.

Eins og aðrir blóðvaxtarþættir hefur G-CSF haft örvandi áhrif á innanþekjufrumur (endothelial cells) úr mönnum *in vitro*.

Virgni og öryggi Filgrastim ratiopharms hafa verið metin í slembuðum, stýrðum fasa III-rannsóknum á brjóstakrabbameini, lungnakrabbameini og Non-Hodgkin-Eitlæxlum. Enginn munur sem skipti máli kom fram milli Filgrastim ratiopharms og viðmiðunarlyfja hvað varðaði tímalengd alvarlegrar daufkyrningarfæðar eða nýgengi hitadaufkyrningafæðar.

5.2 Lyfjahvörf

Slembaðar, einblindar eins-skammts samanburðarrannsóknir á 196 heilbrigðum sjálfboðaliðum sýndu að lyfjahvörf Filgrastim ratiopharms var sambærilegt samanburðarlyfinu eftir inngjöf undir húð og í æð.

Hreinsun filgrastims úr blóði fylgir fyrsta stigs lyfhrifum eftir inngjafir undir húð og í æð. Helmingunartími filgrastims í blóðvökva eru um það bil 3,5 klukkustundir, með hreinsunarhlutfall sem nemur um 0.6ml/mín/kg. Stöðugt innrennsli filgrastims yfir 28 daga tímabil hjá sjúklingum sem eru að ná sér eftir ígræðslu eigin beinmergs benti ekki til þess að lyfið safnaðist fyrir og hafði sambærilegan helmingunartíma. Jákvætt línulegt samband er milli skammtastærðar filgrastims og hlutfalls þess í blóðvökva, hvort sem það var gefið undir húð eða í æð. Eftir að ráðlagðir skammtar voru gefnir undir húð hélst hlutfall lyfsins í blóðvökva yfir 10 ng/ml í 8 til 16 tíma. Magn dreifingar í blóði er um 150ml/kg.

Hjá krabbameinssjúklingum voru lyfhrif Filgrastim ratiopharms og samanburðarlyfsins sambærileg eftir bæði eina og endurtekna lyfjagjafir undir húð.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Aðrar upplýsingar en klínískar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, byggt á hefðbundnum rannsóknum á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum á erfðaefni og staðbundnu þoli.

Forklínísk gögn úr hefðbundnum rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta leiddu í ljós þau áhrif lyfsins sem búist var við, meðal annars aukið hvítfrumumagn, offjölgun mergfrumna (myeloid hyperplasia) í beinmergi, blóðkornamyndun utan beinmergs (extramedullary haematopoiesis) og stækkun á milta.

Engin áhrif á frjósemi karl- og kvenkyns rotta eða meðgöngu hjá rottum komu fram. Engin gögn úr rannsóknum á rottum og kaninum benda til þess að filgrastim valdi vansköpun. Aukið nýgengi fósturláts hefur komið fram í kaninum, en engin vansköpun hefur sést.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Acetic acid, glacial
Sodium hýdroxíð
Sorbitol (E420)
Pólýsorbit 80
Vatn til sprautugjafar

6.2 Ósamrýmanleiki

Filgrastim ratiopharm skal ekki þynna með sodium klóríð- lausn.

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

Útþynnt filgrastim getur aðsogast að gleri og plasti, eins og fram kemur í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

Eftir útþynningu: Efna- og eðlisfræðilegur notkunarstöðugleiki útþynntu lausnarinnar til innrennslis hefur verið staðfestur í 24 klukkustundir við 2 °C til 8 °C. Frá örverufræðilegu sjónarmiði ætti lyfið að notast tafarlaust. Ef lyfið er ekki notað tafarlaust eru notkungeymslutímar og aðstæður fyrir notkun á ábyrgð notandans og eru þeir yfirleitt ekki lengri en 24 tímar við 2 °C til 8 °C hita nema útþynning lyfsins hafi átt sér stað við stýrðar og bakteríulausar aðstæður.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymist í kæli (2°C – 8 °C).

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð fláts og innihald

Áfyllt sprauta af gerð I með varanlega áfastri ryðfrírri nál.

Pakkningar sem innihalda 1, 5 eða 10 áfylltar sprautur með 0,5 ml innrennslis- eða stungulausn eða fjölpakkningar sem innihalda 10 (2 pakkningar með 5) áfylltar sprautur með 0,5 ml innrennslis- eða stungulausn.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Ef þess gerist þörf má þynna Filgrastim ratiopharm í 50 mg/ml (5%) glúkósalausn fyrir dreypilyf.

Ekki er mælt með útþynningu niður fyrir 0,2 milljón a.e. (2 µg) á ml á neinum tímamarki.

Lausnina skal athuga sjónrænt fyrir notkun. Aðeins skal nota glærar lausnir án korna.

Fyrir sjúklinga sem fá meðferð með filgrastimi sem þynnt hefur verið niður fyrir 1,5 milljón a.e. (15 µg) á ml skal bæta HSA (human serum albumin) við lausnina svo lokahlutfallið verði 2mg/ml.

Dæmi: Þar sem lokamagn til sprautunar er 20 ml skal bæta við 0,2 ml af 200 mg/ml (20%) lausn af manna albúminu í sermi þegar heildarskammtar af filgrastimi eru minni en 30 milljón a.e. (300 µg).

Þegar Filgrastim ratiopharm er þynnt í 50 mg/ml (5%) glúkósalausn fyrir dreypilyf er það samrýmanlegt með gleri og ýmsum plastefnum, meðal annars PVC, pólýólefin (sam-fjölliða pólýprópýlen og pólýþýlen) og pólýprópýlen.

Filgrastim ratiopharm inniheldur engin rotvarnarefni. Vegna hættu á örverusmiti eru Filgrastim ratiopharm- sprautur einnota.

Ef Filgrastim ratiopharm er óvart sett í hita undir frostmarki hefur það engin skaðleg áhrif á stöðugleika lyfsins.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
D-89079 Ulm
Þýskaland
info@ratiopharm.de

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/449/001
EU/1/08/449/002
EU/1/08/449/003
EU/1/08/449/004

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. september 2008.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu

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

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

Filgrastim ratiopharm 48 milljón a.e./0,8 ml lausn, stungulyf eða innrennslislyf, lausn

2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

Hver ml af stungulyfi eða innrennslislyfi, lausn inniheldur 60 milljón alþjóðlegar einingar (600 µg) af filgrastimi.

Hver áfyllt sprauta inniheldur 48 milljón a.e. (480 µg) af filgrastimi í 0,8 ml innrennslis-eða stungulausn.

Filgrastim (raðbrigða methionyl hvítkornavaxtarþáttur manna) er framleitt í *Escherichia coli* K802 með raðbrigða erfðatekni.

Hjálparefni: Hver ml af lausn inniheldur 50 mg af sorbitóli. Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf eða innrennslislyf, lausn.

Tær, litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Filgrastim ratiopharmi er ætlað að stytta þann tíma sem daufkyrningafæð varir og draga úr tíðni daufkyrningafæðar með hita hjá sjúklingum sem fá viðurkennda frumudrepani krabbameinslyfjameðferð vegna illkynja sjúkdóma (að undanskildu langvinnu kyrningahvítblæði og mergmisþroskaheilkenni og til að stytta þann tíma sem daufkyrningafæð varir hjá sjúklingum sem gangast undir beinmergseyðandi (myeloablative) meðferð á undan beinmergsígræðslu þegar talin er aukin hættu á langvarandi, alvarlegri daufkyrningafæð. Öryggi og verkun filgrastims er sambærileg hjá börnum og fullorðnum sem fá frumueyðandi krabbameinslyfjameðferð.

Filgrastim ratiopharm er ætlað til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið (mobilisation of peripheral blood progenitor cells [PBPC]).

Hjá sjúklingum, bæði börnum og fullorðnum, með alvarlega meðfædda, lotubundna eða daufkyrningafæð af óþekktum orsökum (ideopathic), þar sem magn daufkyrninga (Absolute Neutrophil Count, ANC) er $\leq 0,5 \times 10^9/l$ og saga um alvarlegar eða síendurteknar sýkingar er ráðlögð langtíameðferð með Filgrastim ratiopharmi, til að auka daufkyrningamagn og draga úr tíðni og tímalengd sýkingatengdra atburða.

Filgrastim ratiopharm er notað í meðferð langvarandi daufkyrningafæðar (ANC jafnt og eða minna en $1,0 \times 10^9/l$), hjá sjúklingum með langt gengna HIV-sýkingu, til að draga úr hættu á bakteríusýkingum þegar önnur meðferðarúrræði eru ekki möguleg.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Sérstök skilyrði

Filgrastin á aðeins að gefa í samráði við krabbameinsmiðstöð sem hefur reynslu í notkun hvítkornavaxtaþátta (G-CSF) og blóðsjúkdómafræðum og býr yfir nauðsynlegum greiningarbúnaði til slíkra meðferða. Losunar- og söfnunaraðgerðirnar skal framkvæma í samráði við krabbameins- og blóðsjúkdómamiðstöð með viðunnandi reynslu á þessu sviði og aðstöðu til að hafa eftirlit með blóðmyndandi frumum.

Viðurkennd frumudrepanði krabbameinslyfjameðferð

Ráðlagður skammtur af filgrastimi er 0,5 milljón a.e. (5 µg)/kg á dag. Fyrsta skammtinn af filgrastimi skal ekki gefa fyrr en að minnsta kosti 24 tímum eftir gjöf krabbameinslyfja. Filgrastim má gefa daglega með inndælingu undir húð eða sem innrennslislyf í æð þynnt í 50mg/ml (5%) glúkósalausn sem gefin er á 30 mínútum (sjá leiðbeiningar um þynningu í kafla 6.6).

Lyfjagjöf með inndælingu undir húð er ákjósanlegust í flestum tilvikum. Rannsókn á virkni einstakra skammta benti til þess að lyfjagjöf í æð geti stýtt virknitíma lyfsins. Mikilvægi þessarar niðurstöðu fyrir meðferð með mörgum skömmtum af lyfinu er óljós. Lyfjaform skal fara eftir aðstæðum meðferðar hverju sinni. Í slembuðum klínískum rannsóknum var notast við 23 milljón a.e. (230 µg)/m² dagskammta (4,0 til 8,4 µg/kg/dag), gefnum í sprautu undir húð.

Daglegri gjöf filgrastims skal halda áfram fram yfir lágsta gildi daufkyrninga og þangað til daufkyrningar hafa náð eðlilegum gildum á nýjan leik. Eftir viðurkenndar krabbameinslyfjameðferðir við æxlum, eitlaæxlum og hvítblæði þarf allt að 14 daga meðferð til að fullnægja þessum skilyrðum. Eftir innleiðslu- og upprættingarmeðferð (induction and consolidation treatment) við bráðu kyrningahvítblæði getur þurft talsvert lengri meðferð (allt að 38 daga), allt eftir tegund, skömmtum og áætlun krabbameinslyfjamæðferðar sem notuð er.

Hjá sjúklingum sem fá frumudrepanði krabbameinslyfjameðferð verður skammvinn hækkun daufkyrninga, yfirleitt 1-2 dögum eftir að meðferð með filgrastimi hefst. Þrátt fyrir það er nauðsynlegt að halda áfram filgrastim meðferð þar til magn daufkyrninga hefur náð áætluðu lágmarki og náð eðlilegum gildum til að viðhalda virkni meðferðarinnar. Ekki er mælt með að filgrastim meðferð sé hætt áður en magn daufkyrninga hefur náð áætluðu lágmarki.

Sjúklingar sem hafa fengið beinmergsígræðslu í kjölfar beinmergsfrumueyðingar (myeloablatve therapy)

Ráðlagður byrjunarskammtur af filgrastimi er 1,0 milljón a.e. (10 µg)/kg á dag gefinn sem 30 mínútna eða 24 klukkustunda dreypilyf í æð eða undir húð. Filgrastim skal þynna í 20 ml af 50 mg/ml (5%) glúkósalausn fyrir dreypilyf í æð (sjá leiðbeiningar um þynningu í kafla 6.6).

Fyrsta skammtinn af filgrastimi skal ekki gefa innan 24 tíma frá frumudrepanði krabbameinslyfjameðferð eða innan 24 tíma frá beinmergsígræðslu.

Þegar lágsta gildi daufkyrninga er náð skal títra dagsskammt filgrastims eftir gildi daufkyrninga sem hér segir:

Magn daufkyrninga	Breyting á filgrastim- skammti
> 1,0 x 10 ⁹ /l í þrjá daga samfleytt	Minnka í 0,5 milljón a.e. (5 µg)/kg á dag
Síðan, ef ANC helst > 1,0 x 10 ⁹ /l í þrjá daga í viðbót	Hætta filgrastim- meðferð
Ef ANC lækkar í < 1,0 x 10 ⁹ /l meðan á meðferð stendur skal auka filgrastim- skammtinn að nýju samkvæmt skrefunum hér að ofan	

Til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið, hjá sjúklingum sem undirgangast mergbælandi eða mergeyðandi meðferð, sem síðan gangast undir ígræðslu samgena (autologous) stofnfrumna blóðmyndandi frumna

Ráðlagður skammtur af filgrastimi þegar það er notað eitt og sér til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið, er 1,0 milljón a.e. (10 µg)/kg á dag gefinn sem 24 klukkustunda samfelld innrennsli undir húð eða með daglegri inndæling undir húð einu sinni á dag í 5 til 7 daga samfleytt. Filgrastim skal þynna í 20 ml af 50 mg/ml (5%) glúkósalausn fyrir innrennslislyf (sjá leiðbeiningar um þynningu í kafla 6.6). Tímasetning hvítfrumusöfnunar (leukapheresis): Oft nægir hvítfrumusöfnun einu sinni eða tvisvar sinnum á 5. eða 6. degi. Undir öðrum kringumstæðum getur frekari hvítfrumusöfnun verið nauðsynleg. Halda skal áfram að gefa filgrastim- skammta allt til síðustu hvítfrumusöfnunar.

Ráðlagður skammtur af filgrastimi til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið, eftir beinmergfrumubælandi krabbameinslyfjameðferð er 0,5 milljón a.e. (5 µg)/kg á dag, gefinn daglega sem inndæling undir húð frá fyrsta degi eftir að lyfjameðferð líkur þar til að magn daufkyrninga hefur náð áætluðu lágmarksgildi og náð eðlilegum mörkum að nýju. Hvítfrumusöfnun skal fara fram á tímabilinu þegar ANC hækkar úr $< 0,5 \times 10^9/l$ í $> 5,0 \times 10^9/l$. Hjá sjúklingum sem hafa ekki gengist undir umfangsmikla krabbameinslyfjameðferð dugur ein hvítfrumusöfnun oft. Undir öðrum kringumstæðum er mælt með frekari hvítfrumusöfnun.

Til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið hjá heilbrigðum gjöfum, fyrir ósamgena (allogeneic) ígræðslu stofnfrumna blóðmyndandi frumna.

Til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið hjá heilbrigðum gjöfum skal gefa filgrastim í 1,0 milljón a.e. (10 µg)/kg skömmtum á dag, undir húð í 4 til 5 daga samfleytt. Hvítfrumusöfnun skal hefjast á 5. degi og halda áfram allt að 6. degi, sé þess þörf, til að safna 4×10^6 CD34⁺ frumum fyrir hvert kg af líkamsþyngd mergþegans.

Í sjúklingum með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð (Severe Chronic Neutropenia, SCN)

Meðfædd daufkyrningafæð

Ráðlagður byrjunarskammtur er 1,2 milljón a.e. (12 µg)/kg á dag, gefinn undir húð sem einn skammtur eða sem dreifðir skammtar.

Sjálfvakin- eða lotubundin daufkyrningafæð

Ráðlagður byrjunarskammtur er 0,5 milljón a.e. (5 µg)/kg á dag, gefinn undir húð sem einn skammtur eða sem dreifðir skammtar.

Breyting á skammti

Filgrastim skal gefið daglega sem inndæling undir húð þar til fjöldi daufkyrninga er orðinn hærri en $1,5 \times 10^9/l$ og helst stöðugt yfir þeim mörkum. Þegar þessum árangri hefur verið náð skal finna þann lágmarksskammt sem viðheldur þessu gildi. Lengri tíma dagleg lyfjagjöf er nauðsynleg til að viðhalda viðunandi gildi daufkyrninga. Eftir 1 til 2 vikna meðferð má tvöfalda eða helminga skammtinn eftir svörun sjúklings. Eftir þann tíma má breyta skammtinum á 1 til 2 vikna fresti til að viðhalda meðalfjölda daufkyrninga á milli $1,5 \times 10^9/l$ og $10 \times 10^9/l$. Íhuga má að hækka skammta hraðar hjá sjúklingum sem fá alvarlegar sýkingar. Í klínískum rannsóknum sýndu 97% sjúklinga, sem svöruðu meðferðinni, fullkomin viðbrögð við skömmtum sem voru 2,4 milljón a.e. (24 µg)/kg á dag. Langtímaöryggi filgrastim skammta stærri en 2,4 milljón a.e. (24 µg)/kg á dag hjá sjúklingum með SCN hefur ekki verið staðfest.

HIV-smitaðir sjúklingar

Til meðferðar á daufkyrningafæð

Ráðlagður upphafsskammtur af filgrastimi er 0,1 milljón a.e. (1 µg)/kg á dag, gefinn daglega með inndælingu undir húð og skal auka skamma smám saman í mest 0,4 milljón a.e. (4 µg)/kg á dag þar til eðlilegt magn daufkyrninga næst og helst stöðugt (ANC $> 2,0 \times 10^9/l$). Í klínískum rannsóknum hafa yfir 90% sjúklinga svarað þessum skömmtum og miðgildi þess þar til fjöldi daufkyrninga var orðinn eðlilegur var 2 dagar.

Lítill hópur sjúklinga (innan við 10%) þurftu skammta sem námu allt að 1,0 milljón a.e. (10 µg)/kg á dag til að ná eðlilegum fjölda daufkyrninga.

Til að viðhalda eðlilegu magni daufkyrninga

Þegar daufkyrningafæð hefur verið snúið við skal finna þann lágmarksskammt sem viðheldur eðlilegum fjölda daufkyrninga. Mælt er með því að byrjað sé á að breyta skammtinum í 30 milljón a.e. (300 µg) sem gefinn er annan hvern dag, með inndælingu undir húð. Frekari breytingar á skömmtum gætu verið nauðsynlegar, eftir ANC-magni sjúklings, til að halda fjölda daufkyrninga yfir $2,0 \times 10^9/l$. Í klínískum rannsóknum þurfti 30 milljón a.e. (300 µg) skammta 1 til 7 daga vikunnar til að viðhalda $ANC > 2,0 \times 10^9/l$, þar sem miðgildi skammtatíðni var 3 dagar í viku. Langtímanotkun lyfsins kann að vera nauðsynleg til að viðhalda $ANC > 2,0 \times 10^9/l$.

Hópar með sérþarfir

Aldraðir sjúklingar

Klínískar rannsóknir á filgrastimi hafa haft lítinn fjölda aldraðra sjúklinga í úrtakinu en ekki hafa verið gerðar sérstakar rannsóknir á þessum hópi og því er ekki hægt að gefa sérstakar ráðleggingar um skammtastærð fyrir hann.

Sjúklingar með nýrna- eða lifrarvandamál

Rannsóknir á áhrifum filgrastims á sjúklinga með alvarlega skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi hafa sýnt svipuð lyfhrif og lyfjahvörf og hjá venjulegum einstaklingum. Breytingar á skömmtum eru óþarfar hjá þessum sjúklingum.

Notkun hjá börnum með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð og krabbamein

65% sjúklinga í klínísku rannsókninni á alvarlegri, langvarandi daufkyrningafæð voru undir 18 ára aldri. Virkni meðferðar var skýr fyrir þennan aldurshóp, sem innihélt flesta sjúklinga með meðfædda daufkyrningafæð. Enginn munur kom fram á öryggi meðferðar hjá börnum sem fengu meðferð við alvarlegri, langvarandi daufkyrningafæð.

Gögn úr klínískum rannsóknum á börnum benda til þess að verkun og öryggi filgrastims sé svipað hjá börnum og fullorðnum sem sæta frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð.

Ráðlagðir skammtar fyrir börn eru þeir sömu og hjá fullorðnum sem fá beinmergsbælandi krabbameinslyfjameðferð.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efni eða einhverju hjálparefna.

4.4 Sérstök varnarorð og varúðarreglur við notkun

Sérstakar viðvaranir

Filgrastim skal ekki nota til að auka skammta krabbameinslyfjameðferðar umfram viðurkennd meðferðaráform (sjá hér að neðan).

Filgrastim skal ekki gefa sjúklingum með alvarlega meðfædda daufkyrningafæð (Kostman-heilkenni) með afbrigðilegar frumuerfðir (sjá hér að neðan).

Sérstakar varúðarráðstafanir fyrir sjúklinga með brátt kyrningahvítblæði

Illkynja frumvöxtur

Hvítkornavaxtarþáttur getur örvað vöxt beinmergsfrumna *in vitro* og svipuð áhrif geta einnig sést hjá nokkrum öðrum frumtegundum *in vitro*.

Öryggi og verkun filgrastims hjá sjúklingum með mergmisþroska heilkenni eða langvarandi mergfrumumyndandi hvítblæði (chronic myelogenous leukaemia) hafa ekki verið staðfest. Ekki er því mælt með notkun filgrastims við þessar aðstæður/hjá þessum sjúklingum. Sérstaklega þarf að gæta þess að gera greinarmun á frumubreytingum langvarandi- og bráðs kyrningahvítblæðis.

Í ljósi takmarkaðra gagna um öryggi og virkni hjá sjúklingum með annars flokks bráðkyrningahvítblæði skal gæta varúðar við gjöf filgrastims.

Öryggi og virkni filgrastim-gjafar hjá *de novo* sjúklingum með brátt kyrningashvítblæði yngri en 55 ára með góðar frumuerfðir [t(8;21), t(15;17), og inv(16)] hefur ekki verið staðfest.

Aðrar sérstakar varúðarráðstafanir

Eftirlit með þéttleika beina gæti verið nauðsynlegt fyrir sjúklinga með beinþynningarsjúkdóma sem fá stöðuga filgrastim- meðferð í meira en 6 mánuði.

Í sjaldgæfum tilfellum hafa lungnavandamál, einkum millivefslungnabólga, komið fram eftir inngjöf hvítkornavaxtarþáttar. Sjúklingar sem hafa nýlega fengið íferð í lungu (pulmonary infiltrates) eða lungnabólgu gætu verið í frekari hættu gagnvart þeim. Ef fram koma lungnatengd einkenni eins og hósti, hiti og andnað í kjölfar geislunarfræðilegra merkja um lungnasýkingu og hrörunar á lungnastarfsemi geta þau verið undanfarar andnaðarheilkennis hjá fullorðnum. Í þessum tilvikum skal hætta að gefa filgrastim og hefja viðeigandi meðferð.

Sérstakar varúðarráðstafanir fyrir krabbameinssjúklinga

Hvítfrumnaþjölgun (leukocytosis)

Hjá minna en 5% sjúklinga sem fá filgrastim í stærri skömmtum en 0,3 milljón a.e./kg á dag (3 µg/kg á dag) hefur magn hvítfrumna mælist $100 \times 10^9/l$ eða meira. Ekkert bendir til að þetta stig hvítfrumnaþjölgunar hafi nein bein óæskileg áhrif. Sökum þeirrar mögulegu hættu sem stafar af hvítfrumnaþjölgun á háum stigum skal mæla hvítfrumumagn reglulega á meðan á meðferð með filgrastim stendur. Ef hvítfrumumagn mælist hærra en $50 \times 10^9/l$ eftir áætlaðan lágpunkt skal hætta filgrastim- meðferð tafarlaust. Þegar verið er að gefa filgrastim til losunar PBPC- frumna skal hinsvegar hætta meðferð eða minnka skammta ef hvítfrumumagn verður hærra en $70 \times 10^9/l$.

Hættur sem fylgja auknum skömmtum af krabbameinslyfjameðferð

Sérstaka varúð ber að sýna við þegar stórir skammtar eru notaðir við krabbameinslyfjameðferð sjúklinga, þar sem ekki hefur verið sýnt fram á betri horfur og þar sem hærri skammtar af krabbameinslyfjum geta valdið eitrunum tengdum hjarta, lungum, taugakerfi og húð (sjá samantekt eiginleika vöru fyrir þau efni sem verið er að nota í lyfjameðferðinni).

Filgrastim- meðferð útlökar ekki blóðflagnafæð (thrombocytopenia) og blóðleysi (anaemia) vegna beinmergsfrumubælandi krabbameinslyfja. Vegna þess að sjúklingur gæti mögulega þurft hærri skammta af krabbameinslyfjum (t.d. hámarks skammt samkvæmt meðferðaráætlun) getur hann verið í meiri hættu gagnvart blóðflagnafæð og blóðleysi. Mælt er með reglulegu eftirliti með magni blóðflagna og blóðkornaskila. Sérstaka varúð þarf að sýna við gjöf einstakra eða samsettra krabbameinslyfja sem vitað er að geti valdið blóðflagnafæð.

Sýnt hefur verið fram á að notkun filgrastim-losaðra PBPC-frumna dregur úr áhrifum og tímalengd blóðflagnafæðar eftir beinmergsbælandi- eða beinmergseyðandi meðferðar.

Aðrar sérstakar varúðarráðstafanir

Virkni filgrastims hjá sjúklingum með talsvert skertar beinmergsfrumumyndandi frumur (myeloid progenitors) hefur ekki verið rannsökuð. Filgrastim hefur aðallega áhrif á daufkyrningaforvera (neutrophil precursors) til að auka magn daufkyrninga. Svörun daufkyrninga í sjúklingum með skerta daufkyrningaforvera getur því verið minni (t.d. í þeim sem hafa gengist undir umfangsmikla geisla- eða krabbameinslyfjameðferð, eða þeim sem eru með beinmergsæxli).

Greint hefur verið frá tilfellum hýsilssóttar (graft versus host disease) og dauða hjá sjúklingum sem fengu hvítakornavaxtarþætti (G-CSF) eftir ósamgena beinmergsígræðslu (sjá kafla 5.1).

Aukin blóðmyndun í beinmerg sem svörun við meðferð með vaxtaþáttum hefur verið tengd við tímabundnar jákvæðar niðurstöður á beinskönnun. Taka ætti mið af því þegar beinskönnunarniðurstöður liggja fyrir.

Sérstakar varúðarráðstafanir fyrir sjúklinga sem hljóta meðferð til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg í blóð.

Losun

Enginn handahófs samanburður með tilliti til batahorfa hefur verið gerður á hinum tveimur losunaraðferðum sem mælt er með (filgrastim eingöngu eða með beinmergsfrumubælandi krabbameinslyfjameðferð) innan sama sjúklingaþýðis. Einstaklingsmunur og munur milli mælinga á CD34⁺ frumum gerir beinan samanburð á mismunandi rannsóknum erfiðan. Það er því erfitt að mæla með einni aðferð umfram aðra. Val á losunaraðferð skal íhuga með tilliti til heildarmarkmiða meðferðar fyrir tiltekinn sjúkling.

Fyrri meðferð með frumdrepani krabbameinslyfjum

Hjá sjúklingum sem hafa gengist undir mjög umfangsmikla fyrri beinmergsfrumubælandi meðferð getur losun PBPC- frumna orðið ónóg til að ná þeim lágmarksafköstum sem mælt er með (2.0×10^6 CD34⁺ frumur/kg) eða samsvarandi hröðun á endurheimt blóðflagna.

Sum frumdrepani krabbameinslyf hafa sérstök eitrunaráhrif á blóðmyndandi frumur og geta haft neikvæð áhrif á losun þeirra. Þegar lyf á borð við melphalan, carmustine (BCNU) og carboplatin eru gefin til lengri tíma áður en reynt er að losa blóðmyndandi frumur geta þau dregið úr árangri losunarinnar. Hinsvegar hefur notkun melphalan, carboplatin eða BCNU samhliða filgrastimi borið árangur við losun blóðmyndandi frumna. Þegar ígræðsla PBPC-frumna er íhuguð er mælt með að leggja út áætlun fyrir losun stofnfrumnanna snemma í meðferð sjúklingsins. Sérstaka athugli skal veita magni blóðmyndandi frumna í slíkum sjúklingum áður en háir skammtar af krabbameinslyfjum eru gefnir. Ef árangur losunar er ónógur, samkvæmt viðmiðunum hér að ofan, skal íhuga meðferðir sem þurfa ekki stuðning blóðmyndandi frumna.

Mat á árangri losunar blóðmyndandi frumna

Við mat á magni blóðmyndandi frumna sem teknar eru úr sjúklingum sem fá meðferð með filgrastimi skal veita mælingaraðferðunum sérstaka athygli. Niðurstöður flæðisfrumumælinga (flow cytometric analysis) á magni CD34⁺ frumna eru breytilegar eftir þeim aðferðum sem notaðar eru, og því ber að túlka meðmæli byggð á niðurstöðum mælinga frá öðrum rannsóknarstofum varlega.

Tölfræðigreining á sambandi magns endurgefinna CD34⁺ frumna og hraða endurheimtar á blóðflögum eftir stóra skammta af krabbameinslyfjameðferð gefa til kynna flókið en samfelld samband.

Þau lágmarksafköst sem mælt er með, $2,0 \times 10^6$ CD34⁺ frumur/kg, eru byggð á útgefni reynslu af viðunandi enduruppbyggingu blóðs. Afköst umfram þessi lágmarksafköst virðast hafa fylgni með skjótari bata og þau sem eru undir þeim við hægari bata.

Sérstakar varúðarráðstafanir fyrir venjulega beinmergs-gjafa sem hljóta meðferð til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinberg út í blóðið

Losun PBPC- frumna hefur engan beinan læknisfræðilegan ávinning fyrir venjulega beinmergs-gjafa og er hún aðeins ætluð til undirbúnings fyrir stofnfrumuígræðslu.

Losun PBPC- frumna kemur aðeins til greina í frumugjöfum sem uppfylla öll læknisfræðileg skilyrði fyrir stofnfrumugjöf. Smitsjúkdómum og blóðfræðilegum gildum skal veita sérstaka athygli.

Öryggi og virkni filgrastims hefur ekki verið metið í venjulegum frumugjöfum yngri en 16 ára og eldri en 60 ára.

Tímabundin blóðflagnafæð (blóðflögur færri en $100 \times 10^9/l$) eftir filgrastim- inngjöf og hvítfrumusöfnun kom fram hjá 35% þátttakenda í rannsóknum. Meðal þessara þátttakenda komu fram tvö tilfelli þar sem blóðflögumagn var minna en $50 \times 10^9/l$ sem hægt var að rekja til hvítfrumusöfnunarinnar.

Ef þörf er á fleiri en einni hvítfrumusöfnun þarf að huga sérstaklega að frumugjöfum með færri en $100 \times 10^9/l$ blóðflögur fyrir hvítfrumusöfnun; yfirleitt skal ekki framkvæma hvítfrumusöfnun ef blóðflögumagn er minna en $75 \times 10^9/l$.

Hvítfrumusöfnun skal ekki framkvæma á frumugjöfum sem eru á blóðstorkuheftandi lyfjum eða eiga í erfiðleikum með stöðvun blæðinga.

Hætta skal filgrastim- gjöf eða skammturinn minnkaður ef hvítfrumumagn verður meira en $70 \times 10^9/l$.

Frumugjafar sem fá G-CSF til losunarar á PBPC- frumum skulu vera undir eftirliti þangað til blóðfræðilegir stuðlar þeirra ná aftur eðlilegum mörkum.

Tímabundnar breytingar á frumumyndun hafa komið fram í eðlilegum frumugjöfum eftir notkun á G-CSF. Gildi þessara breytinga fyrir þróun illkynjunar í blóði (haematological malignancy) er óþekkt. Langtíma eftirfylgnirannsóknir á frumugjöfum stendur yfir. Ekki er hægt að útloka hættu á myndun illkynja beinmergsklóns (malignant myeloid clone). Mælt er með því að söfnunarmiðstöðin skrásetji og fylgist kerfisbundið með frumugjöfunum í að minnsta kosti 10 ár til að tryggja eftirlit með langtímaöryggi þeirra.

Algeng en yfirleitt einkennalaus tilfelli miltisstækkunar (splenomegaly) og mjög sjaldgæf tilfelli miltisrífunar (splenic rupture) hafa gert vart við sig hjá heilbrigðum frumugjöfum og sjúklingum eftir notkun á G-CSF. Sum tilfelli miltisrífunar reyndust banvæn. Eftirlit ætti því að vera með miltisstærð (t.d. læknisskoðun, úthljóðsmælingar (ultrasound)). Íhuga skal miltisrífun sem sjúkdómsgreiningu fyrir frumugjafa og/eða sjúklinga með verki ofarlega í vinstra kviðarholi, eða í enda axlar.

Eftir markaðssetningu hefur örsjaldan verið greint frá aukaverkunum í lungum (blóðhósti, lungnablæðing, lungnaiferð, mæði og sturefnisskortur) hjá heilbrigðum gjöfum. Ef grunur leikur á eða ef staðfest er að aukaverkanir í lungum séu til staðar skal íhuga að hætta meðferð með filgrastimi og veita viðeigandi læknishjálp.

Sérstakar varúðarráðstafanir fyrir frumuþega PBPC-frumna sem hafa verið virkjaðar með filgrastimi

Núverandi gögn benda til þess að ónæmisviðbrögð frumuþegans við PBPC-ígræðslu tengist aukinni hættu á bráða- og þrálátri hýsilssótt í samanburði við beinmergsígræðslu.

Sérstakar varúðarráðstafanir fyrir sjúklinga með SCN

Blóðfrumumagn

Náið eftirlit skal hafa með magni blóðflaga, einkum á fyrstu vikum meðferðar með filgrastimi. Íhuga skal slitróttar stöðvanir á filgrastim- meðferð eða minnkun á skömmtum hjá sjúklingum sem fá blóðflagnafæð, þ.e. blóðflagnamagn sem er ítrekað lægra en $100.000/mm^3$.

Aðrar breytingar á blóðflögum eiga sér stað, til dæmis blóðleysi og tímabundnar aukningar á magni beinmergsfrumumyndandi frumna, sem gera náíð eftirlit með frumutölum nauðsynlegt.

Þróun hvítbæðis eða mergmisþroskaheilkennis

Sérstaka gát skal sýna við greiningu alvarlegra, þrálátra daufkyrningafæða til að greina þær frá öðrum blóðröskunum eins og formlausu blóðleysi (aplastic anaemia), myelodysplasiu og kyrningahvítblæði. Heildarmælingar blóðfrumna með mismunargreiningu og blóðflögumagni og mat á formfræði og kjarngerð beinmergs skal framkvæma áður en meðferð hefst.

Lág tíðni (um það bil 3%) mergmisþroskaheilkenna (MDS) kom fram í klínískum rannsóknum á sjúklingum sem voru með SCN og fengu meðferð með filgrastimi. Þessar niðurstöður hafa aðeins komið fram hjá sjúklingum með meðfædda daufkyrningafæð. MDS og hvítblæði fylgja sjúkdómnum og óvíst er um samband þeirra við filgrastim- meðferð. Um það bil 12% sjúklinga sem voru metnir með eðlilegar frumuferðir í grunnlínumælingum greindust síðar með afbrigðileg einkenni, t.d. einstæðu 7 (monosomy 7), við reglubundið endurtektarmat. Ef afbrigðilegar frumuferðir koma fram í sjúklingum með SCN skal meta ávinning og áhættu af frekari filgrastim- meðferð vandlega; hætta skal filgrastim- meðferð ef MDS eða hvítblæði koma fram. Enn sem komið er er óvíst hvort langtímameðferð sjúklinga með SCN veldur aukinni hættu á afbrigðilegum frumerfðum, MDS eða þróun hvítblæðis. Mælt er með að frumuferðir og formgerð beinmergs sjúklinga séu athugaðar reglulega (á um það bil 12 mánaða fresti).

Aðrar sérstakar varúðarráðstafanir

Ekki er hægt að útiloka veirusýkingar sem orsök tímabundinnar daufkyrningafæðar.

Stækkun milta er bein afleiðing filgrastim- meðferðar. Þrjátíu og eitt prósent (31%) sjúklinga í rannsóknum reyndust hafa áþreifanlega miltisstækkun. Aukningar á rúmmáli milta voru mældar með geislun, komu yfirleitt fram snemma í filgrastim- meðferðinni og voru yfirleitt aðeins upp að vissu marki. Minnkaðir skammtar hægðu á eða stöðvuðu stækkun milta, og 3% sjúklinga þurftu miltisnám (splenectomy). Miltisstærð skal meta reglulega. Óvenjulegar aukningar á rúmmáli milta ætti að vera hægt að finna með því að þreifa á kvið sjúklings.

Blóðmiga/prótínmiga (haematura/proteinuria) kom fram hjá litlum hóp sjúklinga. Reglulegar þvagprufur skulu framkvæmdar til að hafa eftirlit með þessum einkennum.

Öryggi og virkni lyfsins hjá nýfæddum börnum og sjúklingum með ónæmistengda daufkyrningafæð (autoimmune neutropenia) hafa ekki verið staðfest.

Sérstakar varúðarráðstafanir fyrir HIV- smitaða sjúklinga

Blóðfrumumagn

Náið eftirlit skal hafa með ANC, einkum á fyrstu vikum meðferðar með filgrastimi. Hjá sumum sjúklingum koma fram mjög hröð viðbrögð og töluverð aukning á magni daufkyrninga eftir fyrsta skammt af filgrastimi. Mælt er með því að ANC sé mælt daglega fyrstu 2 til 3 dagana eftir filgrastim inngjöf. Eftir þann tíma er mælt með að ANC sé mælt að minnsta kosti tvisvar í viku fyrstu tvær vikurnar, og eftir það einu sinni í viku eða aðra hverja viku meðan á viðhaldsmeðferð stendur. Meðan sjúklingurinn er á slitróttum filgrastim- skömmtum sem nema 30 milljón a.e. (300 µg) á dag geta orðið miklar sveiflur á ANC hans. Til að áætla lágpunkt ANC sjúklingsins er mælt með að blóðsýni séu tekin til ANC- mælingar strax á undan inngjöf filgrastims.

Hættur sem fylgja hækkuðum/stækkuðum skömmtum af beinmergsfrumubælandi lyfjum

Filgrastim- meðferð útilokar ekki blóðflagnafæð (thrombocytopenia) og blóðleysi (anaemia) vegna beinmergsfrumubælandi lyfja. Þar sem sjúklingurinn gæti fengið fleiri þessara lyfja eða stærri skammta af þeim með filgrastim- meðferð getur hann verið í aukinni hættu um að þróa með sér blóðflagnafæð eða blóðleysi. Mælt er með reglulegu eftirlit með blóðfrumutölum (sjá að ofan).

Beinmergsfrumubæling af völdum sýkinga og illkynja sjúkdóma

Daufkyrningafæð getur stafað af tækifærissýkingum í beinmerg á borð við *Mycobacterium avium* complex eða illkynja sjúkdóma eins og eitlaexli. Í meðhöndlun sjúklinga með þekktar sýkingar eða illkynja sjúkdóms í beinmerg skal íhuga viðeigandi meðferð á þessum kvillum samhliða filgrastim- meðferð við daufkyrningafæð. Áhrif filgrastims á daufkyrningafæð af völdum sýkinga eða illkynjunar í beinmerg hafa ekki verið staðfest.

Séstakar varúðarráðstafanir fyrir sjúklinga með sigðfrumusjúkdóm (sickle cell disease)

Neyðartilvik tengd sigðfrumum, í sumum tilfellum banvæn, hafa komið upp eftir filgrastim- notkun hjá sjúklingum með sigðfrumusjúkdóm. Læknar ættu að sýna aðgát þegar filgrastim- meðferð er

ihuguð fyrir sjúklinga með sigðfrumusjúkdóm og ekki taka ákvörðun fyrr en mögulegur ávinningur og áhætta af slíkri meðferð hafa verið vandlega metin.

Hjálparefni

Filgrastim ratiopharm inniheldur sorbitol. Sjúklingar með sjaldgæfa erfðagalla sem valda frúktósaþoli ættu ekki að nota þetta lyf.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Öryggi og virkni filgrastims gefnu samhliða beinmergsfrumubælandi frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð hefur ekki verið staðfest með vissu. Þar sem hraðskiptandi beinmergsfrumur (rapidly dividing myeloid cells) eru viðkvæmar fyrir slíkri beinmergsbælandi krabbameinslyfjameðferð er ekki mælt með notkun filgrastims á tímabilinu 24 tímum fyrir til 24 tímum eftir krabbameinslyfjameðferð. Frumniðurstöður lítillar rannsóknar á sjúklingum sem fengu filgrastim samhliða 5-Fluorouracil gefa til kynna að það valdi alvarlegri daufkyrningafæð.

Hugsanlegar milliverkanir við aðra blóðvaxtarþætti og frumuboða hafa ekki verið rannsakaðar í klínískum rannsóknum.

Þar sem lítum eykur losun daufkyrninga er líklegt að það auki áhrif filgrastims. Slík milliverkun hefur ekki verið rannsökuð formlega, en ekkert bendir til þess að hún sé skaðleg.

4.6 Meðganga og brjóstgjöf

Engin haldbær gögn eru til um notkun filgrastims hjá þunguðum konum. Til eru gögn sem sýna fram á að filgrastim getur borist gegnum legköku. Rannsóknir á dýrum hafa gefið til kynna eituráhrif við æxlun (reproductive toxicity) (sjá kafla 5.3). Áhættan hjá mönnum er óþekkt. Filgrastim skal ekki nota á meðgöngu nema þess gerist brýn nauðsyn.

Ekki er vitað hvort filgrastim getur borist í brjóstamjólki. Losun filgrastims í brjóstamjólki hefur ekki verið rannsökuð í dýrum. Ákvörðun um hvort brjóstgjöf eða filgrastim-meðferð skuli haldið áfram eða hætt skal taka með tilliti til gildi brjóstgjafar fyrir barnið og gildi filgrastim-meðferðar fyrir móðurina.

4.7 Hæfni til aksturs og notkunar véla

Filgrastim hefur smávægileg eða í meðallagi mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ef sjúklingurinn finnur fyrir þreytu, skal gæta varúðar við akstur bifreiðar og við notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Í meðferðartilraunum voru 541 krabbameinssjúklingi og 188 heilbrigðum sjálfboðaliðum gefið Filgrastim ratiopharm. Öryggi Filgrastim ratiopharms í þessum rannsóknum var sambærilegt við samanburðarlyf.

Eftirfarandi aukaverkanir og tíðni þeirra hafa verið skrásett meðan á filgrastim-meðferð stóð samkvæmt útgefnum niðurstöðum.

Mat á aukaverkunum byggir á eftirfarandi tíðniupplýsingum:

Mjög algengar:	≥1/10
Algengar:	≥1/100, <1/10
Sjaldgæfar:	≥1/1.000, <1/100
Mjög sjaldgæfar:	≥1/10.000, <1/1.000
Koma örsjaldan fyrir:	<1/10.000
Tíðni ekki þekkt:	Ekki hægt að meta út frá núverandi gögnum.

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Í krabbameinssjúklingum

Í klínískum rannsóknum voru algengustu aukaverkanir sem hægt var að rekja til filgrastims í ráðlögðum skömmtum daufir eða meðalmiklir vöðva- og beinverkir í 10% sjúklinga, og miklir vöðva- og beinverkir í 3% sjúklinga. Venjuleg verkjalyf eru yfirleitt notuð til að dayfa vöðva- og beinverki. Aukaverkanir sem ekki eru eins tíðar eru meðal annars þvagtruflanir, oftast mild eða miðlungsmikil þvaglátstregða (dysuria).

Í slembuðum rannsóknum með lyfleysusamanburði jók filgrastim ekki á nýgengi aukaverkana sem fylgja krabbameinslyfjameðferð. Aukaverkanir sem komu fram jafnoft hjá sjúklingum sem fengu filgrastim + krabbameinslyf og lyfleysu + krabbameinslyf voru meðal annars ógleði og uppköst, hárflokkur, niðurgangur, þreyta, lystarstol, slímbólga, höfuðverkur, hósti, útbrot, verkir fyrir brjósti, almennt máttleysi, eymsli í hálsi, hægðatregða og almennur sársauki.

Afturkræf, skammtaháð og í flestum tilfellum mild eða miðlungsmikil hækkun á lactate dehydrogenasa (LDH)(50% sjúklinga), alkalískum fosfatasa (35% sjúklinga), þvagsýru (25% sjúklinga) og gamma-glútamýl transpeptíðasa (GGT)(10% sjúklinga) komu fram við filgrastim-meðferð í ráðlögðum skömmtum.

Tímabundnar lækkanir á blóðþrýstingi, sem ekki þarfnast lækninga meðferðar, hafa einstaka sinnum komið fram.

Greint hefur verið frá tilfellum hýsilssóttar (graft versus host disease) og dauða hjá sjúklingum sem fengu hvítornavaxtarþætti (G-CSF) eftir ósamgena beinmergsígræðslu (sjá kafla 5.1).

Æðasjúkdómar, meðal annars æðalokandi sjúkdómur (veno-occlusive disease) og raskanir á vökvamagni, hafa einstaka sinnum komið fram hjá sjúklingum sem fá ígræðslu eigin beinmergs í kjölfar háskammta krabbameinslyfja meðferðar. Ekki hefur verið sýnt fram á orsakasamband við filgrastim.

Mjög sjaldgæf tilfelli æðabólgu í húð (cutaneous vasculitis) hafa komið fram í sjúklingum á filgrastimi. Virkni æðabólgu í sjúklingum á filgrastimi er óþekkt.

Tilkynnt hefur verið um einstaka tilfelli af Sweet's- heilkenni (acute febrile dermatosis). Þar sem mikill hluti þessara sjúklinga var með hvítblæði, sem vitað er að tengist Sweet's-heilkenni, hefur hinsvegar ekki verið sýnt fram á orsakasamband við filgrastim.

Versnun liðagigtar hefur komið fram í einstaka tilfellum.

Greint var frá kristallagigt hjá sjúklingum með krabbamein sem fengu meðferð með filgrastimi.

Sjaldgæfar aukaverkanir í lungum, meðal annars millivefslungnabólga, lungnabjúgur og íferð í lungum (pulmonary infiltrates) hafa komið fram í sumum tilvikum og endað í andnauðarheilkennum fullorðinna (ARDS), sem geta verið banvæn (sjá kafla 4.4).

Ofnæmisviðbrögð: Ofnæmisviðbrögð, meðal annars bráðafnæmi, útbrot, ofsakláði, ofsabjúgur, andþrengsli og lágþrýstingur, við fyrstu eða síðari meðferðum, hafa komið fram í sjúklingum á filgrastimi. Á heildina litið voru ofnæmistilvik algengari eftir að lyfið var gefið í æð. Í sumum tilfellum hafa einkenni tekið sig upp aftur við síðari lyfjagjafir, sem bendir til þess að um orsakasamband sé að ræða. Filgrastim-gjöf skal hætt algerlega hjá sjúklingum sem sýna alvarleg ofnæmisviðbrögð við lyfinu.

Einangruð tilfelli sigðfrumukrísa hafa komið fram hjá sjúklingum með sigðfrumusjúkdóm (sjá kafla 4.4).

MedDRA flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir
<i>Efnaskipta- og næringarraskanir</i>	Mjög algengar:	Aukið magn alkaline fosfatasa, aukið magn LDH , aukið magn þvagsýru.
<i>Taugakerfissraskanir</i>	Algengar:	Höfuðverkur
<i>Æðakerfissraskanir</i>	Sjaldgæfar:	Æðakerfissröskun (vascular disorder)
<i>Raskanir í öndunarferum og brjóstholi</i>	Algengar:	Hósti, eymsli í hálsi
	Koma örsjaldan fyrir:	Íferðarefni í lungum (pulmonary infiltrates)
<i>Raskanir í meltingarvegi</i>	Koma örsjaldan fyrir:	Ógleði/Uppköst
	Algengar:	Hægðatregða, lystarstól, niðurgangur, slímþolga (mucositis)
<i>Raskanir í lifur</i>	Mjög algengar:	Aukið magn GGT
<i>Húð og undirhúð</i>	Algengar:	Hárlos, útbrot
	Koma örsjaldan fyrir:	Sweet's-heilkenni, æðabólga í húð (cutaneous vasculitis)
<i>Stoðkerfi og stoðvefur</i>	Mjög algengar:	Brjóstverkur, vöðva- og beinverkur
	Koma örsjaldan fyrir:	Versnun á liðagigt
<i>Nýrna- og þvafæraraskanir</i>	Koma örsjaldan fyrir:	Afbrigðilegt þvag
<i>Almennar raskanir og ásand á lyfjagjafarstað</i>	Algengar:	Þreyta, almennt máttleysi
	Sjaldgæfar:	Almennur sársauki
	Koma örsjaldan fyrir:	Ofnæmisviðbrögð

Við losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið í venjulegum beinmergsgjöfum

Algengustu aukaverkanir sem fram komu voru daufur eða miðlungsmikill vöðva- og beinverkur. Hvítfrumnafjöldun (leukocytosis) (Hvítfrumur fleiri en $50 \times 10^9/l$) kom fram hjá 41% frumugjafa og tímabundin blóðsflagnafæð (thrombocytopenia)(blóðflögur færri en $100 \times 10^9/l$) eftir filgrastim- gjöf og hvítfrumusöfnun (leukapheresis) hjá 35% frumugjafa.

Minniháttar tímabundnar aukningar á alkaline fosfatasa, LDH, SGOT (serum glutamic oxaloacetic transaminase) og þvagsýru hafa komið fram hjá venjulegum frumugjöfum á filgrastimi, þessar aukningar voru án eftirstöðva.

Versnun liðagigtareinkenna hefur aðeins komið fram í mjög sjaldgæfum tilfellum.

Einkenni sem benda til alvarlegra ofnæmisviðbragða eru mjög sjaldgæf.

Höfuðverkir sem talið er að rekja megi til filgrastims hafa komið fram rannsóknum á PCPC-gjöfum.

Algeng en yfirleitt einkennalaus tilfelli miltisstækkunar (splenomegaly) og mjög sjaldgæf tilfelli miltisrífningar (splenic rupture) hafa komið fram hjá heilbrigðum frumugjöfum og sjúklingum eftir notkun á G-CSF (sjá kafla 4.4).

Eftir markaðssetningu hefur örsjaldan verið greint frá aukaverkunum í lungum (blóðhósti, lungnablæðing, lungnaiferð, mæði og súrefnisskortur) hjá heilbrigðum gjöfum (sjá kafla 4.4).

Kerfislíffæraflokkur (system organ class)	Tíðni	Aukaverkanir
<i>Blóð- og eitlaraskanir</i>	Mjög algengar:	Hvítfrumnafjölgun (leukocytosis), blóðflagnafæð (thrombocytopenia)
	Sjaldgæfar:	Miltisröskun (spleen disorder)
<i>Efnaskipta- og næringarraskanir</i>	Algengar:	Aukið magn alkaline fosfatasa, aukið magn LDH
	Sjaldgæfar:	Aukið SGOT, þvagsýra í blóði (hyperuricaemia)
<i>Taugakerfisraskanir</i>	Mjög algengar:	Höfuðverkur
<i>Stoðkerfi og stoðvefur</i>	Mjög algengar:	Vöðva- og beinverkir
	Sjaldgæfar:	Versnun á liðagigt
<i>Almennar raskanir og ástand á lyfjagjafarstað</i>	Sjaldgæfar:	Alvarleg ofnæmisviðbrögð

Í sjúklingum með SCN

Aukaverkanir tengdar filgrastimi hafa komið fram hjá SCN- sjúklingum, og í sumum tilfellum hefur tíðni þeirra minnkað með tímanum.

Algengustu aukaverkanir sem rekja mátti til filgrastims voru beinverkir og almennir vöðva- og beinverkir.

Aðrar aukaverkanir sem fram komu voru meðal annars stækkun á milta, sem í minnihluta tilfella fór vaxandi, og blóðflagnafæð (thrombocytopenia) Höfuðverkur og niðurgangur hafa stundum fylgt byrjun filgrastim- meðferðar, yfirleitt hjá innan við 10% sjúklinga. Blóðleysi og blóðnasir hafa einnig komið fram.

Tímabundnar aukningar, sem engin einkenni fylgdu, komu fram á þvagsýru í blóði (serum uric acid), lactic dehydrogenase og alkalískum fosfatasa. Tímabundnar, miðlungsmiklar lækkanir á blóðsykri utan föstu hafa einnig komið fram.

Aukaverkanir sem mögulega má rekja til filgrastim- meðferðar og komu yfirleitt fram hjá innan við 2% af SCN- sjúklingum voru viðbrögð á stungustað, höfuðverkur, lifrarstækkun, liðverkir, hárlas, beinþynning og útbrot.

Í langtímameðferð hefur æðabólga í húð komið upp í 2% SCN-sjúklinga. Mjög fá tilfelli próteinmigu/blóðmigu (proteinuria/haematuria) hafa komið upp.

Kerfislíffæraflokkur (system organ class)	Tíðni	Aukaverkanir
<i>Blóð- og eitlaraskanir</i>	Mjög algengar:	Blóðleysis, miltisstækkun (splenomegaly)
	Algengar:	Blóðflagnafæð (thrombocytopenia)
	Sjaldgæfar:	Miltisröskun (spleen disorder)
<i>Efnaskipta- og næringarraskanir</i>	Mjög algengar:	Lækkaður blóðsykur, hækkaður alkanline fosfatasi, hækkað LDH, þvagsýra í blóði (hyperuricaemia)
<i>Taugakerfisaraskanir</i>	Algengar:	Höfuðverkur
<i>Raskanir í öndunarferum og brjóstholi</i>	Mjög algengar:	Blóðnasir
<i>Raskanir í meltingarvegi</i>	Algengar:	Niðurgangur
<i>Raskanir í lifur</i>	Algengar:	Lifrarstækkun (hepatomegaly)
<i>Húð og undirhúð</i>	Algengar:	Hárlos, æðbólga í húð (cutaneous vasculitis), sársauki á stungustað, útbrot
<i>Stoðkerfi og stoðvefur</i>	Mjög algengar:	Vöðva- og beinverkir
	Algengar:	Beinþynning
<i>Nýrna- og þvagfæraraskanir</i>	Sjaldgæfar:	Blóðmiga (haematuria), próteinmiga (proteinuria)

Hjá HIV-smituðum sjúklingum

Í klínískum rannsóknum voru einu aukaverkanirnar sem stöðugt var hægt að rekja til filgrastim- gjafar vöðva- og beinverkir, einkum daufir eða meðalsterkir beinverkir og vöðvaþrautir (myalgia). Nýgengi þessara aukaverkana var svipuð og hjá krabbameinssjúklingum.

Stækkun á milta tengd filgrastim- meðferð kom fram hjá innan við 3% sjúklinga. Í öllum tilfellum reyndist stækkunin lítil eða miðlungsmikil við læknisskoðun og sjúkdómsframvindan var góðkynja; engir sjúklingar voru greindir með miltisofvöxt (hypersplenism) og enginn sjúklingur þurfti að gangast undir miltisnám (splenectomy). Þar sem stækkun á milta er algeng í HIV- sýktum sjúklingum og er yfirleitt til staðar í mismiklum mæli í flestum sjúklingum með AIDS er samband hennar við filgrastim- meðferð óljós.

Kerfislíffæraflokkur (system organ class)	Tíðni	Aukaverkanir
<i>Blóð- og eitlaraskanir</i>	Algengar:	Miltisröskun (spleen disorder)
<i>Stoðkerfi og stoðvefur</i>	Mjög algengar:	Vöðva- og beinverkir

4.9 Ofskömmtun

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmtun.

Þegar filgrastim- meðferð er hætt eru afleiðingarnar yfirleitt 50% minnkun á dauðkyrningum í umferð innan 1 til 2 daga, og eðlilegt magn næst yfirleitt aftur innan 1 til 7 daga.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Þættir til örvarnar, ATC flokkur: L03AA02

Human G-CSF er glýkóprótein sem stýrir myndun og losun starfhæfra daufkyrninga úr beinmergnum. Filgrastim ratiopharm sem inniheldur r-metHuG-CSF (filgrastim) veldur merkjanlegri aukningu á magni daufkyrninga í útlægu blóði (peripheral blood neutrophil counts) innan 24 klukkustunda, með minniháttar aukningu á einkjörnungum (monocytes). Hjá sumum sjúklingum með SCN getur filgrastim einnig valdið minniháttar aukningu á sýrumfrumum (eosophils) og basafurumum (basophils) í umferð miðað við grunnlínu; sumir af þessum sjúklingum gætu komið fram með sýrufrumuofgnótt (eosophilia) eða basafurumuofgnótt (basophilia) fyrir meðferð. Aukningar á magni daufkyrninga eru skammtatengdar við ráðlagða skammta. Daufkyrningar sem eru framleiddir fyrir tilstilli filgrastim-meðferðar sýna venjulega eða aukna virkni, samkvæmt prófunum á efnasvörunar- og sýklaátsvirkni. Eftir að filgrastim-meðferð er hætt fellur magn daufkyrninga í umferð um 50% eftir 1 til 2 daga, og nær eðlilegum mörkum eftir 1 til 7 daga.

Notkun filgrastims hjá sjúklingum sem í frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð dregur marktækt úr nýgengi, alvarleika og tímalengd daufkyrningafæðar (neutropenia) og hitadaufkyrningafæðar (febrile neutropenia). Filgrastim-meðferð dregur marktækt úr tímalengt hitadaufkyrningafæðar, sýklalyfjanotkun og spítalavist eftir aðleiðslukrabbameinslyfjameðferð fyrir bráðamergrumumyndandi hvítblæði (acute myelogenous leukaemia) eða beinmergseyðandi meðferð á undan beinmergsígræðslu. Nýgengi hita og skrásettra sýkinga minnkuðu við hvorugar aðstæður. Tímalengd hita minnkaði ekki í sjúklingum sem gengust undir mergrumunámsmeðferð á undan beinmergsígræðslu.

Notkun filgrastims, bæði eins og sér og eftir krabbameinslyfjameðferð, virkjar blóðmyndandi frumur (hematopoietic cells) í útlægu blóði. Þessar PBPC- frumur má fjarlægja og dreypa svo inn aftur eftir háa skammta af frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð, annað hvort í stað beinmergsígræðslu eða samhliða henni. Inrennsli PBPC- frumna hraðar afturbata blóðs og minnkar líkur á blæðingu og þörf fyrir blóðkornagjöf.

Þeir sem fá PBPC-frumur sem virkjaðar hafa verið með filgrastimi ígræddar sýna marktækt skjótari afturbata blóðs, sem veldur marktækri styttingu á þeim tíma sem þarf til afturbata blóðkorna af sjálfsdáðum samanborið við beinmergsígræðslu.

Í einni evrópskri aftursýnni rannsókn, þar sem mat var lagt á notkun G-CSF eftir ósamgena beinmergsígræðslu í sjúklingum með brátt hvítblæði, bentu niðurstöður til aukinnar hættu á hýsilssótt, meðferðartengdum dauða og dauða þegar G-CSF var gefinn. Í annarri alþjóðlegri aftursýnni rannsókn á sjúklingum með brátt eða langvarandi kyrningahvítblæði var ekki sýnt fram á nein áhrif á hættu á hýsilssótt, meðferðartengdum dauða og dauða. Í heildargreiningu (meta-analysis) á rannsóknnum á ósamgena ígræðslum, þ.m.t. niðurstöður úr 9 framskyggnum slembiröðuðum rannsóknum, 8 aftursýnum rannsóknum og 1 tilfella- og viðmiðarannsókn, var ekki sýnt fram á áhrif á hættu á bráðri hýsilssótt, langvinnri hýsilssótt eða snemmkomnum meðferðartengdum dauða.

Hlutfallsleg áhætta (95% CI) fyrir hýsilssótt og meðferðartengdan dauða í kjölfar meðferðar með hvítkornavaxtarþætti eftir beinmergsígræðslu					
Útgáfa	Rannsóknar-tímabil	N	Bráð gráðu II-IV hýsilssótt	Langvinn hýsilssótt	Meðferðartengdur dauði
Heildargreining (2003)	1986-2001 ^a	1.198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Evrópsk aftursýn rannsókn (2004)	1992-2002 ^b	1.789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Alþjóðleg aftursýn rannsókn (2006)	1995-2000 ^b	2.110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^aGreiningin inniheldur rannsóknir varðandi beinmergsígræðslur á þessu tímabili; í sumum rannsóknum voru notaðir GM-CSF (hvítkorna-átfrumu-vaxtarþættir, granulocyte-macrophage-colony stimulating factor)

^bRannsóknin inniheldur sjúklinga sem fengu beinmergsígræðslu á þessu tímabili

Áður en frumuígræðsla er framkvæmd gerir notkun filgrastims til losunar PBPC- frumna í venjulegum frumugjöfum kleift að safna 4×10^6 CD34⁺ frumum/kg af líkamsþyngd frumuþega í meirihluta frumugjafa eftir tvær hvítfrumusafnanir (leukapheresis). Venjulegir frumuþegar fá skammt sem nemur 10 µg/kg á dag, gefinn undir húð í 4 til 5 daga samfleytt.

Notkun filgrastims hjá sjúklingum, börnum eða fullorðnum með SCN (severe congenital, cyclic and idiopathic neutropenia) veldur stöðugri aukningu á ANC í útlægu blóði og dregur úr sýkingum og tengdum atburðum.

Notkun filgrastims hjá HIV- sýktum sjúklingum viðheldur eðlilegu daufkyrningamagni, sem leyfir reglubundna inngjöf veirueyðandi og/eða annara mergfrumubælandi (myelosuppressive) lyfja. Ekkert bendir til þess að aukning HIV- veirufjöldunar komi fram í sjúklingum á filgrastimi.

Eins og aðrir blóðvaxtarþættir hefur G-CSF haft örvandi áhrif á innanþekjufrumur (endothelial cells) úr mönnum *in vitro*.

Virgni og öryggi Filgrastim ratiopharms hafa verið metin í slembuðum, stýrðum fasa III-rannsóknnum á brjóstakrabbameini, lungnakrabbameini og Non-Hodgkin-Eitlaæxlum. Enginn munur sem skipti máli kom fram milli Filgrastim ratiopharms og viðmiðunarlyfja hvað varðaði tímalengd alvarlegrar daufkyrningarfæðar eða nýgengi hitadaufkyrningafæðar.

5.2 Lyfjahvörf

Slembaðar, einblindar eins-skammts samanburðarrannsóknir á 196 heilbrigðum sjálfboðaliðum sýndu að lyfjahvörf Filgrastim ratiopharms var sambærilegt samanburðarlyfinu eftir inngjöf undir húð og í æð.

Hreinsun filgrastims úr blóði fylgir fyrsta stigs lyfhrifum eftir inngjafir undir húð og í æð. Helmingunartími filgrastims í blóðvökva eru um það bil 3,5 klukkustundir, með hreinsunarhlutfall sem nemur um 0.6ml/mín/kg. Stöðugt innrennsli filgrastims yfir 28 daga tímabil hjá sjúklingum sem eru að ná sér eftir ígræðslu eigin beinmergs benti ekki til þess að lyfið safnaðist fyrir og hafði sambærilegan helmingunartíma. Jákvætt línulegt samband er milli skammtastærðar filgrastims og hlutfalls þess í blóðvökva, hvort sem það var gefið undir húð eða í æð. Eftir að ráðlagðir skammtar voru gefnir undir húð hélst hlutfall lyfsins í blóðvökva yfir 10 ng/ml í 8 til 16 tíma. Magn dreifingar í blóði er um 150ml/kg.

Hjá krabbameinssjúklingum voru lyfhrif Filgrastim ratiopharms og samanburðarlyfsins sambærileg eftir bæði eina og endurtekna lyfjagjafir undir húð.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Aðrar upplýsingar en klínískar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, byggt á hefðbundnum rannsóknnum á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum á erfðaefni og staðbundnu þoli.

Forklínísk gögn úr hefðbundnum rannsóknnum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta leiddu í ljós þau áhrif lyfsins sem búist var við, meðal annars aukið hvítfrumumagn, offjölgun mergfrumna (myeloid hyperplasia) í beinmergi, blóðkornamyndun utan beinmergs (extramedullary haematopoiesis) og stækkun á milta.

Engin áhrif á frjósemi karl- og kvenkyns rotta eða meðgöngu hjá rottum komu fram. Engin gögn úr rannsóknnum á rottum og kaninum benda til þess að filgrastim valdi vansköpun. Aukið nýgengi fósturláts hefur komið fram í kaninum, en engin vansköpun hefur sést.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Acetic acid, glacial
Sodium hýdroxíð
Sorbitol (E420)
Pólýsorbit 80
Vatn til sprautugjafar

6.2 Ósamrýmanleiki

Filgrastim ratiopharm skal ekki þynna með sodium klóríð- lausn.

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

Útþynnt filgrastim getur aðsogast að gleri og plasti, eins og fram kemur í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

Eftir útþynningu: Efna- og eðlisfræðilegur notkunarstöðugleiki útþynntu lausnarinnar til innrennslis hefur verið staðfestur í 24 klukkustundir við 2 °C til 8 °C. Frá örverufræðilegu sjónarmiði ætti lyfið að notast tafarlaust. Ef lyfið er ekki notað tafarlaust eru notkunargeymslutímar og aðstæður fyrir notkun á ábyrgð notandans og eru þeir yfirleitt ekki lengri en 24 tímar við 2 °C til 8 °C hita nema útþynning lyfsins hafi átt sér stað við stýrðar og bakteríulausar aðstæður.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymist í kæli (2°C – 8 °C).

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Áfyllt sprauta af gerð I með varanlega áfastri ryðfrírri nál.

Pakkningar sem innihalda 1, 5 eða 10 áfylltar sprautur með 0,8 ml innrennslis- eða stungulausn eða fjölpakkningar sem innihalda 10 (2 pakkningar með 5) áfylltar sprautur með 0,8 ml innrennslis- eða stungulausn.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Ef þess gerist þörf má þynna Filgrastim ratiopharm í 50 mg/ml (5%) glúkósalausn fyrir dreypilyf.

Ekki er mælt með útþynningu niður fyrir 0,2 milljón a.e. (2 µg) á ml á neinum tímamarki.

Lausnina skal athuga sjónrænt fyrir notkun. Aðeins skal nota glærar lausnir án korna.

Fyrir sjúklinga sem fá meðferð með filgrastimi sem þynnt hefur verið niður fyrir 1,5 milljón a.e. (15 µg) á ml skal bæta HSA (human serum albumin) við lausnina svo lokahlutfallið verði 2mg/ml.

Dæmi: Þar sem lokamagn til sprautunar er 20 ml skal bæta við 0,2 ml af 200 mg/ml (20%) lausn af manna albúminu í sermi þegar heildarskammtar af filgrastimi eru minni en 30 milljón a.e. (300 µg).

Þegar Filgrastim ratiopharm er þynnt í 50 mg/ml (5%) glúkósalausn fyrir dreypilyf er það samrýmanlegt með gleri og ýmsum plastefnum, meðal annars PVC, pólýólefin (sam-fjölliða pólýprópýlen og pólýbýlen) og pólýprópýlen.

Filgrastim ratiopharm inniheldur engin rotvarnarefni. Vegna hættu á örverusmiti eru Filgrastim ratiopharm- sprautur einnota.

Ef Filgrastim ratiopharm er óvart sett í hita undir frostmarki hefur það engin skaðleg áhrif á stöðugleika lyfsins.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
D-89079 Ulm
Þýskaland
info@ratiopharm.de

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/449/005
EU/1/08/449/006
EU/1/08/449/007
EU/1/08/449/008

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. september 2008.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu

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

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐANDI LÍFFRÆÐILEGS VIRKS EFNIS OG FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR MARKAÐSLEYFIS**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. FRAMLEIÐANDI LÍFFRÆÐILEGS VIRKS EFNIS OG FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda líffræðilegs virks efnis

SICOR Biotech UAB
Molėtų pl. 5
LT-08409 Vilnius
Litháen

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

Merckle Biotec GmbH
Dornierstraße 10
DE-89079 Ulm
Þýskaland

B. FORSENDUR MARKAÐSLEYFIS

- **SKILYRÐI EÐA TAKMARKANIR Á MARKAÐSLEYFI SEM VARÐA BIRGÐAHALD OG NOTKUN**

Lyf sem eingöngu má nota eftir ávísun tiltekinna sérfræðilækna (Sjá Viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

- **SKILYRÐI OG TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

Á ekki við.

- **ÖNNUR SKILYRÐI**

Kerfi fyrir lyfjagát

Markaðsleyfishafi verður að tryggja að kerfi fyrir lyfjagát, eins og lýst er í útgáfu 2.1 í hluta 1.8.1 í umsókn um markaðsleyfi, sé til staðar og virkt fyrir og eftir að vara er sett á markað.

Áætlun um áhættustýringu

Markaðsleyfishafi skal ljúka þeim rannsóknum og viðbótarþáttum lyfjagátar sem lýst er í áætlun um lyfjagát, eins og samþykkt var í 5. útgáfu áætlunar um áhættustýringu í hluta 1.8.2 í umsókn um markaðsleyfi og síðari uppfærslum áætlunarinnar sem samþykktar hafa verið af CHMP.

Eins og fram kemur í leiðbeiningum CHMP um áhættustýringarkerfi fyrir lyf til notkunar í mönnum, skal skila inn uppfærðri áætlun um áhættustýringu um leið og næstu öryggisskýrslu (Periodic Safety Update Report, PSUR) er skilað inn.

Að auki skal skila inn uppfærðri áætlun um áhættustýringu

- Þegar nýjar upplýsingar berast sem haft geta áhrif á gildandi öryggisviðmið, áætlun um lyfjagát eða skref til lágmarkunar áhættu
- Innan 60 daga frá því að mikilvægum áföngum (v/lyfjagátar eða áhættuminnkunar) er náð
- Þegar EMEA fer fram á það

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri Pakkning

1. HEITI LYFS

Filgrastim ratiopharm 30 milljón a.e./0,5 ml lausn, stungulyf eða innrennslislyf.

Filgrastim

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta inniheldur 30 milljón alþjóðlegar einingar [Million International Units, milljón a.e.] (300 mikrógrömm) af filgrastimi í 0,5 ml (60 milljón a.e./ml, 600 mikrógrömm/ml).

3. HJÁLPAFENI

Hjálparefni: Sodium hýdroxýð, glacial acetic acid, sorbitol, polýsorbat 80, vatn til sprautugjafar. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf eða innrennslislyf, lausn.

1 áfyllt sprauta með 0,5 ml

5 áfylltar sprautur með 0,5 ml

10 áfylltar sprautur með 0,5 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Gefist undir huð eða í æð.

Einnota.

Vinsamlega notið á eftirfarandi hátt:

Kassi undir ávísaðan skammt

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Notist innan 24 klukkustunda eftir þynningu.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymist í kæli.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
D-89079 Ulm
Þýskaland
info@ratiopharm.de

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/449/001 1 áfyllt sprauta
EU/1/08/449/002 5 áfylltar sprautur
EU/1/08/449/004 10 áfylltar sprautur

13. LOTUNÚMER

Lota

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfið er lyfseðilsskyt.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Filgrastim ratiopharm 30 milljón a.e./0,5 ml

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri Pakkning

1. HEITI LYFS

Filgrastim ratiopharm 48 milljón a.e./0,8 ml lausn, stungulyf eða innrennslislyf.

Filgrastim

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta inniheldur 48 milljón alþjóðlegar einingar [Million International Units, milljón a.e.] (480 mikrógrömm) af filgrastimi í 0,8 ml (60 milljón a.e./ml, 600 mikrógrömm/ml).

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: Sodium hýdroxýð, glacial acetic acid, sorbitol, polýsorbat 80, vatn til sprautugjafar. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf eða innrennslislyf, lausn

1 áfyllt sprauta með 0,8 ml

5 áfylltar sprautur með 0,8 ml

10 áfylltar sprautur með 0,8 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Gefist undir húð eða í æð.

Einnota.

Vinsamlega notið á eftirfarandi hátt:

Kassi undir ávísaðan skammt

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Notist innan 24 klukkustunda eftir þynningu.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymist í kæli .

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
D-89079 Ulm
Þýskaland
info@ratiopharm.de

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/449/005 1 áfyllt sprauta
EU/1/08/449/006 5 áfylltar sprautur
EU/1/08/449/008 10 áfylltar sprautur

13. LOTUNÚMER

Lota

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfið er lyfseðilsskyt.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Filgrastim ratiopharm 48 milljón a.e./0,8 ml

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri umbúðir á fjölpakkningum pakkað í glærar þynnur – blái kassinn meðtalinn

1. HEITI LYFS

Filgrastim ratiopharm 30 milljón a.e./0,5 ml lausn, stungulyf eða innrennslislyf.

Filgrastim

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta inniheldur 30 milljón alþjóðlegar einingar [milljón a.e.] (300 míkrogrömm) af filgrastimi í 0,5 ml (60 milljón a.e./ml, 600 míkrogrömm/ml).

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: Sodium hýdroxýð, glacial acetic acid, sorbitol, polýsorbat 80, vatn til sprautugjafar. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf eða innrennslislyf, lausn.

10 áfylltar sprautur með 0,5 ml

Fjölpakkningar sem innihalda 2 pakkningar, hvor pakkning með 5 áfylltum sprautum.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGIÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Gefist undir húð eða í æð.

Einnota

Vinsamlega notið á eftirfarandi hátt:

Kassi undir ávísaðan skammt

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Notist innan 24 klukkustunda eftir þynningu.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymist í kæli.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
D-89079 Ulm
Þýskaland
info@ratiopharm.de

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/449/003 2 x 5 áfylltar sprautur

13. LOTUNÚMER

Lota

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfið er lyfseðilsskyli.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri umbúðir á fjölpakkningum pakkað í glærar þynnur – blái kassinn meðalinn

1. HEITI LYFS

Filgrastim ratiopharm 48 milljón a.e./0,8 ml lausn, stungulyf eða innrennslislyf.

Filgrastim

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta inniheldur 48 milljón alþjóðlegar einingar [milljón a.e.] (600 míkrogrömm) af filgrastimi í 0,8 ml (60 milljón a.e./ml, 600 míkrogrömm/ml).

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: Sodium hýdroxýð, glacial acetic acid, sorbitol, polýsorbat 80, vatn til sprautugjafar. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf eða innrennslislyf, lausn

10 áfylltar sprautur með 0,8 ml

Fjölpakkningar sem innihalda 2 pakkningar, hvor pakkning með 5 áfylltum sprautum.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Gefist undir húð eða í æð.

Einnota.

Vinsamlega notið á eftirfarandi hátt:

Kassi undir ávísaðan skammt

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Notist innan 24 klukkustunda eftir þynningu.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymist í kæli.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
D-89079 Ulm
Þýskaland
info@ratiopharm.de

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/449/007 2 x 5 áfylltar sprautur

13. LOTUNÚMER

Lota

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfið er lyfseðilsskytt.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

Fjölpakning – án bláa kassans

1. HEITI LYFS

Filgrastim ratiopharm 30 milljón a.e./0,5 ml lausn, stungulyf eða innrennslislyf.

Filgrastim

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta inniheldur 30 milljón alþjóðlegar einingar [milljón a.e.] (300 míkrogrömm) af filgrastimi í 0,5 ml (60 milljón a.e./ml, 600 míkrogrömm/ml).

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: Sodium hýdroxýð, glacial acetic acid, sorbitol, polýsorbat 80, vatn til sprautugjafar. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf eða innrennslislyf, lausn.

5 áfylltar sprautur með 0.5 ml

Fjölpakning inniheldur 2 pakkningar, hvor pakkning inniheldur 5 áfylltar sprautur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGIÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Gefist undir húð eða í æð.

Einnota

Vinsamlega notið á eftirfarandi hátt:

Kassi undir ávísaðan skammt

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Notist innan 24 klukkustunda eftir þynningu.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymist í kæli.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
D-89079 Ulm
Þýskaland
info@ratiopharm.de

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/449/003 2 x 5 áfylltar sprautur

13. LOTUNÚMER

Lota

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfið er lyfseðilsskyli.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Filgrastim ratiopharm 30 milljón a.e./0,5 ml

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

Fjölpakkning – án bláa kassans

1. HEITI LYFS

Filgrastim ratiopharm 48 milljón a.e./0,8 ml lausn, stungulyf eða innrennslislyf.

Filgrastim

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta inniheldur 48 milljón alþjóðlegar einingar [milljón a.e.] (480 míkrogrömm) af filgrastimi í 0,8 ml (60 milljón a.e./ml, 600 míkrogrömm/ml).

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: Sodium hýdroxýð, glacial acetic acid, sorbitol, polýsorbit 80, vatn til sprautugjafar. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf eða innrennslislyf, lausn.

5 áfylltar sprautur með 0,8 ml

Fjölpakkning inniheldur 2 pakkningar, hver um sig inniheldur 5 áfylltar sprautur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGIÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Gefist undir húð eða í æð.

Einnota

Vinsamlega notið á eftirfarandi hátt:

Kassi undir ávísaðan skammt

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Notist innan 24 klukkustunda eftir þynningu.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymist í kæli.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
D-89079 Ulm
Þýskaland
info@ratiopharm.de

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/449/007 2 x 5 áfylltar sprautur

13. LOTUNÚMER

Lota

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfið er lyfseðilsskyli.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Filgrastim ratiopharm 48 milljón a.e./0,8 ml

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

Áfyllt sprauta

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐIR

Filgrastim ratiopharm 30 milljón a.e. lausn, stungulyf eða innrennslislyf.

Filgrastim

SC

IV

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lota

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA

0.5 ml

6. ANNÆÐ

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

Áfyllt sprauta

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐIR

Filgrastim ratiopharm 48 milljón a.e. lausn, stungulyf eða innrennslislyf.

Filgrastim

SC

IV

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lota

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA

0.8 ml

6. ANNAÐ

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

B. FYLGISEDILL

FYLGISEÐILL: UPPLÝSINGAR FYRIR NOTANDA LYFSINS

Filgrastim ratiopharm 30 milljón a.e./0,5 ml lausn, stungulyf eða innrennslislyf.
Filgrastim ratiopharm 48 milljón a.e./0,8 ml lausn, stungulyf eða innrennslislyf.

Filgrastim

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknis eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækni eða lyfjafræðing vita ef vart verður aukaverkana sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

Í fylgiseðlinum:

1. Hvað er Filgrastim ratiopharm og við hverju er það notað
2. Áður en byrjað er að nota Filgrastim ratiopharm
3. Hvernig á að nota Filgrastim ratiopharm
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig á að geyma Filgrastim ratiopharm
6. Aðrar upplýsingar

1. HVAD ER Filgrastim ratiopharm OG VIÐ HVERJU ER ÞAÐ NOTAÐ

Hvað er Filgrastim ratiopharm

Filgrastim ratiopharm inniheldur virka efnið filgrastim. Filgrastim er prótein sem framleitt er með líftækni úr bakteríunni *Escherichia coli*. Það tilheyrir flokki próteina sem kallast frumuboðar (cytokines) og er mjög líkt náttúrulegu próteini (hvítkornavaxtarþáttur eða [G-CSF] (granulocyte-colony stimulating factor)) sem líkami þinn framleiðir sjálfur. Filgrastim örvar beinmergin (þar sem nýjar blóðfrumur verða til) svo hann myndar fleiri blóðfrumur, einkum vissar tegundir hvítfrumna. Hvítfrumur eru mikilvægar, þar sem þær hjálpa líkamanum að berjast gegn sýkingum.

Við hverju er Filgrastim ratiopharm notað

Læknir hefur ávísað þér Filgrastim ratiopharmi til að hjálpa líkama þínum við að mynda fleiri hvítfrumur. Læknir mun útskyra fyrir þér af hverju þú færð meðferð með Filgrastim ratiopharmi. Filgrastim ratiopharm er gagnlegt í mörgum mismunandi tilfellum, sem eru:

- krabbameinslyfjameðferð,
- beinmergsigræðsla,
- alvarleg langvarandi daufkyrningafæð
- daufkyrningafæð í HIV-smituðum sjúklingum,
- losun stofnfrumna blóðmyndandi beinmergsfrumna út í blóðið (peripheral blood stem cell mobilisation).

ÁÐUR EN BYRJAÐ ER AÐ NOTA Filgrastim ratiopharm

Ekki má nota Filgrastim ratiopharm

- ef þú ert með ofnæmi fyrir filgrastimi eða einhverju öðru innihaldsefni Filgrastim ratiopharms.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Filgrastim ratiopharms

- ef þú upplifir hósta, hita og öndunarerfðileika. Það gætu verið einkenni röskunar í öndunarferum (sjá kafla „4. HUGSANLEGAR AUKAVERKANIR“).
- ef þú ert með sigðfrumusjúkdóm (sickle cell disease); eða

- ef þú færð verk ofarlega vinstra megin í kviðarholi eða í enda axlar. Það gætu verið einkenni miltisröskunar (sjá kafla „4. HUGSANLEGAR AUKAVERKANIR“).

Þú þarft að gangast undir reglulegar blóðprufur á meðan á Filgrastim ratiopharm- meðferð stendur til að telja magn daufkyrninga og annara hvítfrumna í blóði þínu. Þetta mun segja læknum þínum hvernig meðferðin gengur og gefur einnig til kynna hvort það þarf að halda henni áfram.

Notkun annara lyfja

Látið lækni eða lyfjafræðing vita um önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Meðganga og brjóstgjöf

Leitið ráða hjá lækni eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

Filgrastim ratiopharm hefur ekki verið prófað á þunguðum konum. Mikilvægt er að láta lækni vita ef þú ert þunguð, heldur að þú sért þunguð eða áætlað að verða þunguð, þar sem gæti ákveðið að þú skulir ekki nota þetta lyf.

Ekki er vitað hvort filgrastim berst yfir í brjóstamjólk. Læknir getur því ákveðið að þú skulir ekki nota þetta lyf ef þú gefur brjóst.

Akstur og notkun véla

Ef þú finnur fyrir þreytu skaltu ekki aka bifreið eða nota tæki og vélar.

Mikilvægar upplýsingar um tiltekin innihaldsefni Filgrastim ratiopharms

Þetta lyf inniheldur sorbitol (sem er tegund af sykri). Ef læknir hefur sagt þér að þú sért með óþol fyrir sumum sykurtegundum skaltu hafa samband við hann áður en þú tekur þetta lyf.

- HVERNIG Á AÐ NOTA Filgrastim ratiopharm

Notaðu lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef þú ert ekki viss um hvernig á að nota lyfið leitaðu þá upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Venjulegur skammtur er...

Það magn Filgrastim ratiopharms sem þú þarft fer eftir kvillanum sem þú tekur Filgrastim ratiopharm við og líkamsþyngd þinni. Læknirinn mun segja þér hvenær þú skalt hætta að nota Filgrastim ratiopharm. Það er alveg eðlilegt að fá fleiri en eina meðferð með Filgrastim ratiopharmi.

Filgrastim ratiopharm og krabbameinslyfjameðferð

Venjulegur skammtur er 0,5 milljón alþjóðlegar einingar (million international units, milljón a.e.) fyrir hvert kílógramm líkamsþyngdar á dag. Til dæmis, ef þú ert 60 kg á þyngd er dagskammtur þinn 30 milljón a.e.. Meðferðin tekur yfirleitt um 14 daga. Fyrir sumar tegundir sjúkdóma getur hinsvegar verið þörf á lengri meðferð sem tekur allt að mánuð.

Filgrastim ratiopharm og beinmergsígræðsla

Venjulegur byrjunarskammtur er 1 milljón alþjóðlegar einingar fyrir hvert kílógramm líkamsþyngdar á dag. Til dæmis, ef þú ert 60 kg á þyngd er dagskammtur þinn 60 milljón a.e.. Venjulega færðu fyrsta skammtinn af Filgrastim ratiopharmi að minnsta kosti 24 klukkustundum eftir krabbameinslyfjameðferð en innan 24 klukkustunda að ígræðslu beinmergs. Læknirinn mun taka blóðprufu daglega til að sjá hversu vel meðferðin gengur og til að finna skammtinn sem hentar þér best. Meðferðinni er hætt þegar hvítfrumur í blóði þínu ná ákveðnu magni.

Filgrastim ratiopharm og alvarleg, langvarandi daufkyrningafæð

Venjulegur byrjunarskammtur er á bilinu 0,5 milljón til 1,2 milljón alþjóðlegar einingar (million international units, milljón a.e.) fyrir hvert kílógramm líkamsþyngdar á dag í einum skammti eða dreifðum skömmtum. Læknirinn mun síðan taka blóðprufu til að sjá hversu vel meðferðin gengur og

til að finna skammtinn sem hentar þér best. Langtímameðferð með Filgrastim ratiopharmi er nauðsynleg við daufkyrningafæð.

Filgrastim ratiopharm og daufkyrningafæð hjá HIV-smituðum sjúklingum

Venjulegur byrjunarskammtur er á bilinu 0,1 til 0,4 milljón alþjóðlegar einingar (million international units, milljón a.e.) fyrir hvert kílógramm líkamsþyngdar á dag. Læknirinn mun gera blóðprufu reglulega til að sjá hversu vel meðferðin gengur. Þegar hvítfrumur í blóði þínu ná aftur eðlilegum mörkum gæti verið mögulegt að lækka tíðni skammta niður í sjaldnar en einu sinni á dag. Læknirinn mun halda áfram að gera blóðprufur reglulega og mun mæla með besta skammtinum fyrir þig. Langtímameðferð með Filgrastim ratiopharmi getur verið nauðsynleg til að viðhalda eðlilegu magni hvítfrumna í blóði þínu.

Filgrastim ratiopharm og losun stofnfrumna blóðmyndandi beinmergsfrumna út í blóðið (peripheral blood stem cell mobilisation).

Ef að þú ert að gefa stofnfrumur fyrir sjálfan þig er venjulegur skammtur á bilinu 0,5 milljón til 1 milljón alþjóðlegar einingar (million international units, milljón a.e.) fyrir hvert kílógramm líkamsþyngdar á dag. Filgrastim ratiopharm- meðferð tekur allt að 2 vikur og í einstaka tilfellum lengri tíma. Læknirinn mun fylgjast með blóði þínu til að ákvarða besta tímann til að safna stofnfrumunum.

Ef að þú ert að gefa stofnfrumur til annars einstaklings er venjulegur skammtur 1 milljón alþjóðlegar einingar (million international units, milljón a.e.) fyrir hvert kílógramm líkamsþyngdar á dag. Filgrastim ratiopharm- meðferð tekur 4 til 5 daga.

Lyfjagjöf

Lyfið er gefið með sprautu, ýmist sem innrennsli í æð eða í vefinn undir húðinni. Þetta kallast inndæling undir húð. Ef þú færð þetta lyf sem sprautu undir húð getur verið að læknirinn ráðleggi þér að læra að sprauta þig sjálfur. Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur munu gefa þér leiðbeiningar um hvernig á að gera það. Ekki reyna að sprauta sjálfan þig án þessara leiðbeininga. Sumar af þeim upplýsingum sem þú þarft er að finna á enda þessa fylgiseðils, en nán og stöðug samvinna við lækninn er nauðsynleg fyrir rétta meðhöndlun á sjúkdómi þínum.

Hver áfyllt sprauta er einnota.

Ef stærri skammtur af Filgrastim ratiopharmi en mælt er fyrir um er notaður

Ef þú notar stærri skammt af Filgrastim ratiopharmi en mælt er fyrir um skaltu hafa samband við lækninn eða lyfjafræðing eins skjótt og mögulegt er.

Ef gleymist að nota Filgrastim ratiopharm

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp sprautu sem gleymst hefur að gefa.

Ef hætt er að nota Filgrastim ratiopharm

Leitaðu til læknisins áður en þú hættir að nota Filgrastim ratiopharm.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4 HUGSANLEGAR AUKAVERKANIR

Eins og við á um öll lyf getur Filgrastim ratiopharm valdið aukaverkunum, það gerist þó ekki hjá öllum.

Eftirfarandi tíðniflokkun er notuð til að meta aukaverkanir:

Mjög algengar:	fleiri en 1 af hverjum 10 notendum
Algengar:	1 til 10 af hverjum 100 notendum
Sjaldgæfar:	1 til 10 af hverjum 1.000 notendum
Mjög sjaldgæfar:	1 til 10 af hverjum 10.000 notendum

Koma örsjaldan fyrir: færri en 1 af hverjum 10.000 notendum
Tíðni ekki þekki: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum.

Ofnæmisviðbrögð við filgrastimi, meðal annars útbrot, upphleypt svæði á húðinni sem valda kláða og bráðaofnæmi (máttleysi, fall á blóðþrýstingi, öndunarerfiðleikar og bólgur í andliti) hafa komið fram. Ef þú heldur að þú sért að fá slík ofnæmiseinkenni, hættu Filgrastim ratiopharm- gjöfni og leitaðu læknishjálpar tafarlaust.

Stækkun á milta hefur komið fram og örsjaldan hefur verið tilkynnt um tilfelli þar sem miltað hefur rifnað. Sum tilfelli miltisrifnunar reyndust banvæn.

Mikilvægt er að þú hafir samband við ***lækninn tafarlaust*** ef þú finnur fyrir ***verk ofarlega vinstra megin í kviðarholi eða í vinstri öxl*** þar sem þessi einkenni geta tengst því að eitthvað sé að miltanu í þér.

Einnig er afar mikilvægt að hafa samband við lækninn ef þú heldur að þú sért með sýkingu. Sýking birtist með ýmsu móti. Vertu vökull gagnvart 37.8 °C hita eða hærri, kuldahrolli eða öðrum einkennum sýkingar á borð við útbrot, eymsli í hálsi, niðurgang, hlustarverk, öndunarerfiðleika eða sársauka við öndun, og vandamál eins og hósta eða öngljóð. Þessi einkenni geta verið merki um alvarlegar aukaverkanir í lungum, eins og lungabólgu og andnauðarheilkenni fullorðinna, sem geta reynst banvænar. Ef þú ert með hita eða einhver þessara einkenna skaltu hafa samband við lækninn tafarlaust og fara beint á spítala.

Ef þú ert með sigðfrumusjúkdóm (Sickle Cell Disease) skaltu ganga úr skugga um að læknirinn viti af því áður en þú byrjar að nota Filgrastim ratiopharm. Neyðartilvik tengd sigðfrumum hafa komið upp hjá sumum sjúklingum með sigðfrumusjúkdóm sem hafa fengið filgrastim.

Vöðva- og beinverkir eru mjög algengar aukaverkanir filgrastims. Spurðu lækninn um hvaða lyf þú getur tekið við þessu.

Þú gætir upplifað eftirfarandi aukaverkanir

- fækkun blóðfrumna sem getur gert húðina föla og valdið máttleysi eða öndunarerfiðleikum, fækkun blóðflagna sem eykur hættu á mari eða blæðingu, fjölgun hvítfrumna
- höfnun beinmergsígræðslu (tíðni óþekkt)
- Aukið magn sumra lifar- og blóðensíma, mikið magn þvagsýru í blóði, lágan blóðsykur
- höfuðverk
- tímabundið lágan blóðþrýsting, raskanir í æðakerfi (sem geta valdið sársauka, roða og bólgu í útlimum)
- blóðnasir, hósta, eymsli í hálsi
- hósti, hiti og öndunarörðugleikar eða blóðugur hósti (tíðni óþekkt)
- ógleði, uppköst, hægðatregðu, niðurgang, lystarleysi, slímbólgu (sársaukavaldandi bólgur og sáramyndun í slímhimninni sem þekur meltingarveginn)
- sársauka eða erfiðleika við þvaglát (mjög sjaldgæft), blóð í þvagi, prótein í þvagi
- stækkuð lifur
- bólgur í æðum, oft með útbrotum (mjög sjaldgæft); hiti og upphleypt, plómulit sársaukavaldandi sár á útlimum (stundum á andliti og hálsi) (Sweet's heilkenni, mjög sjaldgæft); hárlas, sársauka á stungustað; útbrot
- liðverk; brjóstverk; versnun liðagigtar; kalklos í beinum; verk og þrota í liðum, svipað þvagsýrugigt (tíðni óþekkt).
- þreytu, almennt máttleysi, almennan verk.

Látið lækni eða lyfjafræðing vita ef vart verður aukaverkana sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

5. HVERNIG Á AÐ GEYMA Filgrastim ratiopharm

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota Filgrastim ratiopharm eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum og á áfylltu sprautunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymist í kæli (2°C – 8 °C).

Ekki nota skal nota Filgrastim ratiopharm ef vart verður við að lyfið sé gruggugt eða kornótt.

Ekki á að fleygja lyfjum í skólplagnir eða heimilissorp. Spyrðu lyfjafræðing hvernig heppilegast er að losna við lyf sem ekki þarf að nota lengur. Þessar aðgerðir eru til þess að vernda umhverfið.

6. AÐRAR UPPLÝSINGAR

Hvað inniheldur Filgrastim ratiopharm

- Virka innihaldsefnið er filgrastim. Hver ml af innrennslis- eða stungulausn inniheldur 60 milljón alþjóðlegar einingar [milljón a.e.] (600 míkrogrömm) af filgrastimi
Filgrastim ratiopharm 30 milljón a.e./0,5 ml: Hver áfyllt sprauta inniheldur 30 milljón alþjóðlegar einingar [Million International Units, milljón a.e.] (300 míkrogrömm) af filgrastimi í 0,5 ml .
Filgrastim ratiopharm 48 milljón a.e./0,8 ml: Hver áfyllt sprauta inniheldur 48 milljón alþjóðlegar einingar [Million International Units, milljón a.e.] (480 míkrogrömm) af filgrastimi í 0,8 ml.
- Önnur innihaldsefni eru: Sodium hýdroxýð, glacial acetic acid, sorbitol, polýsorbit 80, vatn til sprautugjafar.
Nánari upplýsingar um innihaldið sorbitol (sykurtegund) er að finna í kafla 2. undir fyrisögninni "Mikilvægar upplýsingar um tiltekin innihaldsefni Filgrastim ratiopharms".

Útlit Filgrastim ratiopharms og þakningastærð

Filgrastim ratiopharm er lausn fyrir stungulyf eða innrennslislyf í áfylltri sprautu. Filgrastim ratiopharm er glær og litlaus lausn. Hver áfyllt sprauta inniheldur 0,5 ml eða 0,8 ml lausn.

Filgrastim ratiopharm fæst í þakningum sem innihalda 1, 5 eða 10 áfylltar sprautur eða fjölpakningar sem innihalda 10 (2 þakningar með 5) áfylltar sprautur. Ekki er víst að allar þakningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi
ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
D-89079 Ulm
Þýskaland
info@ratiopharm.de

Framleiðandi
Merckle Biotec GmbH
Dornierstraße 10
D-89079 Ulm
Þýskaland

Ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið, vinsamlegast hafið þá samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað:

België/Belgique/Belgien
ratiopharm Belgium S.A.
Tél/Tel: +32 2 761 10 11

Luxembourg/Luxemburg
ratiopharm S.A. Luxembourg
Tél/Tel: +35 2 40 37 27

България

ratiopharm GmbH, Германия
Тел: +49 731 402 02

Česká republika

ratiopharm CZ s.r.o.
Tel: +420 2 510 21 122

Danmark

ratiopharm A/S
Tlf: +45 45 46 06 60

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 731 402 02

Eesti

ratiopharm Eesti büroo
Tel: +372 6838 006

Ελλάδα

ratiopharm GmbH, Γερμανία
Τηλ: +49 731 402 02

España

ratiopharm España, S.A.
Division ratiopharm direct
Tel: +34 91 567 29 70

France

Laboratoire ratiopharm S.A.
Tel: +33 1 42 07 97 04

Ireland

ratiopharm UK Ltd, United Kingdom
Tel: +44 239 238 6330

Ísland

ratiopharm GmbH, Þýskaland
Sími: +49 731 402 02

Italia

ratiopharm Italia s.r.l.
Division ratiopharm direct
Tel: +39 02 28 87 71

Κύπρος

ratiopharm GmbH, Γερμανία
Τηλ: +49 731 402 02

Latvija

ratiopharm Latvijas pārstāvniecība
Tel: +371 67499110

Lietuva**Magyarország**

ratiopharm Hungária Kft.
Tel: +36 1 273 2730

Malta

ratiopharm GmbH, Il Ġermanja
Tel: +49 731 402 02

Nederland

ratiopharm Nederland bv
Tel: +31 75 653 00 00

Norge

ratiopharm AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97 007

Polska

ratiopharm Polska Sp.z.o.o
Tel: +48 22 335 39 20

Portugal

ratiopharm, Comércio e Indústria de Produtos
farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 424 80 00

România

ratiopharm GmbH, Germania
Tel: +49 731 402 02

Slovenija

ratiopharm GmbH, Nemčija
Tel: +49 731 402 02

Slovenská republika

ratiopharm Slovensko s.r.o.
Tel: +421 2 57 200 300

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

ratiopharm AB
Tel: +46 42 37 0740

United Kingdom

ratiopharm UK Ltd
Tel: +44 239 238 6330

Þessi fylgiseðill var síðast samþykktur í

LEIÐBEININGAR UM HVERNIG ÞÚ SPRAUTAR SJÁLFAN ÞIG

Þessi kafli inniheldur leiðbeiningar um hvernig þú átt að sprauta sjálfan þig með Filgrastim ratiopharmi. Það er mikilvægt að þú reynir ekki að sprauta þig sjálfur án þess að hafa fengið sérstakar leiðbeiningar frá læknum eða hjúkrunarkonu. Einnig er mikilvægt að þú fargir sprautunni í stunguhelt ílát. Ef þú ert ekki viss um hvernig þú átt að sprauta þig eða hefur einhverjar spurningar skaltu biðja læknum eða hjúkrunarkonu um aðstoð.

Hvernig sprauta ég mig með Filgrastim ratiopharmi?

Þú þarft að sprauta í vefinn rétt undir húðinni. Þetta kallast sprautugjöf undir húð. Þú þarft að sprauta þig á nokkurn veginn sama tíma á hverjum degi.

Það sem þú þarft

Til að sprauta sjálfan þig undir húð þarftu:

- áfyllta spratu af Filgrastim ratiopharmi,
- sótthreinsandi klút eða sambærilegt,
- stunguhelt ílát (plastílát sem spítalinn eða apótekið láta þig fá) svo þú getir fargað sprautunni áhættulaust.

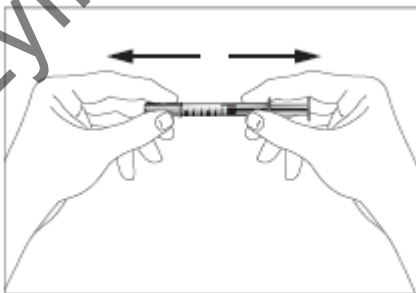
Hvað á ég að gera áður en ég sprauta mig undir húð með Filgrastim ratiopharmi?

1. Reyndu að sprauta sjálfan þig nokkurn veginn á sama tíma á hverjum degi.
2. Taktu áfylltu Filgrastim ratiopharm- sprautuna úr kælinum.
3. Athugaðu fyrningardagsetninguna á miðanum á sprautunni (EXP). Ekki nota sprautuna ef komið er fram yfir síðasta dag þess mánaðar sem þar kemur fram.
4. Athugaðu útlit Filgrastim ratiopharms. Lyfið verður að vera glær og litlaus vökvi. Ef það eru korn í því máttu ekki nota það.
5. Til að sprautugjöfin sé þægilegri skaltu láta áfylltu sprautuna standa í 30 mínútur svo hún nái stofuhita eða halda henni varlega í hendinni í nokkrar mínútur. Ekki hita Filgrastim ratiopharm á neinn annan hátt (til dæmis í örbylgjuofni eða heitu vatni).
6. Ekki fjarlægja lokið af sprautunni fyrr en þú er tilbúinn til að sprauta.
7. Þvoðu þér vandlega um hendurnar.
8. Finndu þægilega, vel upplýstan stað og settu allt innan seilingar (áfylltu Filgrastim ratiopharm- sprautuna, sótthreinsandi klútana og stunguhelda ílátið).

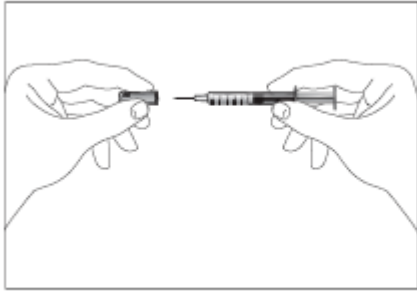
Hvernig undirby ég Filgrastim ratiopharm- sprautuna?

Áður en þú sprautar þig með Filgrastim ratiopharmi verðurðu að gera eftirfarandi:

1. Haltu um sprautuhólkinn og fjarlægðu lokið varlega af nálinni án þess að snúa upp á það. Togaðu beint eins og sést á mynd 1 og 2. Ekki snerta nálina eða ýta á bulluna.



1



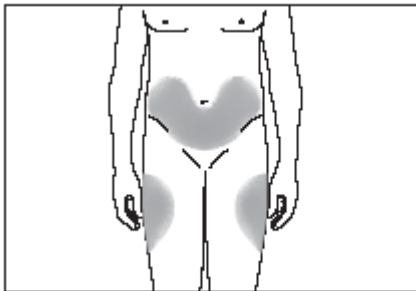
2

2. Það gæti verið lítil loftbóla í áfylltu sprautunni. Ef loftbólur eru í sprautunni skaltu slá létt á sprautuna með fingrunum þangað til loftbólurnar rísa efst í sprautuna. Snúðu sprautunni upp í loft og þrýstu öllu loftinu úr sprautunni með því að ýta bullunni upp á við.
3. Það er mælistika á sprautuhólknum. Ýttu bullunni upp að tölunni (ml) á sprautunni sem samsvarar Filgrastim ratiopharm-skammtinum sem lækurinn ávísaði.
4. Athugaðu aftur hvort rétt magn Filgrastim ratiopharms er í sprautunni.
5. Nú máttu nota áfylltu sprautuna.

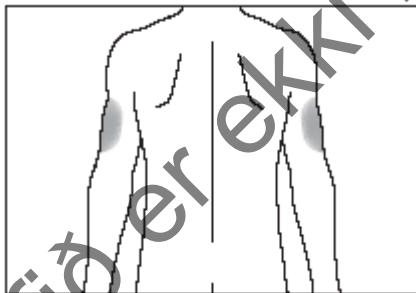
Hvar á ég að sprauta mig?

Bestu staðirnir til að sprauta þig eru:

- efst í lærin; og
- í kviðinn, nema í svæðið kringum naflann (sjá mynd 3).



3



4

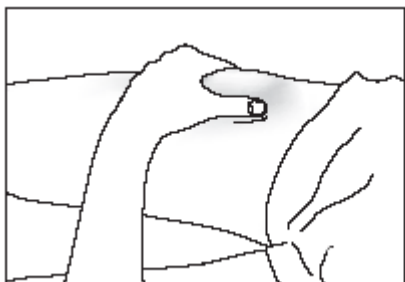
Ef einhver annar er að sprauta þig getur hann einnig sprautað aftan í handleggi þína (sjá mynd 4).

Það er betra að breyta um stungustað á hverjum degi til að forðast eymsli á einhverjum stað.

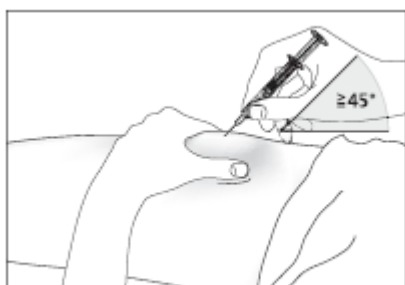
Hvernig á ég að sprauta mig?

1. Sótthreinsaðu húðina með sprittþurrku og klíptu húðina milli þumalfingurs og vísifingurs, án þess að kreista hana (sjá mynd 5).
2. Stingdu nálinni í húðina eins og lækurinn eða hjúkrunarfræðingur sýna þér (sjá mynd 6).
3. Togaðu laust í bulluna til ganga úr skugga um að þú hafir ekki stungið í æð. Ef þú sérð blóð í sprautunni, fjarlægðu þá nálina og stingdu aftur annarsstaðar.
4. Haltu áfram að klípa húðina og sprautaðu vökvanum hægt og jafnt.

5. Sprautaðu aðeins þeim skammti sem læknirinn hefur sagt þér að sprauta.
6. Eftir að þú hefur sprautað vökvanum skaltu fjarlægja nálina og sleppa húðinni.
7. Aðeins skal nota hverja sprautu til einnar sprautunar. Ekki nota neitt af Filgrastim ratiopharm-vökvanum sem eftir er í sprautunni.



5



6

Mundu

Ef einhver vandamál koma upp skaltu ekki vera hræddur við að spyrja lækinn eða hjúkrunarkonu um aðstoð eða ráðleggingar.

Förgun notaðra sprauta

- Ekki setja lokið aftur á notaðar nálar.
- Settu notaðar sprautur í stunguhelda ílátid og geymdu þetta ílát þar sem börn hvorki sjá til né ná.
- Fargaðu stunguhelda ílátinu þegar það er fullt eftir því sem læknirinn, hjúkrunarfræðingur eða lyfjafræðingur segja til um.
- Aldrei skal setja notaðar sprautur í ílát fyrir venjulegt heimilissorp.

EFTIRFARANDI UPPLÝSINGAR ERU EINUNGIS ÆTLAÐAR HEILBRIGÐISSTARFSFÓLKI

Filgrastim ratiopharm inniheldur engin rotvarnarefni. Vegna hættu á örverusmiti eru Filgrastim ratiopharm-sprautur einnota.

Ef Filgrastim ratiopharm er óvart sett í hita undir frostmarki hefur það engin skaðleg áhrif á stöðugleika lyfsins.

Filgrastim ratiopharm skal ekki þynna með sodium klóríð- lausn. Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem talin eru upp hér að neðan. Útþynnt filgrastim getur aðsogast að gleri og plasti, eins og fram kemur hér að neðan.

Ef þess gerist þörf má þynna Filgrastim ratiopharm í 50 mg/ml (5%) glúkósalasun fyrir dreypilyf. Ekki er mælt með útþynningu niður fyrir 0,2 milljón a.e. (2 µg) á ml á neinum tímapunkti. Lausnina skal athuga sjónrænt fyrir notkun. Aðeins skal nota glærar lausnir án korna. Fyrir sjúklinga sem fá meðferð með filgrastimi sem þynnt hefur verið niður fyrir 1,5 milljón a.e. (15 µg) á ml skal bæta HSA (human serum albumin) við lausnina svo lokahlutfallið verði 2mg/ml. Dæmi: Þar sem lokamagn til

sprautunar er 20 ml skal bæta 0,2 ml af 200 mg/ml (20%) HSA-laun við þegar heildarskammtar af filgrastimi eru minni en 30 milljón a.e. (300 µg). Þegar Filgrastim ratiopharm er þynnt í 50 mg/ml (5%) glúkósalauun fyrir dreypilyf er það samrýmanlegt með gleri og ýmsum plastefnum, meðal annars PVC, pólýólefin (sam-fjölíða pólýprópýlen og pólýbýlen) og pólýprópýlen.

Eftir útþynningu: Efna- og eðlisfræðilegur notkunarstöðugleiki útþynntu launarinnar til innrennslis hefur verið staðfestur í 24 klukkustundir við 2 °C til 8 °C. Frá örverufræðilegu sjónarmiði á lyfið að notast tafarlaust. Ef lyfið er ekki notað tafarlaust eru notkungeymslutímar og aðstæður fyrir notkun á ábyrgð notandans og eru þeir yfirleitt ekki lengri en 24 tímar við 2 °C til 8 °C hita nema útþynning lyfsins hafi átt sér stað við stýrðar og gildaðarsæfðar aðstæður.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi