

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Grastofil 30 ME/0,5 ml injektions-/ infusionsvæske, opløsning, i en fyldt injektionssprøjte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml opløsning indeholder 60 millioner enheder (ME) (svarende til 600 mikrogram [μg]) filgrastim.

Hver sprøjte med 0,5 ml opløsning indeholder 30 ME (300 mikrogram) filgrastim (600 mikrogram/ml).

Filgrastim er et rekombinant methionyl human granulocytolonistimulerende faktor produceret i *Escherichia coli* (BL21) ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver ml opløsning indeholder 50 mg sorbitol (E420) (se pkt. 4.4).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt.6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektions-/ infusionsvæske, opløsning

Klar, farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Grastofil er indiceret til reduktion af varigheden af neutropeni og hyppigheden af febril neutropeni hos patienter, som behandles med etableret cytotoxisk kemoterapi for en malign lidelse (med undtagelse af kronisk myeloid leukæmi og myelodysplastiske syndromer), og til reduktion af varigheden af neutropeni hos patienter, som får myeloablative behandling efterfulgt af knoglemarvstransplantation, og som anses for at have en øget risiko for langvarig, svær neutropeni.

Grastofil's sikkerhed og virkning er den samme hos voksne, børn og unge, der får cytotoxisk kemoterapi.

Grastofil er indiceret til mobilisering af perifere blodprogenitorceller (PBPC).

Langtidsbehandling med Grastofil er indiceret til at øge neutrofil-tallet og til at nedsætte hyppigheden og varigheden af infektionsrelaterede hændelser hos børn og voksne med svær medfødt, cyklisk eller idiopatisk neutropeni med et absolut neutrofil-tal (ANC) på $\leq 0,5 \times 10^9/l$, som tidligere har haft svære eller tilbagevendende infektioner.

Grastofil er indiceret til behandling af persisterende neutropeni (ANC mindre eller lig med $1,0 \times 10^9/l$) hos patienter med fremskreden hiv-infektion for at nedsætte risikoen for bakterielle infektioner, hvis der ikke er anden egnet behandling af neutropeni.

4.2 Dosering og administration

Der må kun gives behandling med Grastofil i samarbejde med et onkologisk center, som har erfaring

med behandling med granulocytolonistimulerende faktor (G-CSF), og som også har hæmatologisk erfaring og de nødvendige diagnostiske faciliteter. Procedurene for mobilisering og aferese skal foretages i samarbejde med et onkologisk-hæmatologisk center med tilstrækkelig erfaring inden for dette område, og hvor der kan foretages korrekt monitorering af hæmatopoietiske progenitorceller.

Kemoterapi med kendt cytotoxisk virkning

Dosering

Den anbefalede Grastofil dosis er 0,5 ME/kg/dag (5 mikrogram/kg/dag). Den første dosis Grastofil må administreres mindst 24 timer efter cytotoxisk kemoterapi. I randomiserede kliniske studier er en subkutan dosis på 230 µg/m²/dag (4,0-8,4 µg/kg/dag) anvendt.

Den daglige dosering med Grastofil skal fortsætte, indtil den forventede neutrofile nadir er passeret og neutrofilallet ligger inden for de normale værdier. Efter kemoterapi for solide tumorer, lymfomer og lymfoide leukæmier forventes det, at behandlingsvarigheden for opfyldelse af disse kriterier kan være op til 14 dage. Behandlingsvarigheden kan være væsentlig længere (op til 38 dage) efter induktion og konsoliderende behandling for akut myeloid leukæmi afhængig af hvilken cytotoxisk kemoterapi og hvilket doseringsskema, der bruges.

Der blev typisk set en forbigående stigning i neutrofilallet 1-2 dage efter, at behandlingen med Grastofil var påbegyndt hos de patienter, som fik cytotoxisk kemoterapi. For at opnå et vedvarende terapeutisk respons bør behandlingen med Grastofil dog ikke seponeres, før det forventede nadir er passeret, og neutrofilallet igen ligger inden for normalværdiområdet. Det anbefales ikke at seponere behandlingen med Grastofil før tidspunktet for det forventede neutrofile nadir er nået.

Administration

Grastofil kan gives som en daglig subkutan injektion eller som en daglig intravenøs infusion efter fortynding med en 5 % glukose-opløsning over 30 minutter (se pkt. 6.6). I de fleste tilfælde fortrækkes den subkutane administrationsvej. Fra et studie med indgift af en enkeltdosis er der nogen evidens for, at intravenøs dosering kan forkorte varigheden af virkningen. Den kliniske relevans af dette fund i sammenligning med indgift af multiple doser er uklar. Valget af administrationsvej bør afhænge af de individuelle kliniske omstændigheder.

Hos patienter, der får myeloablative behandling efterfulgt af knoglemarvstransplantation

Dosering

Den anbefalede Grastofil startdosis er 1,0 ME/kg/dag (10 mikrogram/kg/dag). Den første dosis Grastofil bør administreres mindst 24 timer efter cytotoxisk kemoterapi og mindst 24 timer efter knoglemarvsinfusion.

Når det neutrofile nadir er passeret, skal den daglige Grastofil dosis titreres i forhold til det neutrofile respons, som følger:

Absolut neutrofilal (ANC)	Grastofil dosisjustering
ANC > 1,0x10 ⁹ /l i 3 på hinanden følgende dage	Reducér til 0,5ME/kg/dag (5 mikrogram/kg/dag)
Derefter, hvis ANC forbliver > 1,0 x 10 ⁹ /l i yderligere 3 på hinanden følgende dage	Seponér Grastofil
Hvis ANC falder til < 1,0 x 10 ⁹ /l under behandlingen, skal Grastofil dosis igen øges i henhold til ovenstående skema	
ANC = absolut neutrofilal	

Administration

Grastofil kan gives som en 30 minutters eller 24 timers intravenøs infusion eller som en kontinuerlig 24 timers subkutan infusion. Grastofil bør fortyndes i 20 ml 5 % glukose-opløsning (se pkt. 6.6).

For mobiliseringen af perifere blodprogenitorceller (PBPC) i hos patienter i myelosuppressiv eller myeloablativ behandling efterfulgt af autolog PBPC-transplantation

Dosering

Den anbefalede Grastofil dosis til PBPC-mobilisering er 1,0 ME/kg/dag (10 mikrogram/kg/dag) i 5-7 på hinanden følgende dage, når Grastofil anvendes alene. Timing af leukafere:en eller to leukafere:er på dag 5 og 6, hvilket ofte er tilstrækkeligt. I andre tilfælde kan det blive nødvendigt med flere leukafere:er. Grastofil doseringen skal fortsætte indtil den sidste leukafere:se.

Den anbefalede Grastofil dosis til PBPC-mobilisering efter myelosuppressiv kemoterapi er 0,5 ME/kg/dag (5 mikrogram/kg/dag), som en subkutan injektion fra den første dag efter afsluttet kemoterapi, og indtil tidspunktet for det forventede neutrofile nadir er passeret og neutrofiltallet igen ligger inden for normalværdiområdet. Der bør udføres leukafere:se i den periode, hvor ANC stiger fra $< 0,5 \times 10^9/l$ til $> 5,0 \times 10^9/l$. Det er ofte tilstrækkeligt med én leukafere:se hos patienter, som ikke har fået omfattende kemoterapi. I andre tilfælde anbefales det at udføre flere leukafere:er.

Administration

Grastofil til PBPC-mobilisering, når det anvendes alene:

Grastofil kan gives som en 24 timers subkutan kontinuerlig infusion eller subkutan injektion. Til infusioner skal Grastofil fortyndes i 20 ml af en 5 % glukose-opløsning (se pkt. 6.6).

Grastofil til PBPC-mobilisering efter myelosuppressiv kemoterapi:

Grastofil skal gives som subkutan injektion.

PBPC-mobilisering hos raske donorer før allogen PBPC-transplantation

Dosering

Til PBPC-mobilisering hos raske donorer før allogen PBPC-transplantation, skal der gives Grastofil 1,0 ME/kg/dag (10 mikrogram/kg/dag) i 4-5 på hinanden følgende dage. Leukafere:se skal startes på dag 5 og fortsættes indtil dag 6, om nødvendigt, for at indsamle 4×10^6 CD34⁺ celler/kg af modtagerens legemsvægt.

Administration

Grastofil skal gives som subkutan injektion.

Hos patienter med svær kronisk neutropeni (SCN)

Dosering

Medfødt neutropeni: den anbefalede startdosis er 1,2 ME/kg/dag (12 mikrogram/kg/dag) som en enkeltdosis eller i opdelte doser.

Idiopatisk eller cyklisk neutropeni: den anbefalede startdosis er 0,5 ME/kg/dag (5 mikrogram/kg/dag) som en enkeltdosis eller i opdelte doser.

Dosisjusteringer: Grastofil skal gives dagligt ved subkutan injektion indtil neutrofiltallet er nået og kan opretholdes på mere end $1,5 \times 10^9/l$. Når dette respons er nået, skal den mindste effektive dosis til opretholdelse af dette niveau fastlægges. Det er nødvendigt med daglig behandling i længere tid for at

opretholde et tilfredstillende neutrofilital. Efter en eller to ugers behandling kan den indledende dosis fordobles eller halveres afhængig af patientens respons. Derefter kan dosis justeres individuelt for hver 1-2 ugers behandling for at opretholde et gennemsnitligt neutrofilital mellem $1,5 \times 10^9/l$ og $10 \times 10^9/l$. Det kan overvejes at øge dosis hurtigere hos patienter med svære infektioner. I kliniske studier havde 97 % af de patienter, der responderede, komplet respons efter doser $\leq 2,4$ ME/kg/dag (24 mikrogram/kg/dag). Langtidssikkerheden af behandling med Grastofil i doser over 2,4 ME/kg/dag (24 mikrogram/kg/dag) hos patienter med svær, kronisk neutropeni kendes ikke.

Administration

Medfødt, idiopatisk eller cyklisk neutropeni: Grastofil skal gives som subkutan injektion.

Hos patienter med HIV-infektion

Dosering

Revertering af neutropeni

Den anbefalede Grastofil startdosis er 0,1 ME/kg/dag (1 mikrogram/kg/dag) med titrering op til højst 0,4 ME/kg/dag (4 mikrogram/kg/dag) indtil en normalt neutrofilital er opnået og kan opretholdes ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). I kliniske studier responderede > 90 % af patienterne på disse doser og opnåede en revertering af neutropeni på 2 dage (median). I et lille antal patienter (< 10 %), var doser på op til 1,0 ME/kg/dag (10 mikrogram/kg/dag) nødvendige for at opnå revertering af neutropeni.

Til vedligeholdelse af normalt neutrofilital

Når der er opnået revertering af neutropeni, skal den mindste effektive dosis til opretholdelse af et normalt neutrofilital fastlægges. Det anbefales indledningsvist at justere dosis til 30 ME/dag (300 mikrogram/dag) hver anden dag. For at opretholde et neutrofilital $> 2,0 \times 10^9/l$ kan det blive nødvendigt med flere dosisjusteringer, afhængig af patienternes ANC. I kliniske studier var det nødvendigt at give 30 ME/dag (300 mikrogram/dag) i 1 til 7 dage pr. uge for at opretholde et $ANC > 2,0 \times 10^9/l$ med en mediane doseringshyppighed på 3 dage pr. uge. For at opretholde et $ANC > 2,0 \times 10^9/l$ kan langtidsbehandling være nødvendig.

Administration

Behandling af neutropeni eller opretholdelse af normale neutrofilital: Grastofil skal gives som subkutan injektion.

Særlige populationer

Ældre patienter

I kliniske studier med filgrastim indgik et mindre antal ældre patienter, men særlige undersøgelser er ikke udført i denne gruppe, og derfor kan specifikke anbefalinger vedrørende dosering ikke gives

Patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion

Studier med filgrastim hos patienter med svær nedsat nyre- eller leverfunktion har vist, at filgrastim har en farmakokinetisk og farmakodynamisk profil, som ligner den, man ser hos raske personer. Dosisjustering er ikke nødvendig i disse tilfælde.

Pædiatriske patienter med svær kronisk neutropeni og/eller cancer

65 procent af patienterne undersøgt i et SCN forsøgsprogram var under 18 år. Virkningen af behandlingen var tydelig hos patienterne i denne aldersgruppe, hvoraf flertallet havde medfødt neutropeni. Der fandtes ingen forskelle med hensyn til sikkerhedsprofilerne for pædiatriske patienter behandlet for svær, kronisk neutropeni.

Data fra kliniske studier med pædiatriske patienter antyder, at filgrastims sikkerhed og virkning er sammenlignelig hos voksne, børn og unge, der får cytotoxisk kemoterapi.

Dosisanbefalingerne for pædiatriske patienter er de samme som for voksne, der får myelosuppressiv

cytotoksisk kemoterapi.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt.6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler, skal navnet og batchnummeret for the administrerede præparat tydeligt registreres.

Specielle advarsler og forsigtighedsregler for alle indikationer

Overfølsomhed

Der er indberettet overfølsomhed, herunder anafylaktiske reaktioner, som er opstået efter den første eller efterfølgende behandlinger, hos patienter, der blev behandlet med filgrastim. Filgrastim skal seponeres permanent hos patienter med klinisk signifikant overfølsomhed. Filgrastim må ikke administreres til patienter med overfølsomhed over for filgrastim eller pegfilgrastim i anamnesen.

Pulmonale bivirkninger

Der er blevet indberettet pulmonale bivirkninger, særligt interstitiel lungesygdom, efter administration af G-CSF. Patienter med en nylig anamnese med lungeinfiltrater eller pneumoni kan have en højere risiko. Lyngesymptomer som f.eks. hoste, feber og dyspnø i forbindelse med radiologiske tegn på lungeinfiltrater og forværring af lungefunktionen kan være tidlige tegn på Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). Filgrastim bør seponeres og en passende behandling gives.

Glomerulonefritis

Der er blevet rapporteret glomerulonefritis hos patienter, der fik filgrastim og pegfilgrastim. Generelt forsvandt hændelserne med glomerulonefritis efter en dosisreduktion eller seponering af filgrastim og pegfilgrastim. Der anbefales urinanalyse-overvågning.

Kapillær lækagesyndrom

Kapillær lækagesyndrom, som kan være livstruende, hvis behandlingen forsinkes, er indberettet efter administration af granulocyt-koloni-stimulerende faktor og er kendetegnet ved hypotension, hypoalbuminæmi, ødem og hæmokoncentration. Patienter, der udvikler symptomer på kapillær lækagesyndrom, bør monitoreres nøje og have standard symptomatisk behandling, som kan omfatte behov for intensiv pleje (se pkt. 4.8)

Splenomegali og miltruptur

Der er indberettet generelt asymptomatiske tilfælde af splenomegali og tilfælde af miltruptur hos patienter og normale donorer efter administration af filgrastim. Visse tilfælde af miltruptur var dødelige. Derfor skal miltstørrelsen nøje overvåges (f.eks. klinisk undersøgelse, ultralyd). Diagnosen miltruptur bør overvejes hos donorer og/eller patienter, der indberetter smerter i øvre venstre side af abdomen eller skulderbladet. Det blev bemærket, at dosisreduktion af filgrastim nedsatte eller standsede progressionen af miltforstørrelse hos patienter med svær, kronisk neutropeni, og hos 3 % af patienterne var en splenektomi påkrævet.

Malign cellevækst

Granulocyt-kolonistimulerende faktor kan fremme væksten af myeloide celler *in vitro*, og lignende virkninger kan ses på nogle non-myeloide celler *in vitro*.

Myelodysplastisk syndrom eller kronisk myeloid leukæmi

Filgrastims sikkerhed og virkning hos patienter med myelodysplastisk syndrom eller kronisk myeloid leukæmi er ikke klarlagt. Filgrastim er ikke indiceret ved disse sygdomme. Der bør skelnes omhyggeligt mellem diagnoserne blastransformation af kronisk myeloid leukæmi og akut myeloid

leukæmi.

Akut myeloid leukæmi

Filgrastim skal gives med forsigtighed til patienter med sekundær AML, da der foreligger begrænsede data om sikkerhed og virkning hos disse patienter. Filgrastims sikkerhed og virkning hos *de novo* AML-patienter, som er < 55 år, og som har god cytogenetik [t (8; 21), t (15; 17), og inv (16)] er ikke klarlagt.

Trombocytopeni

Trombocytopeni er blevet indberettet hos patienter, der fik filgrastim. Trombocytallet skal monitoreres nøje, især for de første få uger under behandlingen med filgrastim. Intermitterende pauser i behandlingen eller nedsættelse af filgrastimdosis bør overvejes hos patienter med svær kronisk neutropeni, der udvikler trombocytopeni (trombocytalt på < 100 x 10⁹/l).

Leukocytose

Der er blevet observeret leukocytalt på 100 x 10⁹/l eller derover hos færre end 5 % af de cancerpatienter, der fik filgrastim i doser over 0,3 ME/kg/dag (3 µg/kg/dag). Der er ikke indberettet bivirkninger, der er direkte relateret til denne grad af leukocytose. På grund af den mulige risiko, som er forbundet med svær leukocytose, bør der derfor foretages leukocytælling med regelmæssige mellemrum under behandlingen med filgrastim. Hvis leukocytallet overstiger 50 x 10⁹/l efter det forventede nadir, skal filgrastim seponeres omgående. Når det administreres til PBPC-mobilisering, skal behandlingen med filgrastim dog først afbrydes eller dosis reduceres, hvis leukocytallet stiger til 70 x 10⁹/l.

Immunogenicitet

Som det er tilfældet med alle terapeutiske proteiner, er der mulighed for immunogenicitet. Raterne af produktion af antistoffer mod filgrastim er generelt lave. Der opstår bindende antistoffer, som det forventes med alle biologiske midler - de har dog aktuelt ikke været forbundet med neutraliserende aktivitet.

Aortitis

Der er indberettet aortitis efter administration af G-CSF hos raske forsøgspersoner og kræftpatienter. Symptomerne omfattede feber, mavesmerter, utilpashed, rygsmertter og øgede inflammationsmarkører (f.eks. C-reaktivt protein og antal hvide blodlegemer). Aortitis blev i de fleste tilfælde konstateret ved hjælp af CT-scanning og fortog sig generelt efter seponering af G-CSF. Se også pkt. 4.8.

Særlige advarsler og forsigtighedsregler forbundet med komorbiditeter

Særlige forsigtighedsregler ved seglcelletræk og seglcellesygdom

Der er indberettet tilfælde af seglcellekriser, som i visse tilfælde var dødbringende, ved behandling af patienter med seglcelletræk eller seglcelleanæmi med filgrastim. Læger skal udvise forsigtighed ved ordination af behandling med filgrastim hos patienter med seglcelletræk eller seglcellesygdom.

Osteoporose

Det kan være nødvendigt at monitorere knogletætheden hos patienter, som får kontinuerlig behandling med filgrastim i mere end 6 måneder, og som har underliggende osteoporotiske knoglesygdomme.

Særlige forsigtighedsregler hos cancerpatienter

Filgrastim må ikke anvendes til at forhøje dosis af cytotoxisk kemoterapi ud over de etablerede dosisregimer.

Risici forbundet med øgede doser kemoterapi

Der skal udvises særlig forsigtighed, når patienter behandles med højdosis kemoterapi, fordi der ikke er påvist forbedret tumorrespons, og fordi højere doser af kemoterapeutiske lægemidler kan medføre forøget toksicitet, herunder kardiale, pulmonale, neurologiske og dermatologiske virkninger (der henvises til ordinationsinformationen for de specifikt anvendte kemoterapeutiske lægemidler).

Virkning af kemoterapi på erythrocytter og trombocytter

Behandling med filgrastim alene forhindrer ikke trombocytopeni og anæmi fremkaldt af myelosuppressiv kemoterapi. På grund af muligheden for at modtage højere doser kemoterapi (f.eks. fulde doser i det foreskrevne ordineringskema) kan patienten have højere risiko for trombocytopeni og anæmi. Det anbefales at monitorere trombocytallet og hæmatokritværdien regelmæssigt. Der skal udvises særlig forsigtighed, når der gives kemoterapeutiske lægemidler, som er kendt for at forårsage svær trombocytopeni både som enkeltstof eller i kombination.

Det har vist sig, at sværhedsgraden og varigheden af trombocytopeni efter myelosuppressiv eller myeloablative kemoterapi nedsættes ved brug af PBPC, som er mobiliseret af filgrastim.

Andre særlige forsigtighedsregler

Virkningerne af filgrastim hos patienter med stærkt reduceret antal af myeloide progenitorceller er ikke blevet undersøgt. Filgrastim virker primært på neutrofile precursor-celler og resulterer i forhøjede neutrofilantal. Det neutrofile respons kan derfor være formindsket hos patienter med et nedsat antal precursor-celler (f.eks. hos patienter, som er behandlet med intensiv stråle- eller kemoterapi, eller patienter med tumorinfiltration i knoglemarven).

Der er af og til indberettet tilfælde af vaskulære lidelser, herunder veno-okklusive lidelser og forstyrrelser i væskevolumen hos patienter behandlet med højdosis kemoterapi efterfulgt af transplantation.

Der er indberettet tilfælde af graft versus host-sygdom (GvHD) og dødsfald blandt patienter, der fik G-CSF efter allogen knoglemarvstransplantation (se pkt. 4.8 og 5.1).

Øget hæmatopoietisk aktivitet i knoglemarven som reaktion på vækstfaktorbehandling er blevet forbundet med forbigående abnorme knoglescanninger. Det bør der tages hensyn til ved tolkning af knoglebilledresultaterne.

Særlige forsigtighedsregler hos patienter, der får foretaget PBPC-mobilisering

Mobilisering

Der er ingen prospektivt randomiserede sammenligninger af de to anbefalede mobiliseringsmetoder (filgrastim alene eller i kombination med myelosuppressiv kemoterapi) i den samme patientpopulation. Graden af variation mellem individuelle patienter og laboratorieanalyser af CD34⁺ celler betyder, at en direkte sammenligning af forskellige studier er vanskelig. Det er derfor svært at anbefale en optimal metode. Valget af mobiliseringsmetode bør overvejes i relation til det overordnede formål med behandlingen for hver individuel patient.

Tidligere eksponering over for cytotoxiske lægemidler

Patienter, der tidligere har fået omfattende myelosuppressiv kemoterapi, vil ikke altid opnå tilstrækkelig mobilisering af PBPC til at nå det anbefalede minimumsresultat ($2,0 \times 10^6$ CD34⁺ celler/kg) eller acceleration i gendannelsen af trombocytter i samme omfang.

Visse cytotoxiske lægemidler er særligt toksiske over for den hæmatopoietiske progenitorpool, og kan have en negativ virkning på mobilisering af progenitorceller. Lægemidler som melphalan, carmustin (BCNU) og carboplatin kan medføre en reduceret høst af progenitorceller, hvis de gives i lang tid, før det forsøges at foretage mobilisering af progenitorceller. Administration af melphalan, carboplatin eller carmustin (BCNU) sammen med filgrastim har imidlertid vist sig at være virkningsfuld til mobilisering af progenitorceller. Det er tilrådeligt at planlægge proceduren for stamcellemobiliseringen tidligt i behandlingsforløbet af patienten, når en transplantation af perifere blodprogenitorceller kan forudses. Hos disse patienter bør opmærksomheden især være rettet mod antallet af mobiliserede progenitorceller før administration af højdosis kemoterapi. Hvis høsten er utilstrækkelig i henhold til de ovennævnte kriterier, bør det overvejes at bruge andre behandlingsformer, som ikke omfatter støttebehandling med progenitorceller.

Vurdering af udbyttet af progenitorceller

Ved vurderingen af antallet af progenitorceller, som er høstet hos patienter, der behandles med filgrastim, skal man især være opmærksom på kvantificeringsmetoden. Resultaterne af en flowcytometrisk analyse af antallet af CD34⁺ celler varierer afhængig af den anvendte metodologi. Derfor skal anbefalinger af antal, som er baseret på undersøgelser i andre laboratorier, tolkes med forsigtighed.

Den statistiske analyse af forholdet mellem antallet af reinfunderede CD34⁺ celler og hastigheden af gendannelsen af trombocytter efter højdosis kemoterapi tyder på en kompleks men kontinuerlig relation.

Anbefalingen af en minimumshøst på $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ celler/kg er baseret på publicerede erfaringer, der har medført en adækvat hæmatologisk rekonstitution. Et større høstudbytte end dette ser ud til at kunne korreleres til hurtigere bedring og et mindre høstudbytte til en langsommere bedring.

Særlige forsigtighedsregler hos raske donorer, som får foretaget mobilisering af perifere blodprogenitorceller

Mobilisering af PBPC giver ikke nogen direkte klinisk fordel for raske donorer og må kun overvejes at blive anvendt ved allogen stamcelletransplantation.

Mobilisering af PBPC må kun udføres hos donorer, der opfylder normale kliniske og laboratoriemæssige egnedetskriterier for stamcelledonation med speciel opmærksomhed på hæmatologiske værdier og smittefarlige sygdomme.

Filgrastims sikkerhed og virkninger er ikke blevet vurderet hos raske donorer under 16 år eller over 60 år.

Efter administration af filgrastim og leukaferese blev der set forbigående trombocytopeni (trombocyt $< 100 \times 10^9/l$) hos 35 % af forsøgspersonerne, der blev undersøgt. Blandt disse blev der indberettet to tilfælde af trombocyt $< 50 \times 10^9/l$, som var relateret til leukafereseproceduren.

Hvis det er nødvendigt med mere end én leukaferese, skal man være særlig opmærksom på donorer, som har et trombocyt $< 100 \times 10^9/l$ før leukaferesen. Generelt bør aferese ikke udføres, hvis trombocytallet er $< 75 \times 10^9/l$.

Leukaferese må ikke udføres hos donorer, der er i antikoagulansbehandling, eller som har kendte hæmostatiske defekter.

Donorer, der får G-CSF til mobilisering af PBPC skal monitoreres, indtil deres hæmatologiske værdier vender tilbage til normalen.

Der er blevet observeret forbigående cytogenetiske abnormaliteter hos raske donorer efter brug af G-CSF. Signifikansen af disse ændringer er ukendt. Risikoen for dannelsen af en malign myeloid klon kan dog ikke udelukkes. Det anbefales, at aferesecentrene systematisk indsamler data og følger stamcelledonorerne i mindst 10 år mulig for at sikre monitorering af langtidssikkerheden.

Særlige forsigtighedsregler hos modtagere af allogene PBPC'er, der er mobiliseret med filgrastim

De nuværende data tyder på, at immunologiske interaktioner mellem det allogene PBPC-transplantat og modtageren kan være forbundet med en øget risiko for akut eller kronisk graft versus host-sygdom (GvHD), når der sammenlignes med en knoglemarvstransplantation.

Særlige forsigtighedsregler hos SCN-patienter

Filgrastim bør ikke gives til patienter med svær medfødt neutropeni, som udvikler leukæmi eller hvor der er bevis for leukæmisk evolution.

Blodcelletal

Der kan komme andre blodcelleforandringer, herunder anæmi og forbigående stigninger i myeloide

progenitorceller, som kan nødvendiggøre tæt monitorering af celletal.

Transformation til leukæmi eller myelodysplastisk syndrom

Man bør være særlig omhyggelig med at stille diagnosen svær kronisk neutropeni for at skelne den fra andre hæmatopoietiske lidelser som f.eks. aplastisk anæmi, myelodysplasi og myeloid leukæmi. Før behandlingen bør der foretages en fuldstændig blodcelletælling med differential- og trombocytælling, og der bør udføres en evaluering af knoglemarvsmorfologi og karyotype.

I kliniske forsøg var der en lav frekvens (ca. 3 %) af myelodysplastiske syndromer (MDS) eller leukæmi hos patienter med svær kronisk neutropeni, som blev behandlet med filgrastim. Denne observation blev kun gjort hos patienter med medfødt neutropeni. MDS og leukæmier er naturlige komplikationer ved sygdommen, og forbindelsen til behandlingen med filgrastim er usikker. Ved gentagne rutineundersøgelser blev der senere fundet abnormaliteter, herunder monosomi 7, hos en undergruppe på ca. 12 % af de patienter, som havde normal cytogenetik ved baseline. Det er på nuværende tidspunkt uklart, om langtidsbehandling af patienter med svær kronisk neutropeni vil prædisponere patienterne til cytogenetiske abnormiteter, MDS eller leukæmisk transformation. Det anbefales at udføre morfologiske og cytogenetiske knoglemarvsundersøgelser hos patienterne med regelmæssige intervaller (ca. hver 12.måned).

Andre særlige forsigtighedsregler

Årsager til forbigående neutropeni, som f.eks. virusinfektioner, skal udelukkes.

Hæmaturi var almindeligt, og proteinuri forekom hos et mindre antal patienter. Der bør udføres regelmæssige urinanalyser for at monitorere denne hændelse.

Sikkerheden og virkningen hos nyfødte og patienter med autoimmun neutropeni er ikke fastlagt.

Særlige forsigtighedsregler hos patienter med HIV-infektion

Blodcelletal

Det absolutte neutrofilantal (ANC) skal monitoreres nøje, især i de første få uger under behandlingen med filgrastim. Nogle patienter responderer meget hurtigt og med en udtalt stigning i neutrofilantallet allerede ved den første filgrastimdosis. Det anbefales at måle ANC dagligt i de første 2-3 dage under behandlingen med filgrastim. Derefter anbefales det at måle ANC mindst to gange ugentligt i de første to uger, og derefter en gang ugentligt eller en gang hver anden uge under vedligeholdelsesbehandlingen. Under intermitterende behandling med 30 ME (300 mikrogram) filgrastim/dag, kan der ses store udsving i patientens ANC over tid. Det anbefales at tage blodprøver til bestemmelse af ANC umiddelbart før, der gives en ny filgrastimdosis for at kontrollere patientens trough-level eller nadir ANC.

Risiko forbundet med øgede doser af myelosuppressive lægemidler

Behandling med filgrastim alene forhindrer ikke trombocytopeni og anæmi fremkaldt af myelosuppressive lægemidler. Som et resultat af muligheden for at modtage højere doser eller et større antal af disse lægemidler med filgrastimbehandling, kan patienten have større risiko for at udvikle trombocytopeni og anæmi. Det anbefales at kontrollere blodtallene regelmæssigt (se ovenfor).

Infektioner og maligne sygdomme, som forårsager myelosuppression

Neutropeni kan skyldes opportunistiske knoglemarvsinfiltrerende infektioner som f.eks.

Mycobacterium avium eller maligne sygdomme som f.eks. lymfomer. Hos de patienter, som har kendte knoglemarvsinfiltrerende infektioner eller maligne sygdomme, skal det overvejes at behandle den underliggende sygdom på passende måde i tillæg til neutropenibehandlingen med filgrastim.

Filgrastims virkning på neutropeni, som skyldes knoglemarvsinfiltrerende infektion eller maligne sygdomme, kendes ikke tilstrækkeligt.

Alle patienter

Dette lægemiddel indeholder 50 mg sorbitol. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær

fructoseintolerans medmindre det er strengt nødvendigt.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

Kanylehætten på den fyldte injektionssprøjte indeholder tørt naturgummi (et latexderivat), som kan forårsage allergiske reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Filgrastims sikkerhed og virkning er ikke sikkert fastlagt, hvis det gives på samme dag som myelosuppressiv cytotoxisk kemoterapi. Det anbefales ikke at anvende filgrastim i perioden 24 timer før til 24 timer efter kemoterapi på grund af de hurtigt delende myeloide cellers følsomhed over for myelosuppressiv cytotoxisk kemoterapi. Der er præliminær evidens fra et mindre antal patienter, som blev behandlet samtidigt med filgrastim og 5-fluorouracil, der tyder på, at neutropeniens sværhedsgrad kan forværres.

Mulige interaktioner med andre hæmatopoietiske vækstfaktorer og cytokiner er endnu ikke blevet undersøgt i kliniske studier.

Da lithium fremmer frigivelsen af neutrofile granulocytter, er det sandsynligt, at det øger filgrastims virkning. Selvom denne interaktion ikke er formelt undersøgt, er der ingen evidens for, at en sådan interaktion er skadelig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af filgrastim til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet. En øget forekomst af embryo-føtal tab er blevet observeret hos kaniner ved eksponeringer mange gange højere end den kliniske eksponering (se pkt. 5.3). Der er rapporter i litteraturen hvor der er demonstreret passage af filgrastim gennem placenta hos gravide kvinder.

Filgrastim bør ikke anvendes under graviditeten.

Amning

Det er ukendt, om filgrastim/metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med filgrastim skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Filgrastim påvirkede ikke reproduktionsevnen eller fertiliteten hos han- eller hunrotter (se pkt. 5.3). Filgrastims indvirkning på human fertilitet er ukendt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Filgrastim påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der kan opstå svimmelhed efter administration af filgrastim (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest alvorlige bivirkninger, der kan opstå i løbet af behandlingen med filgrastim, omfatter: anafylaktisk reaktion, alvorlige uønskede lungehændelser (herunder interstitiel pneumoni og ARDS),

kapillær lækagesyndrom svær splenomegali/miltruftur, transformation til myelodysplastisk syndrom eller leukæmi hos SCN-patienter, GvHD hos patienter, der får allogen knoglemarvstransplantation eller perifer blodstamcelletransplantation og seglcellekriser hos patienter med seglcellesygdom. De mest almindeligt rapporterede bivirkninger er pyreksi, muskuloskeletale smerter (som omfatter knoglesmerter, rygsmerte, artralgi, myalgi, smerter i ekstremiteter, muskuloskeletale smerter, muskuloskeletale brystsmerte, nakkesmerter), anæmi, opkastning og kvalme. I kliniske studier hos cancerpatienter var de muskuloskeletale smerter lette til moderate hos 10 %, og svære hos 3 % af patienterne.

Liste over bivirkninger

Data i tabellerne herunder beskriver bivirkninger rapporteret fra kliniske studier og spontane rapporter. Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

MedDRA systemorgan-klasse	Bivirkninger			
	Meget almindelig (≥ 1/10)	Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)	Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)	Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)
Infektioner og parasitære sygdomme		Sepsis Bronkitis Infektion i de øvre luftveje Urinvejsinfektion		
Blod og lymfesystem	Trombocytopeni Anæmi ^e	Splenomegali ^a Nedsat hæmoglobin ^e	Leukocytose ^a	Miltruftur ^a Seglcelle-anæmi med krise
Immunsystemet			Overfølsomhed Lægemiddeloverfølsomhed ^a <i>Graft versus host-sygdom</i> ^b	Anafylaktisk reaktion
Metabolisme og ernæring		Nedsat appetit ^a Forhøjet laktatdehydrogenase i blodet	Hyperurikæmi Forhøjet urinsyre i blodet	Nedsat glucose i blodet Pseudopodagra ^a (chondrocalcinose) Væskevolumenforstyrrelser
Psykiske forstyrrelser		Insomni		
Nervesystemet	Hovedpine ^a	Svimmelhed Hypoæstesi Paræstesi		

MedDRA systemorgan-klasse	Bivirkninger			
	Meget almindelig (≥ 1/10)	Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)	Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)	Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)
Vaskulære sygdomme		Hypertension Hypotension	Veno-okklusiv sygdom ^d	Kapillær lækagesyndrom ^a Aortitis
Luftveje, thorax og mediastinum		Hæmoptyse Dyspnø Hoste ^a Orofaryngeale smerter ^{a, e} Epistaxis	Akut respiratorisk distress syndrom ^a Respirations-svigt ^a Lungeødem ^a Lungeblødning Interstitiel lungesygdom ^a Lungeinfiltration ^a Hypoksi	
Mave-tarm-kanalen	Diarré ^{a, e} Opkastning ^{a, e} Kvalme ^a	Orale smerter Forstoppelse ^e		
Lever og galdeveje		Hepatomegali Forhøjet basisk fosfatase i blodet	Forhøjet aspartat-aminotransferase Forhøjet gamma-glutamyl-transferase	
Hud og subkutane væv	Alopeci ^a	Udslæt ^a Erytem	Makulopapuløst udslæt	Kutan vaskulitis ^a Sweets syndrom (akut febril neutrofil dermatose)
Knogler, led, muskler og bindevæv	Muskulo-skeletale smerter ^c	Muskelspasm	Osteoporose	Nedsat knogletæthed Forværring af rheumatoid arthritis
Nyrer og urinveje		Dysuri Hæmaturi	Proteinuri	Glomerulo-nefritis Urinanomali
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed ^a Slimhindebetændelse ^a	Brystsmerter ^a Smerter ^a Asteni ^a	Reaktion på injektionsstedet	

MedDRA systemorgan-klasse	Bivirkninger			
	Meget almindelig (≥ 1/10)	Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)	Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)	Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)
	Pyreksi	Utilpashed ^e Perifert ødem ^e		
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer		Transfusionsreaktion ^e		

^aSe pkt.; Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

^bDer har været rapporter om GvHD og dødsfald hos patienter efter allogen knoglemarvstransplantation (se pkt. Beskrivelse af udvalgte bivirkninger)

^cOmfatter knoglesmerter, rygsmerter, artralgi, myalgi, smerter i ekstremiteter, muskuloskeletale smerter, muskuloskeletale smerter i brystet, nakkesmerter

^dDer blev observeret tilfælde efter markedsføring hos patienter, der gennemgik knoglemarvstransplantation eller PBPC-mobilisering

^eUønskede hændelser med en højere forekomst hos filgrastimpatienter, sammenlignet med placebo, og forbundet med sequelae af underliggende malignitet eller cytotoxisk kemoterapi

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Overfølsomhed

Overfølsomhed-lignende reaktioner, inklusiv anafylaksi, udslæt, urticaria, angioødem, dyspnø og hypotension der forekom ved den initiale eller efterfølgende behandling er blevet rapporteret i kliniske studier og efter markedsføring. Generelt så indberetningerne hyppigere efter intravenøs administration. I visse tilfælde kom symptomerne igen ved fornyet administration, som tyder på en mulig sammenhæng. Filgrastim skal seponeres permanent hos patienter, der får alvorlige, allergiske reaktioner.

Pulmonale bivirkninger

I kliniske studier og efter markedsføring er der blevet indberettet pulmonale bivirkninger, herunder interstitiel lungesygdom, lungeødem og lungeinfiltration. I nogle tilfælde har det udviklet sig til respirationssvigt eller acute respiratory distress syndrome (ARDS), som kan være dødelig (se pkt. 4.4).

Splenomegali og miltruptur

Der er indberettet tilfælde af splenomegali og miltruptur efter administration af filgrastim. Visse tilfælde af miltruptur var dødelige (se pkt. 4.4).

Kapillær lækagesyndrom

Tilfælde af kapillær lækagesyndrom er blevet indberettet ved brug af granulocytoloni-stimulerende faktor. Disse er generelt forekommet hos patienter med fremskreden malign sygdom, sepsis, patienter, som brugte flere kemoterapeutiske lægemidler eller gennemgik aferese (se pkt. 4.4).

Kutan vaskulitis

Kutan vaskulitis er blevet indberettet hos patienter i behandling med filgrastim. Mekanismen bag vaskulitis hos patienter, der får filgrastim er ikke kendt. Ved langvarig brug er kutan vaskulitis blevet indberettet hos 2 % af SCN-patienter.

Leukocytose

Der er blevet observeret leukocytose (leukocyttal > 50 x 10⁹/l) hos 41 % af normale donorer og forbigående trombocytopeni (trombocyttal < 100 x 10⁹/l) efter filgrastimbehandling og leukaferese blev observeret hos 35 % af donorer (se pkt. 4.4).

Sweets syndrom

Tilfælde af Sweets syndrom (akut febril neutrofil dermatose) er blevet indberettet hos patienter behandlet med filgrastim.

Pseudopodagra (chondrocalcinose)

Der er blevet indberettet pseudopodagra (chondrocalcinose) hos cancerpatienter, der blev behandlet med filgrastim.

GvHD

Der er indberettet tilfælde af GvHD og dødsfald blandt patienter, der fik G-CSF efter allogene knoglemarvstransplantation (se pkt. 4.4 og 5.1)

Pædiatrisk population

Data fra kliniske studier med pædiatriske patienter antyder, at filgrastims sikkerhed og virkning er sammenlignelig hos voksne, børn og unge, der får cytotoxisk kemoterapi. Derfor tyder det på, at der ikke er nogen aldersrelaterede forskelle i filgrastims farmakokinetik. Den eneste bivirkning, der vedvarende blev rapporteret, var muskuloskeletale smerter, hvilket ikke er forskelligt fra erfaringen hos den voksne population.

Der er ikke tilstrækkelige data til yderligere at evaluere anvendelse af filgrastim til børn.

Andre særlige befolkningsgrupper

Ældre

Der er ikke observeret nogen overordnede forskelle i sikkerhed eller effekt mellem personer over 65 år i forhold til yngre voksne (> 18 år) patienter i cytotoxisk kemoterapi, og klinisk erfaring har ikke identificeret forskelle i respons mellem ældre og yngre voksne patienter. Der er ikke tilstrækkelige data til at vurdere brug af filgrastim til ældre patienter hvad angår andre godkendte indikationer for Grastofil.

Pædiatriske patienter med SCN

Tilfælde af nedsat knogletæthed og osteoporose er blevet rapporteret hos pædiatriske patienter med svær kronisk neutropeni, som modtog kronisk behandling med filgrastim.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Virkningerne efter overdosering af Grastofil er ikke klarlagt. Seponering af behandlingen med filgrastim resulterer normalt i et fald på 50 % i antallet af cirkulerende neutrofile granulocytter inden for 1 til 2 dage med tilbagevenden til normale niveauer i 1 til 7 dage.

5. FARMAKOLOGISKE OPLYSNINGER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunstimulerende midler, kolonistimulerende faktorer, ATC-kode: L03AA02.

Grastofil er et biosimilært lægemiddel. Yderligere oplysninger kan findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Farmakodynamisk virkning

Humant G-CSF er et glykoprotein, som regulerer dannelsen og frigivelsen af funktionelle neutrofile granulocytter fra knoglemarven. Grastofil, som indeholder r-metHuG-CSF (filgrastim) forårsager signifikante stigninger af neutrofiltallet i perifert blod inden for 24 timer med mindre stigninger af monocytallet. Hos nogle SCN-patienter kan filgrastim også inducere en mindre stigning af antallet af cirkulerende eosinofile og basofile granulocytter i forhold til baseline. Nogle af disse patienter kan allerede før behandlingen have eosinofili eller basofili. Forhøjelserne af neutrofiltallene er dosisafhængige ved de anbefalede doser. De neutrofile granulocytter, der dannes som respons på filgrastim, viser normal eller forstærket funktion, som påvist ved tests af kemotaktisk og fagocytotisk funktion. Efter seponering af filgrastimbehandlingen nedsættes det cirkulerende neutrofiltal med 50 % inden for 1 til 2 døgn og normaliseres inden for 1 til 7 dage.

Anvendelsen af filgrastim hos patienter, som får cytotoxisk kemoterapi medfører signifikant reduktion af incidensen, sværhedsgraden og varigheden af neutropeni og febril neutropeni. Behandling med filgrastim reducerer signifikant varigheden af febril neutropeni, antibiotikabehandling og indlæggelse efter induktionskemoterapi for akut myeloid leukæmi eller myeloablative terapi efterfulgt af knoglemarvstransplantation. Hyppigheden af feber og dokumenterede infektioner blev ikke reduceret uanset situation. Varigheden af feber blev ikke reduceret hos patienter, der gennemgik myeloablative terapi efterfulgt af knoglemarvstransplantation.

Anvendelse af filgrastim, enten alene eller efter kemoterapi, mobiliserer hæmatopoietiske progenitorceller i perifert blod. Disse autologe PBPC'er kan høstes og infunderes efter højdosis cytotoxisk behandling, enten i stedet for eller som tillæg til knoglemarvstransplantationen. Infusion af PBPC'er fremmer den hæmatopoietiske restitution, idet perioden med risiko for hæmorrhagiske komplikationer og behovet for trombocyttransfusioner forkortes.

Modtagere af allogene PBPC'er, som er mobiliseret med filgrastim, oplevede signifikant hurtigere hæmatologisk restitution, som medførte et signifikant fald i tiden til ikke-understøttet trombocytrestitution sammenlignet med allogen knoglemarvstransplantation.

Et retrospektivt europæisk studie, der evaluerede anvendelsen af G-CSF efter allogen knoglemarvstransplantation hos patienter med akutte leukæmier, tydede på en øget risiko for GvHD, behandlingsrelateret mortalitet (BRM) og mortalitet efter administration af G-CSF.

I et separat, retrospektivt internationalt studie med patienter med akutte og kroniske myelogene leukæmier, blev der ikke observeret nogen virkning på risikoen for GvHD, BRM og mortalitet.

Der blev ikke påvist nogen virkning på risikoen for akut GvHD, kronisk GvHD eller tidlig behandlingsrelateret mortalitet i en metaanalyse af allogene transplantationsstudier, som omfattede resultaterne fra 9 prospektive randomiserede studier, 8 retrospektive studier og 1 case-kontrolleret studie.

Relativ risiko (95 % CI) for GvHD og BRM efter behandling med G-CSF efter knoglemarvstransplantation					
Publikation	Studieperiode	Antal	Akut grad II-IV GvHD	Kronisk GvHD	BRM
Metaanalyse (2003)	1986 - 2001 ^a	1.198	1,08 (0,87, 1,33)	1,02 (0,82, 1,26)	0,70 (0,38, 1,31)
Europæisk retrospektivt studie (2004)	1992 - 2002 ^b	1.789	1,33 (1,08, 1,64)	1,29 (1,02, 1,61)	1,73 (1,30, 2,32)
Internationalt retrospektivt studie (2006)	1995 - 2000 ^b	2.110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)

^a Analysen omfatter studier med knoglemarvstransplantationer i denne periode. I nogle studier blev der anvendt GM-CSF

^b Analyse omfatter patienter, der fik knoglemarvstransplantationer i denne periode.

Anvendelse af filgrastim til mobilisering af PBPC'er hos raske donorer før en allogen transplantation med PBPC.

Hos normale donorer muliggør en dosis på 10 mikrogram/kg/dag administreret subkutan i 4-5 på hinanden følgende dage en indsamling af $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ celler/kg af modtagerens kropsvægt hos de fleste donorer efter to leukafeser.

Anvendelsen af filgrastim til patienter, børn eller voksne med SCN (alvorlig medfødt, cyklisk og idiopatisk neutropeni) fremkalder en vedvarende øgning af det absolutte neutrofiltal i perifert blod og en reduktion i antallet af infektioner og relaterede hændelser.

Anvendelse af filgrastim til patienter med HIV-infektion opretholder et normalt neutrofiltal og muliggør planlagt dosering af antivirale og/eller andre myelosuppressive behandlinger. Der er ikke tegn på, at patienter med HIV-infektion, der behandles med filgrastim, udviser en øget HIV-replikation.

Som andre hæmatopoietiske vækstfaktorer har G-CSF vist stimulerende egenskaber på humane endotelceller *in vitro*.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter subkutan administration af anbefalede doser forblev serumkoncentrationerne over 10 ng/ml i 8-16 timer.

Fordeling

Fordelingsvoluminet i blod er ca. 150 ml/kg.

Elimination

Det er påvist, at filgrastims clearance følger førsteordens farmakokinetik efter både subkutan og intravenøs administration. Eliminationshalveringstiden af filgrastim i serum er ca. 3,5 timer, med en clearancerate på ca. 0,6 ml/min/kg. Kontinuerlig infusion af filgrastim i en periode på op til 28 døgn til patienter, som restituerer efter autolog knoglemarvstransplantation, resulterede i intet tegn på akkumulation og sammenlignelige halveringstider.

Linearitet

Der er en positiv lineær korrelation mellem dosis og serumkoncentrationen af filgrastim, uanset om det administreres intravenøst eller subkutant.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Filgrastim blev undersøgt i studier af toksiciteten efter gentagne doser af op til 1 års varighed, hvor der blev observeret ændringer, som kunne tilskrives de forventede farmakologiske virkninger, herunder stigninger i leukocytter, myeloid hyperplasi i knoglemarv, ekstramedullær granulopoiesis og forstørret milt. Alle disse ændringer svandt efter seponering af behandlingen.

Virkningerne af filgrastim på den prænatale udvikling er undersøgt på rotter og kaniner. Intravenøs (80 µg/kg/dag) administration af filgrastim til kaniner under organogenese var maternelt toksisk, og der blev observeret øget spontan abort, tab efter implantation og reduceret gennemsnitlig levende kuldstørrelse og fostervægt.

Baseret på de rapporterede data for et andet filgrastim-præparat, der ligner Grastofil, blev der observeret sammenlignelige fund samt en stigning i fostermisdannelser ved 100 µg/kg/dag – en maternelt toksisk dosis, der svarede til en systemisk eksponering på cirka 50-90 gange de eksponeringer, der observeres hos patienter, som behandles med den kliniske dosis på 5 µg/kg/dag. NOAEL (no observed adverse effect level) for embryoføtal toksicitet i dette studie var 10 µg/kg/dag, hvilket svarede til en systemisk eksponering på cirka 3-5 gange de eksponeringer, der observeres hos patienter, som behandles med den kliniske dosis.

Hos drægtige rotter blev der ikke observeret nogen maternel eller føtal toksicitet i doser på op til 575 µg/kg/dag. Rotteunger, der fik filgrastim administreret i den perinatale periode og under laktation, udviste forsinkelse i ekstern differentiering og vækstforsinkelse (≥ 20 µg/kg/dag) og let nedsat overlevelsesrate (100 µg/kg/dag).

Filgrastim havde ingen observeret virkning på han- eller hunrotters fertilitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Iseddikesyre
Natriumhydroxid
Sorbitol (E420)
Polysorbit 80
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligneligheder

Fortyndet filgrastim kan adsorberes til glas- og plastmaterialer, medmindre det er fortyndet i 50 mg/ml (5 %) glukose-infusionsvæske, opløsning (se pkt.6.6).

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt.6.6.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Det er påvist, at den fortyndede opløsning til infusion er kemisk og fysisk stabil i 24 timer ved 2 °C til 8 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks. Hvis infusionsopløsningen ikke anvendes med det samme, er opbevaringstiden og de øvrige forhold inden anvendelsen brugerens

ansvar og må normalt ikke overstige 24 timer ved 2 °C til 8 °C, medmindre fortynding er foretaget under kontrollerede og godkendte, aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C). Må ikke nedfryses

Opbevar sprøjten i den ydre karton for at beskytte mod lys.

En utilsigtet enkelt eksponering over for frostgrader én gang påvirker ikke Grastofil's stabilitet. Hvis eksponeringen overstiger 24 timer, eller hvis opløsningen nedfryses mere end en gang, må Grastofil ikke anvendes.

Inden for opbevaringstiden og til ambulante formål kan patienterne tage Grastofil ud af køleskabet og opbevare det ved stuetemperatur (ikke over 25 °C) i en enkelt periode på op til 15 dage. Ved afslutningen af denne periode må Grastofil ikke sættes tilbage i køleskabet, men skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

For det fortyndede lægemiddels opbevaringsforhold, se pkt.6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Type I-glas fyldt injektionssprøjte med permanent isat kanyle af rustfrit stål i spidsen og med 1/40 trykte markeringer for graduering fra 0,1 ml til 1 ml på cylinderen. Kanylehætten på den fyldte injektionssprøjte indeholder tørt naturgummi (latex, se pkt.4.4). Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 0,5 ml opløsning.

Pakningsstørrelser: Kartoner indeholdende 1 eller 5 fyldte injektionssprøjter.

Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Hvis påkrævet kan Grastofil fortyndes i 5 % glucoseinjektions-/infusionsvæske, opløsning. Fortynding til en slutkoncentration på mindre end 0,2 ME (2 µg) pr. ml anbefales ikke.

Opløsningen skal inspiceres visuelt før brug. Kun klare opløsninger uden partikler må anvendes. Må ikke rystes.

Til patienter, som behandles med filgrastim, som er fortyndet til en koncentration under 1,5 ME (15 µg) pr. ml, skal der tilføjes humant serumalbumin til en slutkoncentration på 2 mg/ml. F.eks.: Ved en slutvolumen til injektion på 20 ml skal totaltdoser af filgrastim på under 30 ME (300 µg) gives med 0,2 ml 200 mg/ml (20 %) humant albuminopløsning tilsat.

Grastofil indeholder ingen konserveringsmidler. Med tanke på den mulige risiko for mikrobiel kontaminering er Grastofil fyldte injektionssprøjter kun beregnet til engangsbrug.

Ved fortynding med 5 % glucose er Grastofil kompatibelt med glas og flere plastikmaterialer, herunder pvc, polyolefin (en co-polymer af polypropylen og polyethylen) og polypropylen.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Apotex Europe B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Holland
Tlf: +31 (0)71 565 77 77
Fax: +31 (0)71 565 77 78

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/877/001
EU/1/13/877/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 18. oktober 2013
Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Grastofil 48 ME/0,5 ml injektions-/ infusionsvæske, opløsning, i en fyldt injektionssprøjte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml opløsning indeholder 96 millioner enheder (ME) (svarende til 960 mikrogram [μg]) filgrastim.

Hver sprøjte med 0,5 ml opløsning indeholder 48 ME (480 mikrogram) filgrastim (960 mikrogram/ml).

Filgrastim er et rekombinant methionyl human granulocytolonistimulerende faktor produceret i *Escherichia coli* (BL21) ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver ml opløsning indeholder 50 mg sorbitol (E420) (se pkt. 4.4).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt.6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektions-/infusionsvæske, opløsning

Klar, farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Grastofil er indiceret til reduktion af varigheden af neutropeni og hyppigheden af febril neutropeni hos patienter, som behandles med etableret cytotoxisk kemoterapi for en malign lidelse (med undtagelse af kronisk myeloid leukæmi og myelodysplastiske syndromer), og til reduktion af varigheden af neutropeni hos patienter, som får myeloablative behandling efterfulgt af knoglemarvstransplantation, og som anses for at have en øget risiko for langvarig, svær neutropeni.

Grastofil's sikkerhed og virkning er den samme hos voksne, børn og unge, der får cytotoxisk kemoterapi.

Grastofil er indiceret til mobilisering af perifere blodprogenitorceller (PBPC).

Langtidsbehandling med Grastofil er indiceret til at øge neutrofil-tallet og til at nedsætte hyppigheden og varigheden af infektionsrelaterede hændelser hos børn og voksne, med svær medfødt, cyklisk eller idiopatisk neutropeni med et absolut neutrofil-tal (ANC) på $\leq 0,5 \times 10^9/l$, som tidligere har haft svære eller tilbagevendende infektioner.

Grastofil er indiceret til behandling af persisterende neutropeni (ANC mindre eller lig med $1,0 \times 10^9/l$) hos patienter med fremskreden hiv-infektion for at nedsætte risikoen for bakterielle infektioner, hvis der ikke er anden egnet behandling af neutropeni.

4.2 Dosering og administration

Der må kun gives behandling med Grastofil i samarbejde med et onkologisk center, som har erfaring

med behandling med granulocytolonistimulerende faktor (G-CSF), og som også har hæmatologisk erfaring og de nødvendige diagnostiske faciliteter. Procedurene for mobilisering og aferese skal foretages i samarbejde med et onkologisk-hæmatologisk center med tilstrækkelig erfaring inden for dette område, og hvor der kan foretages korrekt monitorering af hæmatopoietiske progenitorceller.

Kemoterapi med kendt cytotoxisk virkning

Dosering

Den anbefalede Grastofil dosis er 0,5 ME/kg/dag (5 mikrogram/kg/dag). Den første dosis Grastofil må administreres mindst 24 timer efter cytotoxisk kemoterapi. I randomiserede kliniske studier er en subkutan dosis på 230 µg/m²/dag (4,0-8,4 µg/kg/dag) anvendt.

Den daglige dosering med Grastofil skal fortsætte, indtil den forventede neutrofile nadir er passeret og neutrofilallet ligger inden for de normale værdier. Efter kemoterapi for solide tumorer, lymfomer og lymfoide leukæmier forventes det, at behandlingsvarigheden for opfyldelse af disse kriterier kan være op til 14 dage. Behandlingsvarigheden kan være væsentlig længere (op til 38 dage) efter induktion og konsoliderende behandling for akut myeloid leukæmi afhængig af hvilken cytotoxisk kemoterapi og hvilket doseringsskema, der bruges.

Der blev typisk set en forbigående stigning i neutrofilallet 1-2 dage efter, at behandlingen med Grastofil var påbegyndt hos de patienter, som fik cytotoxisk kemoterapi. For at opnå et vedvarende terapeutisk respons bør behandlingen med Grastofil dog ikke seponeres, før det forventede nadir er passeret, og neutrofilallet igen ligger inden for normalværdiområdet. Det anbefales ikke at seponere behandlingen med Grastofil før tidspunktet for det forventede neutrofile nadir er nået.

Administration

Grastofil kan gives som en daglig subkutan injektion eller som en daglig intravenøs infusion efter fortynding med en 5 % glukose-opløsning over 30 minutter (se pkt. 6.6). I de fleste tilfælde fortrækkes den subkutane administrationsvej. Fra et studie med indgift af en enkeltdosis er der nogen evidens for, at intravenøs dosering kan forkorte varigheden af virkningen. Den kliniske relevans af dette fund i sammenligning med indgift af multiple doser er uklar. Valget af administrationsvej bør afhænge af de individuelle kliniske omstændigheder.

Hos patienter, der får myeloablative behandling efterfulgt af knoglemarvstransplantation

Dosering

Den anbefalede Grastofil startdosis er 1,0 ME/kg/dag (10 mikrogram/kg/dag). Den første dosis Grastofil bør administreres mindst 24 timer efter cytotoxisk kemoterapi og mindst 24 timer efter knoglemarvsinfusion.

Når det neutrofile nadir er passeret, skal den daglige Grastofil dosis titreres i forhold til det neutrofile respons, som følger:

Absolut neutrofilal (ANC)	Grastofil dosisjustering
ANC > 1,0x10 ⁹ /l i 3 på hinanden følgende dage	Reducér til 0,5 ME/kg/dag (5 mikrogram/kg/dag)
Derefter, hvis ANC forbliver > 1,0 x 10 ⁹ /l i yderligere 3 på hinanden følgende dage	Seponér Grastofil
Hvis ANC falder til < 1,0 x 10 ⁹ /l under behandlingen, skal Grastofil dosis igen øges i henhold til ovenstående skema	
ANC = absolut neutrofilal	

Administration

Grastofil kan gives som en 30 minutters eller 24 timers intravenøs infusion eller som en kontinuerlig 24 timers subkutan infusion. Grastofil bør fortyndes i 20 ml 5 % glukose-opløsning (se pkt. 6.6).

For mobiliseringen af perifere blodprogenitorceller (PBPC) i hos patienter i myelosuppressiv eller myeloablativ behandling efterfulgt af autolog PBPC-transplantation

Dosering

Den anbefalede Grastofil dosis til PBPC-mobilisering er 1,0 ME/kg/dag (10 mikrogram/kg/dag) i 5-7 på hinanden følgende dage, når Grastofil anvendes alene. Timing af leukafere:en eller to leukafere:er på dag 5 og 6, hvilket ofte er tilstrækkeligt. I andre tilfælde kan det blive nødvendigt med flere leukafere:er. Grastofil doseringen skal fortsætte indtil den sidste leukafere:se.

Den anbefalede Grastofil dosis til PBPC-mobilisering efter myelosuppressiv kemoterapi er 0,5 ME/kg/dag (5 mikrogram/kg/dag), som en subkutan injektion fra den første dag efter afsluttet kemoterapi, og indtil tidspunktet for det forventede neutrofile nadir er passeret og neutrofiltallet igen ligger inden for normalværdiområdet. Der bør udføres leukafere:se i den periode, hvor ANC stiger fra $< 0,5 \times 10^9/l$ til $> 5,0 \times 10^9/l$. Det er ofte tilstrækkeligt med én leukafere:se hos patienter, som ikke har fået omfattende kemoterapi. I andre tilfælde anbefales det at udføre flere leukafere:er.

Administration

Grastofil til PBPC-mobilisering, når det anvendes alene

Grastofil kan gives som en 24 timers subkutan kontinuerlig infusion eller subkutan injektion. Til infusioner skal Grastofil fortyndes i 20 ml af en 5 % glukose-opløsning (se pkt. 6.6).

Grastofil til PBPC-mobilisering efter myelosuppressiv kemoterapi

Grastofil skal gives som subkutan injektion.

PBPC-mobilisering hos raske donorer før allogene PBPC-transplantation

Dosering

Til PBPC-mobilisering hos raske donorer før allogene PBPC-transplantation, skal der gives Grastofil 1,0 ME/kg/dag (10 mikrogram/kg/dag) i 4-5 på hinanden følgende dage. Leukafere:se skal startes på dag 5 og fortsættes indtil dag 6, om nødvendigt, for at indsamle 4×10^6 CD34⁺ celler/kg af modtagerens legemsvægt.

Administration

Grastofil skal gives som subkutan injektion.

Hos patienter med svær kronisk neutropeni (SCN)

Dosering

Medfødt neutropeni: den anbefalede startdosis er 1,2 ME/kg/dag (12 mikrogram/kg/dag) som en enkeltdosis eller i opdelt doser.

Idiopatisk eller cyklisk neutropeni: den anbefalede startdosis er 0,5 ME/kg/dag (5 mikrogram/kg/dag) som en enkeltdosis eller i opdelt doser.

Dosisjusteringer: Grastofil skal gives dagligt ved subkutan injektion indtil neutrofiltallet er nået og kan opretholdes på mere end $1,5 \times 10^9/l$. Når dette respons er nået, skal den mindste effektive dosis til opretholdelse af dette niveau fastlægges. Det er nødvendigt med daglig behandling i længere tid for at

opretholde et tilfredstillende neutrofilital. Efter en eller to ugers behandling kan den indledende dosis fordobles eller halveres afhængig af patientens respons. Derefter kan dosis justeres individuelt for hver 1-2 ugers behandling for at opretholde et gennemsnitligt neutrofilital mellem $1,5 \times 10^9/l$ og $10 \times 10^9/l$. Det kan overvejes at øge dosis hurtigere hos patienter med svære infektioner. I kliniske studier havde 97 % af de patienter, der responderede, komplet respons efter doser $\leq 2,4$ ME/kg/dag (24 mikrogram/kg/dag). Langtidssikkerheden af behandling med Grastofil i doser over 2,4 ME/kg/dag (24 mikrogram/kg/dag) hos patienter med svær, kronisk neutropeni kendes ikke.

Administration

Medfødt, idiopatisk eller cyklisk neutropeni: Grastofil skal gives som subkutan injektion.

Hos patienter med HIV-infektion

Dosering

Revertering af neutropeni

Den anbefalede Grastofil startdosis er 0,1 ME/kg/dag (1 mikrogram/kg/dag) med titrering op til højst 0,4 ME/kg/dag (4 mikrogram/kg/dag) indtil en normalt neutrofilital er opnået og kan opretholdes ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). I kliniske studier responderede > 90 % af patienterne på disse doser og opnåede en revertering af neutropeni på 2 dage (median). I et lille antal patienter (< 10 %), var doser på op til 1,0 MU/kg/dag (10 mikrogram/kg/dag) nødvendige for at opnå revertering af neutropeni.

Til vedligeholdelse af normalt neutrofilital

Når der er opnået revertering af neutropeni, skal den mindste effektive dosis til opretholdelse af et normalt neutrofilital fastlægges. Det anbefales indledningsvist at justere dosis til 30 ME/dag (300 mikrogram/dag) hver anden dag. For at opretholde et neutrofilital $> 2,0 \times 10^9/l$ kan det blive nødvendigt med flere dosisjusteringer, afhængig af patienternes ANC. I kliniske studier var det nødvendigt at give 30 ME/dag (300 mikrogram/dag) i 1 til 7 dage pr. uge for at opretholde et $ANC > 2,0 \times 10^9/l$ med en mediane doseringshyppighed på 3 dage pr. uge. For at opretholde et $ANC > 2,0 \times 10^9/l$ kan langtidsbehandling være nødvendig.

Administration

Behandling af neutropeni eller opretholdelse af normale neutrofilital: Grastofil skal gives som subkutan injektion.

Særlige populationer

Ældre patienter

I kliniske studier med filgrastim indgik et mindre antal ældre patienter, men særlige undersøgelser er ikke udført i denne gruppe, og derfor kan specifikke anbefalinger vedrørende dosering ikke gives

Patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion

Studier med filgrastim hos patienter med svær nedsat nyre- eller leverfunktion har vist, at filgrastim har en farmakokinetisk og farmakodynamisk profil, som ligner den, man ser hos raske personer. Dosisjustering er ikke nødvendig i disse tilfælde.

Pædiatriske patienter med svær kronisk neutropeni og/eller cancer

65 procent af patienterne undersøgt i et SCN forsøgsprogram var under 18 år. Virkningen af behandlingen var tydelig hos patienterne i denne aldersgruppe, hvoraf flertallet havde medfødt neutropeni. Der fandtes ingen forskelle med hensyn til sikkerhedsprofilerne for pædiatriske patienter behandlet for svær, kronisk neutropeni.

Data fra kliniske studier med pædiatriske patienter antyder, at filgrastims sikkerhed og virkning er sammenlignelig hos voksne, børn og unge, der får cytotoxisk kemoterapi.

Doseringsanbefalingerne for pædiatriske patienter er de samme som for voksne, der får myelosuppressiv cytotoxisk kemoterapi.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt.6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler, skal navnet og batchnummeret for the administrerede præparat tydeligt registreres.

Specielle advarsler og forsigtighedsregler for alle indikationer

Overfølsomhed

Der er indberettet overfølsomhed, herunder anafylaktiske reaktioner, som er opstået efter den første eller efterfølgende behandlinger, hos patienter, der blev behandlet med filgrastim. Filgrastim skal seponeres permanent hos patienter med klinisk signifikant overfølsomhed. Filgrastim må ikke administreres til patienter med overfølsomhed over for filgrastim eller pegfilgrastim i anamnesen.

Pulmonale bivirkninger

Der er blevet indberettet pulmonale bivirkninger, særligt interstitiel lungesygdom, efter administration af G-CSF. Patienter med en nylig anamnese med lungeinfiltrater eller pneumoni kan have en højere risiko. Lyngesymptomer som f.eks. hoste, feber og dyspnø i forbindelse med radiologiske tegn på lungeinfiltrater og forværring af lungefunktionen kan være tidlige tegn på Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). Filgrastim bør seponeres og en passende behandling gives.

Glomerulonefritis

Der er blevet rapporteret glomerulonefritis hos patienter, der fik filgrastim og pegfilgrastim. Generelt forsvandt hændelserne med glomerulonefritis efter en dosisreduktion eller seponering af filgrastim og pegfilgrastim. Der anbefales urinanalyse-overvågning.

Kapillær lækagesyndrom

Kapillær lækagesyndrom, som kan være livstruende, hvis behandlingen forsinkes, er indberettet efter administration af granulocyt-koloni-stimulerende faktor og er kendetegnet ved hypotension, hypoalbuminæmi, ødem og hæmokoncentration. Patienter, der udvikler symptomer på kapillær lækagesyndrom, bør monitoreres nøje og have standard symptomatisk behandling, som kan omfatte behov for intensiv pleje (se pkt. 4.8)

Splenomegali og miltruptur

Der er indberettet generelt asymptomatiske tilfælde af splenomegali og tilfælde af miltruptur hos patienter og normale donorer efter administration af filgrastim. Visse tilfælde af miltruptur var dødelige. Derfor skal miltstørrelsen nøje overvåges (f.eks. klinisk undersøgelse, ultralyd). Diagnosen miltruptur bør overvejes hos donorer og/eller patienter, der indberetter smerter i øvre venstre side af abdomen eller skulderbladet. Det blev bemærket, at dosisreduktion af filgrastim nedsatte eller standsede progressionen af miltforstørrelse hos patienter med svær, kronisk neutropeni, og hos 3 % af patienterne var en splenektomi påkrævet.

Malign cellevækst

Granulocyt-kolonistimulerende faktor kan fremme væksten af myeloide celler *in vitro*, og lignende virkninger kan ses på nogle non-myeloide celler *in vitro*.

Myelodysplastisk syndrom eller kronisk myeloid leukæmi

Filgrastims sikkerhed og virkning hos patienter med myelodysplastisk syndrom eller kronisk myeloid leukæmi er ikke klarlagt. Filgrastim er ikke indiceret ved disse sygdomme. Der bør skelnes

omhyggeligt mellem diagnoserne blasttransformation af kronisk myeloid leukæmi og akut myeloid leukæmi.

Akut myeloid leukæmi

Filgrastim skal gives med forsigtighed til patienter med sekundær AML, da der foreligger begrænsede data om sikkerhed og virkning hos disse patienter. Filgrastims sikkerhed og virkning hos *de novo* AML-patienter, som er < 55 år, og som har god cytogenetik [t (8; 21), t (15; 17), og inv (16)] er ikke klarlagt.

Trombocytopeni

Trombocytopeni er blevet indberettet hos patienter, der fik filgrastim. Trombocytallet skal monitoreres nøje, især for de første få uger under behandlingen med filgrastim. Intermitterende pauser i behandlingen eller nedsættelse af filgrastimdosis bør overvejes hos patienter med svær kronisk neutropeni, der udvikler trombocytopeni (trombocytaltal på $100 \times 10^9/l$).

Leukocytose

Der er blevet observeret leukocytaltal på $100 \times 10^9/l$ eller derover hos færre end 5 % af de cancerpatienter, der fik filgrastim i doser over 0,3 ME/kg/dag (3 $\mu\text{g/kg/dag}$). Der er ikke indberettet bivirkninger, der er direkte relateret til denne grad af leukocytose. På grund af den mulige risiko, som er forbundet med svær leukocytose, bør der derfor foretages leukocytælling med regelmæssige mellemrum under behandlingen med filgrastim. Hvis leukocytallet overstiger $50 \times 10^9/l$ efter det forventede nadir, skal filgrastim seponeres omgående. Når det administreres til PBPC-mobilisering, skal behandlingen med filgrastim dog først afbrydes eller dosis reduceres, hvis leukocytallet stiger til $70 \times 10^9/l$.

Immunogenicitet

Som det er tilfældet med alle terapeutiske proteiner, er der mulighed for immunogenicitet. Raterne af produktion af antistoffer mod filgrastim er generelt lave. Der opstår bindende antistoffer, som det forventes med alle biologiske midler - de har dog aktuelt ikke været forbundet med neutraliserende aktivitet.

Aortitis

Der er indberettet aortitis efter administration af G-CSF hos raske forsøgspersoner og kræftpatienter. Symptomerne omfattede feber, mavesmerter, utilpashed, rygsmertter og øgede inflammationsmarkører (f.eks. C-reaktivt protein og antal hvide blodlegemer). Aortitis blev i de fleste tilfælde konstateret ved hjælp af CT-scanning og fortog sig generelt efter seponering af G-CSF. Se også pkt. 4.8.

Særlige advarsler og forsigtighedsregler forbundet med komorbiditeter

Særlige forsigtighedsregler ved seglcelletræk og seglcellesygdom

Der er indberettet tilfælde af seglcellekriser, som i visse tilfælde var dødbringende, ved behandling af patienter med seglcelletræk eller seglcelleanæmi med filgrastim. Læger skal udvise forsigtighed ved ordination af behandling med filgrastim hos patienter med seglcelletræk eller seglcellesygdom.

Osteoporose

Det kan være nødvendigt at monitorere knogletætheden hos patienter, som får kontinuerlig behandling med filgrastim i mere end 6 måneder, og som har underliggende osteoporotiske knoglesygdomme.

Særlige forsigtighedsregler hos cancerpatienter

Filgrastim må ikke anvendes til at forhøje dosis af cytotoxisk kemoterapi ud over de etablerede dosisregimer.

Risici forbundet med øgede doser kemoterapi

Der skal udvises særlig forsigtighed, når patienter behandles med højdosis kemoterapi, fordi der ikke er påvist forbedret tumorrespons, og fordi højere doser af kemoterapeutiske lægemidler kan medføre forøget toksicitet, herunder kardiale, pulmonale, neurologiske og dermatologiske virkninger (der

henvises til ordinationsinformationen for de specifikt anvendte kemoterapeutiske lægemidler).

Virkning af kemoterapi på erythrocytter og trombocytter

Behandling med filgrastim alene forhindrer ikke trombocytopeni og anæmi fremkaldt af myelosuppressiv kemoterapi. På grund af muligheden for at modtage højere doser kemoterapi (f.eks. fulde doser i det foreskrevne ordineringskema) kan patienten have højere risiko for trombocytopeni og anæmi. Det anbefales at monitorere trombocytallet og hæmatokritværdien regelmæssigt. Der skal udvises særlig forsigtighed, når der gives kemoterapeutiske lægemidler, som er kendt for at forårsage svær trombocytopeni både som enkeltstof eller i kombination.

Det har vist sig, at sværhedsgraden og varigheden af trombocytopeni efter myelosuppressiv eller myeloablativ kemoterapi nedsættes ved brug af PBPC, som er mobiliseret af filgrastim.

Andre særlige forsigtighedsregler

Virkningerne af filgrastim hos patienter med stærkt reduceret antal af myeloid progenitorceller er ikke blevet undersøgt. Filgrastim virker primært på neutrofile precursor-celler, og resulterer i forhøjede neutrofilital. Det neutrofile respons kan derfor være formindsket hos patienter med et nedsat antal precursor-celler (f.eks. hos patienter, som er behandlet med intensiv stråle- eller kemoterapi, eller patienter med tumorinfiltration i knoglemarven).

Der er af og til indberettet tilfælde af vaskulære lidelser, herunder veno-okklusive lidelser og forstyrrelser i væskevolumen hos patienter behandlet med højdosis kemoterapi efterfulgt af transplantation.

Der er indberettet tilfælde af graft versus host-sygdom (GvHD) og dødsfald blandt patienter, der fik G-CSF efter allogen knoglemarvstransplantation (se pkt.4.8 og 5.1).

Øget hæmatopoietisk aktivitet i knoglemarven som reaktion på vækstfaktorbehandling er blevet forbundet med forbigående abnorme knoglescanninger. Det bør der tages hensyn til ved tolkning af knoglebilledresultaterne.

Særlige forsigtighedsregler hos patienter, der får foretaget PBPC-mobilisering

Mobilisering

Der er ingen prospektivt randomiserede sammenligninger af de to anbefalede mobiliseringsmetoder (filgrastim alene eller i kombination med myelosuppressiv kemoterapi) i den samme patientpopulation. Graden af variation mellem individuelle patienter og laboratorieanalyser af CD34⁺ celler betyder, at en direkte sammenligning af forskellige studier er vanskelig. Det er derfor svært at anbefale en optimal metode. Valget af mobiliseringsmetode bør overvejes i relation til det overordnede formål med behandlingen for hver individuel patient.

Tidligere eksponering over for cytotoxiske lægemidler

Patienter, der tidligere har fået omfattende myelosuppressiv kemoterapi, vil ikke altid opnå tilstrækkelig mobilisering af PBPC til at nå det anbefalede minimumsresultat ($2,0 \times 10^6$ CD34⁺ celler/kg) eller acceleration i gendannelsen af trombocytter i samme omfang.

Visse cytotoxiske lægemidler er særligt toksiske over for den hæmatopoietiske progenitorpool, og kan have en negativ virkning på mobilisering af progenitorceller. Lægemidler som melphalan, carmustin (BCNU) og carboplatin kan medføre en reduceret høst af progenitorceller, hvis de gives i lang tid, før det forsøges at foretage mobilisering af progenitorceller. Administration af melphalan, carboplatin eller carmustin (BCNU) sammen med filgrastim har imidlertid vist sig at være virkningsfuld til mobilisering af progenitorceller. Det er tilrådeligt at planlægge proceduren for stamcellemobiliseringen tidligt i behandlingsforløbet af patienten, når en transplantation af perifere blodprogenitorceller kan forudses. Hos disse patienter bør opmærksomheden især være rettet mod antallet af mobiliserede progenitorceller før administration af højdosis kemoterapi. Hvis høsten er utilstrækkelig i henhold til de ovennævnte kriterier, bør det overvejes at bruge andre behandlingsformer, som ikke omfatter støttebehandling med progenitorceller.

Vurdering af udbyttet af progenitorceller

Ved vurderingen af antallet af progenitorceller, som er høstet hos patienter, der behandles med filgrastim, skal man især være opmærksom på kvantificeringsmetoden. Resultaterne af en flowcytometrisk analyse af antallet af CD34⁺ celler varierer afhængig af den anvendte metodologi. Derfor skal anbefalinger af antal, som er baseret på undersøgelser i andre laboratorier, tolkes med forsigtighed.

Den statistiske analyse af forholdet mellem antallet af reinfunderede CD34⁺ celler og hastigheden af gendannelsen af trombocytter efter højdosis kemoterapi tyder på en kompleks men kontinuerlig relation.

Anbefalingen af en minimumshøst på $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ celler/kg er baseret på publicerede erfaringer, der har medført en adækvat hæmatologisk rekonstitution. Et større høstudbytte end dette ser ud til at kunne korreleres til hurtigere bedring og et mindre høstudbytte til en langsommere bedring.

Særlige forsigtighedsregler hos raske donorer, som får foretaget mobilisering af perifere blodprogenitorceller

Mobilisering af PBPC giver ikke nogen direkte klinisk fordel for raske donorer og må kun overvejes at blive anvendt ved allogen stamcelletransplantation.

Mobilisering af PBPC må kun udføres hos donorer, der opfylder normale kliniske og laboratoriemæssige egnedetskriterier for stamcelledonation med speciel opmærksomhed på hæmatologiske værdier og smittefarlige sygdomme.

Filgrastims sikkerhed og virkninger er ikke blevet vurderet hos raske donorer under 16 år eller over 60 år.

Efter administration af filgrastim og leukaferese blev der set forbigående trombocytopeni (trombocytal $< 100 \times 10^9/l$) hos 35 % af forsøgspersonerne, der blev undersøgt. Blandt disse blev der indberettet to tilfælde af trombocytal $< 50 \times 10^9/l$, som var relateret til leukafereseproceduren.

Hvis det er nødvendigt med mere end én leukaferese, skal man være særlig opmærksom på donorer, som har et trombocytal $< 100 \times 10^9/l$ før leukaferesen. Generelt bør aferese ikke udføres, hvis trombocytallet er $< 75 \times 10^9/l$.

Leukaferese må ikke udføres hos donorer, der er i antikoagulansbehandling, eller som har kendte hæmostatiske defekter.

Donorer, der får G-CSF til mobilisering af PBPC skal monitoreres, indtil deres hæmatologiske værdier vender tilbage til normalen.

Der er blevet observeret forbigående cytogenetiske abnormaliteter hos raske donorer efter brug af G-CSF. Signifikansen af disse ændringer er ukendt. Risikoen for dannelsen af en malign myeloid klon kan dog ikke udelukkes. Det anbefales, at aferesecentrene systematisk indsamler data og følger stamcelledonorerne i mindst 10 år mulig for at sikre monitorering af langtidssikkerheden.

Særlige forsigtighedsregler hos modtagere af allogene PBPC'er, der er mobiliseret med filgrastim

De nuværende data tyder på, at immunologiske interaktioner mellem det allogene PBPC-transplantat og modtageren kan være forbundet med en øget risiko for akut eller kronisk graft versus host-sygdom (GvHD), når der sammenlignes med en knoglemarvstransplantation.

Særlige forsigtighedsregler hos SCN-patienter

Filgrastim bør ikke gives til patienter med svær medfødt neutropeni, som udvikler leukæmi eller hvor der er bevis for leukæmisk evolution.

Blodcelletal

Der kan komme andre blodcelleforandringer, herunder anæmi og forbigående stigninger i myeloide progenitorceller, som kan nødvendiggøre tæt monitorering af celletal.

Transformation til leukæmi eller myelodysplastisk syndrom

Man bør være særlig omhyggelig med at stille diagnosen svær kronisk neutropeni for at skelne den fra andre hæmatopoietiske lidelser som f.eks. aplastisk anæmi, myelodysplasi og myeloid leukæmi. Før behandlingen bør der foretages en fuldstændig blodcelletælling med differential- og trombocytælling, og der bør udføres en evaluering af knoglemarvsmorfologi og karyotype.

I kliniske forsøg var der en lav frekvens (ca. 3 %) af myelodysplastiske syndromer (MDS) eller leukæmi hos patienter med svær kronisk neutropeni, som blev behandlet med filgrastim. Denne observation blev kun gjort hos patienter med medfødt neutropeni. MDS og leukæmier er naturlige komplikationer ved sygdommen, og forbindelsen til behandlingen med filgrastim er usikker. Ved gentagne rutineundersøgelser blev der senere fundet abnormaliteter, herunder monosomi 7, hos en undergruppe på ca. 12 % af de patienter, som havde normal cytogenetik ved baseline. Det er på nuværende tidspunkt uklart, om langtidsbehandling af patienter med svær kronisk neutropeni vil prædisponere patienterne til cytogenetiske abnormiteter, MDS eller leukæmisk transformation. Det anbefales at udføre morfologiske og cytogenetiske knoglemarvsundersøgelser hos patienterne med regelmæssige intervaller (ca. hver 12.måned).

Andre særlige forsigtighedsregler

Årsager til forbigående neutropeni, som f.eks. virusinfektioner, skal udelukkes.

Hæmaturi var almindeligt, og proteinuri forekom hos et mindre antal patienter. Der bør udføres regelmæssige urinanalyser for at monitorere denne hændelse.

Sikkerheden og virkningen hos nyfødte og patienter med autoimmun neutropeni er ikke fastlagt.

Særlige forsigtighedsregler hos patienter med HIV-infektion

Blodcelletal

Det absolutte neutrofilantal (ANC) skal monitoreres nøje, især i de første få uger under behandlingen med filgrastim. Nogle patienter responderer meget hurtigt og med en udtalt stigning i neutrofilantallet allerede ved den første filgrastimdosis. Det anbefales at måle ANC dagligt i de første 2-3 dage under behandlingen med filgrastim. Derefter anbefales det at måle ANC mindst to gange ugentligt i de første to uger, og derefter en gang ugentligt eller en gang hver anden uge under vedligeholdelsesbehandlingen. Under intermitterende behandling med 30 ME (300 mikrogram) filgrastim/dag, kan der ses store udsving i patientens ANC over tid. Det anbefales at tage blodprøver til bestemmelse af ANC umiddelbart før, der gives en ny filgrastimdosis for at kontrollere patientens trough-level eller nadir ANC.

Risiko forbundet med øgede doser af myelosuppressive lægemidler

Behandling med filgrastim alene forhindrer ikke trombocytopeni og anæmi fremkaldt af myelosuppressive lægemidler. Som et resultat af muligheden for at modtage højere doser eller et større antal af disse lægemidler med filgrastimbehandling, kan patienten have større risiko for at udvikle trombocytopeni og anæmi. Det anbefales at kontrollere blodtallene regelmæssigt (se ovenfor).

Infektioner og maligne sygdomme, som forårsager myelosuppression

Neutropeni kan skyldes opportunistiske knoglemarvsinfiltrerende infektioner som f.eks. *Mycobacterium avium* eller maligne sygdomme som f.eks. lymfomer. Hos de patienter, som har kendte knoglemarvsinfiltrerende infektioner eller maligne sygdomme, skal det overvejes at behandle den underliggende sygdom på passende måde i tillæg til neutropenibehandlingen med filgrastim. Filgrastims virkning på neutropeni, som skyldes knoglemarvsinfiltrerende infektion eller maligne sygdomme, kendes ikke tilstrækkeligt.

Alle patienter

Dette lægemiddel indeholder 50 mg sorbitol. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig fructoseintolerans medmindre det er strengt nødvendigt.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

Kanylehætten på den fyldte injektionssprøjte indeholder tørt naturgummi (et latexderivat), som kan forårsage allergiske reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Filgrastims sikkerhed og virkning er ikke sikkert fastlagt, hvis det gives på samme dag som myelosuppressiv cytotoxisk kemoterapi. Det anbefales ikke at anvende filgrastim i perioden 24 timer før til 24 timer efter kemoterapi på grund af de hurtigt delende myeloide cellers følsomhed over for myelosuppressiv cytotoxisk kemoterapi. Der er præliminær evidens fra et mindre antal patienter, som blev behandlet samtidigt med filgrastim og 5-fluorouracil, der tyder på, at neutropeniens sværhedsgrad kan forværres.

Mulige interaktioner med andre hæmatopoietiske vækstfaktorer og cytokiner er endnu ikke blevet undersøgt i kliniske studier.

Da lithium fremmer frigivelsen af neutrofile granulocytter, er det sandsynligt, at det øger filgrastims virkning. Selvom denne interaktion ikke er formelt undersøgt, er der ingen evidens for, at en sådan interaktion er skadelig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af filgrastim til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet. En øget forekomst af embryo-føtal tab er blevet observeret hos kaniner ved eksponeringer mange gange højere end den kliniske eksponering (se pkt. 5.3). Der er rapporter i litteraturen hvor der er demonstreret passage af filgrastim gennem placenta hos gravide kvinder.

Filgrastim bør ikke anvendes under graviditeten.

Amning

Det er ukendt, om filgrastim/metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med filgrastim skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Filgrastim påvirkede ikke reproduktionsevnen eller fertiliteten hos han- eller hunrotter (se pkt. 5.3). Filgrastims indvirkning på human fertilitet er ukendt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Filgrastim påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der kan opstå svimmelhed efter administration af filgrastim (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest alvorlige bivirkninger, der kan opstå i løbet af behandlingen med filgrastim, omfatter: anafylaktisk reaktion, alvorlige uønskede lungehændelser (herunder interstitiel pneumoni og ARDS), kapillær lækagesyndrom svær splenomegali/miltruftur, transformation til myelodysplastisk syndrom eller leukæmi hos SCN-patienter, GvHD hos patienter, der får allogent knoglemarvstransplantation eller perifer blodstamcelletransplantation og seglcellekriser hos patienter med seglcellesygdom. De mest almindeligt rapporterede bivirkninger er pyreksi, muskuloskeletale smerter (som omfatter knoglesmerter, rygsmerter, artralgi, myalgi, smerter i ekstremiteter, muskuloskeletale smerter, muskuloskeletale brystsmerter, nakkesmerter), anæmi, opkastning og kvalme. I kliniske studier hos cancerpatienter var de muskuloskeletale smerter lette til moderate hos 10 %, og svære hos 3 % af patienterne.

Liste over bivirkninger

Data i tabellerne herunder beskriver bivirkninger rapporteret fra kliniske studier og spontane rapporter. Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

MedDRA systemorgan-klasse	Bivirkninger			
	Meget almindelig (≥ 1/10)	Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)	Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)	Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)
Infektioner og parasitære sygdomme		Sepsis Bronkitis Infektion i de øvre luftveje Urinvejsinfektion		
Blod og lymfesystem	Trombocyto-peni Anæmi ^c	Splenomegali ^a Nedsat hæmoglobin ^c	Leukocytose ^a	Miltruftur ^a Seglcelleanæmi med krise
Immunsystemet			Overfølsomhed Lægemiddeloverfølsomhed ^a <i>Graft versus host-sygdom</i> ^b	Anafylaktisk reaktion
Metabolisme og ernæring		Nedsat appetit ^a Forhøjet laktatdehydrogenase i blodet	Hyperurikæmi Forhøjet urinsyre i blodet	Nedsat glucose i blodet Pseudopodagra ^a (chondrocalcinose) Væskevolumenforstyrrelser
Psykiske forstyrrelser		Insomni		

MedDRA systemorgan-klasse	Bivirkninger			
	Meget almindelig (≥ 1/10)	Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)	Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)	Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)
Nervesystemet	Hovedpine ^a	Svimmelhed Hypoæstesi Paræstesi		
Vaskulære sygdomme		Hypertension Hypotension	Veno-okklusiv sygdom ^d	Kapillær lækagesyndrom ^a Aortitis
Luftveje, thorax og mediastinum		Hæmoptyse Dyspnø Hoste ^a Orofaryngeale smerter ^{a, e} Epistaxis	Akut respiratorisk distress syndrom ^a Respirations-svigt ^a Lungeødem ^a Lungeblødning Interstitiel lungesygdom ^a Lungeinfiltration ^a Hypoksi	
Mave-tarm-kanalen	Diarré ^{a, e} Opkastning ^{a, e} Kvalme ^a	Orale smerter Forstoppelse ^c		
Lever og galdeveje		Hepatomegali Forhøjet basisk fosfatase i blodet	Forhøjet aspartat-aminotransferase Forhøjet gamma-glutamyl-transferase	
Hud og subkutane væv	Alopeci ^a	Udslæt ^a Erytem	Makulopapuløst udslæt	Kutan vaskulitis ^a Sweets syndrom (akut febril neutrofil dermatose)
Knogler, led, muskler og bindevæv	Muskuloskeletale smerter ^c	Muskelspasmer	Osteoporose	Nedsat knogletæthed Forværring af

MedDRA systemorgan-klasse	Bivirkninger			
	Meget almindelig (≥ 1/10)	Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)	Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)	Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)
				rheumatoid arthritis
Nyrer og urinveje		Dysuri Hæmaturi	Proteinuri	Glomerulo- nefritis Urinanomali
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed ^a Slimhindebetændelse ^a Pyreksi	Bryst smerter ^a Smerter ^a Asteni ^a Utilpashed ^e Perifert ødem ^e	Reaktion på injektionsstedet	
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer		Transfusionsreaktion ^e		

^aSe pkt.: Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

^bDer har været rapporter om GvHD og dødsfald hos patienter efter allogen knoglemarvstransplantation (se pkt. Beskrivelse af udvalgte bivirkninger)

^cOmfatter knoglesmerter, rygsmerter, artralgi, myalgi, smerter i ekstremiteter, muskuloskeletale smerter, muskuloskeletale smerter i brystet, nakkesmerter

^dDer blev observeret tilfælde efter markedsføring hos patienter, der gennemgik knoglemarvstransplantation eller PBPC-mobilisering

^eUønskede hændelser med en højere forekomst hos filgrastimpatienter, sammenlignet med placebo, og forbundet med sequelae af underliggende malignitet eller cytotoxisk kemoterapi

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Overfølsomhed

Overfølsomhed-lignende reaktioner, inklusiv anafylaksi, udslæt, urticaria, angioødem, dyspnø og hypotension der forekom ved den initiale eller efterfølgende behandling er blevet rapporteret i kliniske studier og efter markedsføring. Generelt sås indberetningerne hyppigere efter intravenøs administration. I visse tilfælde kom symptomerne igen ved fornyet administration, som tyder på en mulig sammenhæng. Filgrastim skal seponeres permanent hos patienter, der får alvorlige, allergiske reaktioner.

Pulmonale bivirkninger

I kliniske studier og efter markedsføring er der blevet indberettet pulmonale bivirkninger, herunder interstitiel lungesygdom, lungeødem og lungeinfiltration. I nogle tilfælde har det udviklet sig til respirationssvigt eller acute respiratory distress syndrome (ARDS), som kan være dødelig (se pkt. 4.4).

Splenomegali og miltruptur

Der er indberettet tilfælde af splenomegali og miltruptur efter administration af filgrastim. Visse tilfælde af miltruptur var dødelige (se pkt. 4.4).

Kapillær lækagesyndrom

Tilfælde af kapillær lækagesyndrom er blevet indberettet ved brug af granulocytokoloni-stimulerende faktor. Disse er generelt forekommet hos patienter med fremskreden malign sygdom, sepsis, patienter, som brugte flere kemoterapeutiske lægemidler eller gennemgik aferese (se pkt. 4.4).

Kutan vaskulitis

Kutan vaskulitis er blevet indberettet hos patienter i behandling med filgrastim. Mekanismen bag vaskulitis hos patienter, der får filgrastim er ikke kendt. Ved langvarig brug er kutan vaskulitis blevet indberettet hos 2 % af SCN-patienter.

Leukocytose

Der er blevet observeret leukocytose (leukocyttal $> 50 \times 10^9/l$) hos 41 % af normale donorer og forbigående trombocytopeni (trombocyttal $< 100 \times 10^9/l$) efter filgrastimbehandling og leukaferese blev observeret hos 35 % af donorer (se pkt. 4.4).

Sweets syndrom

Tilfælde af Sweets syndrom (akut febril neutrofil dermatose) er blevet indberettet hos patienter behandlet med filgrastim.

Pseudopodagra (chondrocalcinose)

Der er blevet indberettet pseudopodagra (*chondrocalcinose*) hos cancerpatienter, der blev behandlet med filgrastim.

GvHD

Der er indberettet tilfælde af GvHD og dødsfald blandt patienter, der fik G-CSF efter allogen knoglemarvstransplantation (se pkt. 4.4 og 5.1)

Pædiatrisk population

Data fra kliniske studier med pædiatriske patienter antyder, at filgrastims sikkerhed og virkning er sammenlignelig hos voksne, børn og unge, der får cytotoxisk kemoterapi. Derfor tyder det på, at der ikke er nogen aldersrelaterede forskelle i filgrastims farmakokinetik. Den eneste bivirkning, der vedvarende blev rapporteret, var muskuloskeletale smerter, hvilket ikke er forskelligt fra erfaringen hos den voksne population.

Der er ikke tilstrækkelige data til yderligere at evaluere anvendelse af filgrastim til børn.

Andre særlige befolkningsgrupper

Ældre

Der er ikke observeret nogen overordnede forskelle i sikkerhed eller effekt mellem personer over 65 år i forhold til yngre voksne (> 18 år) patienter i cytotoxisk kemoterapi, og klinisk erfaring har ikke identificeret forskelle i respons mellem ældre og yngre voksne patienter. Der er ikke tilstrækkelige data til at vurdere brug af filgrastim til ældre patienter hvad angår andre godkendte indikationer for Grastofil.

Pædiatriske patienter med SCN

Tilfælde af nedsat knogletæthed og osteoporose er blevet rapporteret hos pædiatriske patienter med svær kronisk neutropeni, som modtog kronisk behandling med filgrastim.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Virkningerne efter overdosering af Grastofil er ikke klarlagt. Seponering af behandlingen med filgrastim resulterer normalt i et fald på 50 % i antallet af cirkulerende neutrofile granulocytter inden for 1 til 2 dage med tilbagevenden til normale niveauer i 1 til 7 dage.

5. FARMAKOLOGISKE OPLYSNINGER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunstimulerende midler, kolonistimulerende faktorer, ATC-kode: L03AA02.

Grastofil er et biosimilært lægemiddel. Yderligere oplysninger kan findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Farmakodynamisk virkning

Humant G-CSF er et glykoprotein, som regulerer dannelsen og frigivelsen af funktionelle neutrofile granulocytter fra knoglemarven. Grastofil, som indeholder r-metHuG-CSF (filgrastim) forårsager signifikante stigninger af neutrofiltallet i perifert blod inden for 24 timer med mindre stigninger af monocytaltallet. Hos nogle SCN-patienter kan filgrastim også inducere en mindre stigning af antallet af cirkulerende eosinofile og basofile granulocytter i forhold til baseline. Nogle af disse patienter kan allerede før behandlingen have eosinofili eller basofili. Forhøjelserne af neutrofiltallene er dosisafhængige ved de anbefalede doser. De neutrofile granulocytter, der dannes som respons på filgrastim, viser normal eller forstærket funktion, som påvist ved tests af kemotaktisk og fagocytotisk funktion. Efter seponering af filgrastimbehandlingen nedsættes det cirkulerende neutrofiltal med 50 % inden for 1 til 2 døgn, og normaliseres inden for 1 til 7 dage.

Anvendelsen af filgrastim hos patienter, som får cytotoxisk kemoterapi medfører signifikant reduktion af incidensen, sværhedsgraden og varigheden af neutropeni og febril neutropeni. Behandling med filgrastim reducerer signifikant varigheden af febril neutropeni, antibiotikabehandling og indlæggelse efter induktionskemoterapi for akut myeloid leukæmi eller myeloablativ terapi efterfulgt af knoglemarvstransplantation. Hyppigheden af feber og dokumenterede infektioner blev ikke reduceret uanset situation. Varigheden af feber blev ikke reduceret hos patienter, der gennemgik myeloablativ terapi efterfulgt af knoglemarvstransplantation.

Anvendelse af filgrastim, enten alene eller efter kemoterapi, mobiliserer hæmatopoietiske progenitorceller i perifert blod. Disse autologe PBPC'er kan høstes og infunderes efter højdosis cytotoxisk behandling, enten i stedet for eller som tillæg til knoglemarvstransplantationen. Infusion af PBPC'er fremmer den hæmatopoietiske restitution, idet perioden med risiko for hæmoragiske komplikationer og behovet for trombocyttransfusioner forkortes.

Modtagere af allogene PBPC'er, som er mobiliseret med filgrastim, oplevede signifikant hurtigere hæmatologisk restitution, som medførte et signifikant fald i tiden til ikke-understøttet trombocytrestitution sammenlignet med allogen knoglemarvstransplantation.

Et retrospektivt europæisk studie, der evaluerede anvendelsen af G-CSF efter allogen knoglemarvstransplantation hos patienter med akutte leukæmier, tydede på en øget risiko for GvHD, behandlingsrelateret mortalitet (BRM) og mortalitet efter administration af G-CSF.

I et separat, retrospektivt internationalt studie med patienter med akutte og kroniske myelogene leukæmier, blev der ikke observeret nogen virkning på risikoen for GvHD, BRM og mortalitet.

Der blev ikke påvist nogen virkning på risikoen for akut GvHD, kronisk GvHD eller tidlig behandlingsrelateret mortalitet i en metaanalyse af allogene transplantationsstudier, som omfattede resultaterne fra 9 prospektive randomiserede studier, 8 retrospektive studier og 1 case-kontrolleret studie.

Relativ risiko (95 % CI) for GvHD og BRM efter behandling med G-CSF efter knoglemarvstransplantation					
Publikation	Studieperiode	Antal	Akut grad II-IV GvHD	Kronisk GvHD	BRM
Metaanalyse (2003)	1986 - 2001 ^a	1.198	1,08 (0,87, 1,33)	1,02 (0,82, 1,26)	0,70 (0,38, 1,31)
Europæisk retrospektiv studie (2004)	1992 - 2002 ^b	1.789	1,33 (1,08, 1,64)	1,29 (1,02, 1,61)	1,73 (1,30, 2,32)
Internationalt retrospektiv studie (2006)	1995 - 2000 ^b	2.110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)

^a Analysen omfatter studier med knoglemarvstransplantationer i denne periode. I nogle studier blev der anvendt GM-CSF

^b Analyse omfatter patienter, der fik knoglemarvstransplantationer i denne periode.

Anvendelse af filgrastim til mobilisering af PBPC'er hos raske donorer før en allogene transplantation med PBPC.

Hos normale donorer muliggør en dosis på 10 mikrogram/kg/dag administreret subkutan i 4-5 på hinanden følgende dage en indsamling af $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ celler/kg af modtagerens kropsvægt hos de fleste donorer efter to leukafereser.

Anvendelsen af filgrastim til patienter, børn eller voksne med SCN (alvorlig medfødt, cyklisk og idiopatisk neutropeni) fremkalder en vedvarende øgning af det absolutte neutrofiltal i perifert blod og en reduktion i antallet af infektioner og relaterede hændelser.

Anvendelse af filgrastim til patienter med HIV-infektion opretholder et normalt neutrofiltal og muliggør planlagt dosering af antivirale og/eller andre myelosuppressive behandlinger. Der er ikke tegn på, at patienter med HIV-infektion, der behandles med filgrastim, udviser en øget HIV-replikation.

Som andre hæmatopoietiske vækstfaktorer har G-CSF vist stimulerende egenskaber på humane endotelceller *in vitro*.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter subkutan administration af anbefalede doser, forblev serumkoncentrationerne over 10 ng/ml i 8-16 timer.

Fordeling

Fordelingsvoluminet i blod er ca. 150 ml/kg.

Elimination

Det er påvist, at filgrastims clearance følger førsteordens farmakokinetik efter både subkutan og intravenøs administration. Eliminationshalveringstiden af filgrastim i serum er ca. 3,5 timer, med en clearancerate på ca. 0,6 ml/min/kg. Kontinuerlig infusion af filgrastim i en periode på op til 28 døgn til patienter, som restituerer efter autolog knoglemarvstransplantation, resulterede i intet tegn på akkumulation og sammenlignelige halveringstider.

Linearitet

Der er en positiv lineær korrelation mellem dosis og serumkoncentrationen af filgrastim, uanset om

det administreres intravenøst eller subkutant.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Filgrastim blev undersøgt i studier af toksiciteten efter gentagne doser af op til 1 års varighed, hvor der blev observeret ændringer, som kunne tilskrives de forventede farmakologiske virkninger, herunder stigninger i leukocytter, myeloid hyperplasi i knoglemarv, ekstramedullær granulopoiese og forstørret milt. Alle disse ændringer svandt efter seponering af behandlingen.

Virkningerne af filgrastim på den prænatale udvikling er undersøgt på rotter og kaniner. Intravenøs (80 µg/kg/dag) administration af filgrastim til kaniner under organogenese var maternelt toksisk, og der blev observeret øget spontan abort, tab efter implantation og reduceret gennemsnitlig levende kuldstørrelse og fostervægt.

Baseret på de rapporterede data for et andet filgrastim-præparat, der ligner Grastofil, blev der observeret sammenlignelige fund samt en stigning i fostermisdannelser ved 100 µg/kg/dag – en maternelt toksisk dosis, der svarede til en systemisk eksponering på cirka 50-90 gange de eksponeringer, der observeres hos patienter, som behandles med den kliniske dosis på 5 µg/kg/dag. NOAEL (no observed adverse effect level) for embryoføtal toksicitet i dette studie var 10 µg/kg/dag, hvilket svarede til en systemisk eksponering på cirka 3-5 gange de eksponeringer, der observeres hos patienter, som behandles med den kliniske dosis.

Hos drægtige rotter blev der ikke observeret nogen maternel eller føtal toksicitet i doser på op til 575 µg/kg/dag. Rotteunger, der fik filgrastim administreret i den perinatale periode og under laktation, udviste forsinkelse i eksternt differentiering og vækstsinkelse (≥ 20 µg/kg/dag) og let nedsat overlevelsesrate (100 µg/kg/dag).

Filgrastim havde ingen observeret virkning på han- eller hunrotters fertilitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Iseddikesyre
Natriumhydroxid
Sorbitol (E420)
Polysorbat 80
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Fortyndet filgrastim kan adsorberes til glas- og plastmaterialer, medmindre det er fortyndet i 50 mg/ml (5 %) glukose-infusionsvæske, opløsning (se pkt.6.6).

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt.6.6.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Det er påvist, at den fortyndede opløsning til infusion er kemisk og fysisk stabil i 24 timer ved 2 °C til 8 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks. Hvis infusionsopløsningen ikke anvendes med det samme, er opbevaringstiden og de øvrige forhold inden anvendelsen brugerens ansvar og må normalt ikke overstige 24 timer ved 2 °C til 8 °C, medmindre fortynding er foretaget under kontrollerede og godkendte, aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C). Må ikke nedfryses

Opbevar sprøjten i den ydre karton for at beskytte mod lys.

En utilsigtet enkelt eksponering over for frostgrader én gang påvirker ikke Grastofil's stabilitet. Hvis eksponeringen overstiger 24 timer, eller hvis opløsningen nedfryses mere end en gang, må Grastofil ikke anvendes.

Inden for opbevaringstiden og til ambulante formål kan patienterne tage Grastofil ud af køleskabet og opbevare det ved stuetemperatur (ikke over 25 °C) i en enkelt periode på op til 15 dage. Ved afslutningen af denne periode må Grastofil ikke sættes tilbage i køleskabet, men skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

For det fortyndede lægemiddels opbevaringsforhold, se pkt.6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Type I-glas fyldt injektionssprøjte med permanent isat kanyle af rustfrit stål i spidsen og med 1/40 trykte markeringer for graduering fra 0,1 ml til 1 ml på cylinderen. Kanylehætten på den fyldte injektionssprøjte indeholder tørt naturgummi (latex, se pkt.4.4). Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 0,5 ml opløsning.

Pakningsstørrelser: Kartoner indeholdende 1 eller 5 fyldte injektionssprøjter.

Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Hvis påkrævet kan Grastofil fortyndes i 5 % glucoseinjektions-/infusionsvæske, opløsning. Fortynding til en slutkoncentration på mindre end 0,2 ME (2 µg) pr. ml anbefales ikke.

Opløsningen skal inspiceres visuelt før brug. Kun klare opløsninger uden partikler må anvendes. Må ikke rystes.

Til patienter, som behandles med filgrastim, som er fortyndet til en koncentration under 1,5 ME (15 µg) pr. ml, skal der tilføjes humant serumalbumin til en slutkoncentration på 2 mg/ml. F.eks.: Ved en slutvolumen til injektion på 20 ml skal totaltdoser af filgrastim på under 30 ME (300 µg) gives med 0,2 ml 200 mg/ml (20 %) humant albuminopløsning tilsat.

Grastofil indeholder ingen konserveringsmidler. Med tanke på den mulige risiko for mikrobiel kontaminering er Grastofil fyldte injektionssprøjter kun beregnet til engangsbrug.

Ved fortynding med 5 % glucose er Grastofil kompatibelt med glas og flere plastikmaterialer, herunder pvc, polyolefin (en co-polymer af polypropylen og polyethylen) og polypropylen.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Apotex Europe B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Holland

Tlf: +31 (0)71 565 77 77
Fax: +31 (0)71 565 77 78

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/877/003
EU/1/13/877/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 18. oktober 2013
Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det (de) biologisk aktive stof(fer)

Intas Pharmaceuticals Limited
Plot no: 423 P/A
Sarkhej Bavla Highway
Moraiya; Taluka: Sanand,
Ahmedabad – 382213 Gujarat, Indien

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringsystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Grastofil 30 ME/0,5 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
filgrastim

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver sprøjte med 0,5 ml opløsning indeholder 30 MU (300 mikrogram) filgrastim
(600 mikrogram/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Iseddikesyre, natriumhydroxid, sorbitol (E420), polysorbat 80 og vand til injektionsvæske. Se
indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektions-/infusionsvæske, opløsning
1 fyldt injektionssprøjte med 0,5 ml
5 fyldte injektionssprøjter med 0,5 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen før brug.
Kun til engangsbrug.
Må ikke rystes.
Subkutan og intravenøs anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

En fortyndet opløsning af Grastofil, infusionsvæske, skal anvendes inden for 24 timer ved opbevaring
ved 2 °C til 8 °C.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.
Opbevar sprøjten i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Apotex Europe B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/877/001 1 fyldt injektionssprøjte
EU/1/13/877/002 5 fyldte injektionssprøjter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Grastofil 30 ME/0,5 ml

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Grastofil 30 ME/0,5 ml injektions-/ infusionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
filgrastim
s.c./i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,5 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Grastofil 48 ME/0,5 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
filgrastim

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver sprøjte med 0,5 ml opløsning indeholder 48 MU (480 mikrogram) filgrastim
(960 mikrogram/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Iseddikesyre, natriumhydroxid, sorbitol (E420), polysorbat 80 og vand til injektionsvæske. Se
indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektions-/infusionsvæske, opløsning
1 fyldt injektionssprøjte med 0,5 ml
5 fyldte injektionssprøjter med 0,5 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen før brug.
Kun til engangsbrug.
Må ikke rystes.
Subkutan og intravenøs anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

Opbevar sprøjten i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Apotex Europe B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/877/003 1 fyldt injektionssprøjte
EU/1/13/877/004 5 fyldte injektionssprøjter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Grastofil 48 ME/0,5 ml

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Grastofil 48 ME/0,5 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
filgrastim
s.c./i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,5 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Grastofil 30 ME/0,5 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning i en fyldt injektionssprøjte filgrastim

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Grastofil
3. Sådan skal du bruge Grastofil
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Grastofil indeholder det aktive stof filgrastim. Grastofil er en vækstfaktor for hvide blodlegemer (granylucytokoloni-stimulerende faktor) og tilhører en gruppe lægemidler betegnet cytokiner. Vækstfaktorer er proteiner, der produceres naturligt i kroppen, men de kan også fremstilles ved hjælp af bioteknologi til brug som lægemiddel. Grastofil virker ved at anspore knoglemarven til at producere flere hvide blodlegemer. Et nedsat antal af hvide blodlegemer (neutropeni) kan forekomme af flere grunde og svækker kroppens evne til at bekæmpe infektion. Filgrastim stimulerer knoglemarven (det væv, som producerer nye blodlegemer) til at producere flere hvide blodlegemer, der bekæmper infektioner.

Hvad Grastofil bruges til

Lægen har ordineret Grastofil, som anvendes til at behandle neutropeni, en tilstand, hvor kroppen ikke danner nok neutrofiler (en type hvide blodlegemer). Neutropeni kan være en langvarig tilstand, hvor kroppen ikke danner nok neutrofiler, eller det kan forårsages af lægemidler, der anvendes til at behandle kræft. I nogle tilfælde kan kroppen danne nok neutrofiler, men som en del af din kræftbehandling vil lægen gerne øge antallet af visse blodlegemer (CD34-celler) og høste dem. Cellerne høstes med en procedure, der kaldes aferese. Du får de høstede celler tilbage, efter du har fået meget høje doser i din kræftbehandling, så dine blodtal hurtigere kan vende tilbage til normalen. Din læge vil fortælle dig, hvorfor du bliver behandlet med Grastofil.

Grastofil kan anvendes:

- til at øge antallet af hvide blodlegemer efter behandling med kemoterapi for at hjælpe med at forebygge infektioner
- til at øge antallet af hvide blodlegemer efter en knoglemarvstransplantation for at hjælpe med at forebygge infektioner
- til at øge antallet af hvide blodlegemer, hvis du lider af svær kronisk neutropeni til at hjælpe med at forebygge infektioner
- til patienter med fremskreden HIV-infektion, hvilket hjælper med at nedsætte risikoen for infektioner.
- inden højdosis kemoterapi for at få knoglemarven til at producere flere stamceller, som kan

høstes og gives tilbage til dig efter behandlingen. Disse kan tages fra dig eller fra en donor. Stamcellerne vil så nå tilbage i knoglemarven og producere blodlegemer.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Grastofil

Brug ikke Grastofil

- hvis du er allergisk over for filgrastim eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (anført i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du bruger Grastofil.

Inden behandling påbegyndes, skal du fortælle det til lægen, **hvis du har:**

- osteoporose (knoglesygdom)
- seglcelleanæmi, da filgrastim kan fremkalde seglcellekrise.

Fortæl det straks til din læge i løbet af behandlingen med Grastofil, hvis du:

- har pludselige tegn på allergi, såsom udslæt, kløe eller nældefeber på huden, hævelse i ansigt, på læberne, tungen eller i andre dele af kroppen, åndenød, hvæsende eller besværet vejrtrækning, da disse kan være tegn på en alvorlig allergisk reaktion (overfølsomhed).
- får oppustet ansigt eller hævede ankler, blod i urinen eller brunfarvet urin, eller du lader vandet mindre end normalt (glomerulonefritis).
- får smerter i øvre venstre side af maven, smerter under ribbenene i den venstre side eller smerter i din venstre skulder (dette kan være symptomer på en forstørret milt (splenomegali) eller muligvis sprængt milt (miltruatur)).
- bemærker usædvanlige blødninger eller blå mærker (dette kan være symptomer på et nedsat antal blodplader (trombocytopeni), hvor blodets størkningsevne er nedsat).

Der er indberettet sjældne tilfælde af betændelse i aorta (den store pulsåre, der transporterer blod fra hjertet ud i kroppen) hos kræftpatienter og raske donorer. Symptomerne kan omfatte feber, mavesmerter, utilpashed, rygsmerter og øgede betændelsesmarkører. Fortæl det til lægen, hvis du oplever disse symptomer.

Manglende respons på filgrastim

Hvis du oplever et manglende respons på eller ikke kan opretholde et respons på behandlingen med filgrastim, vil lægen undersøge årsagen hertil, herunder om du har udviklet antistoffer, som neutraliserer filgrastims aktivitet.

Din læge kan ønske at overvåge dig nøje, se punkt 4 i indlægssedlen.

Hvis du har svær, kronisk neutropeni, kan du have en risiko for at udvikle blodkræft (leukæmi, myelodysplastisk syndrom (MDS)). Du kan kontakte lægen vedrørende din risiko for at udvikle blodkræft, og hvilke undersøgelser der bør udføres. Hvis du udvikler, eller det er sandsynligt, at du kan udvikle blodkræft, bør du ikke bruge Grastofil, medmindre det er efter lægens anvisning.

Hvis du er stamcelledonor, skal du være mellem 16 og 60 år.

Vær ekstra forsigtig med andre lægemidler, der stimulerer hvide blodlegemer

Grastofil tilhører en gruppe lægemidler, der stimulerer produktionen af hvide blodlegemer. Dit sundhedspersonale bør altid registrere det nøjagtige lægemiddel, du anvender.

Brug af anden medicin sammen med Grastofil

Du bør ikke få Grastofil i 24 timer før og 24 timer efter kemoterapi.

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for

nylig.

Graviditet, amning og fertilitet

Grastofil er ikke blevet undersøgt hos gravide eller ammende kvinder. Det er vigtigt at fortælle lægen, hvis du:

- er gravid eller ammer,
- har mistanke om, at du er gravid, eller
- planlægger at blive gravid.

Hvis du bliver gravid i løbet af behandlingen med Grastofil, skal du fortælle det til lægen.

Medmindre lægen fortæller dig andet, skal du holde op med at amme, hvis du bruger Grastofil.

Trafik-og arbejdssikkerhed

Grastofil kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner i mindre grad. Dette lægemiddel kan forårsage svimmelhed. De tilrådes at vente og se, hvordan du har det, efter at have fået Grastofil og inden du fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

Grastofil indeholder sorbitol

Grastofil indeholder 50 mg sorbitol i hver ml.

Sorbitol er en kilde til fructose. Hvis du (eller dit barn) har arvelig fructoseintolerans (HFI), en sjælden genetisk lidelse, må du (eller dit barn) ikke få dette lægemiddel. Patienter med HFI kan ikke nedbryde fructose, hvilket kan medføre alvorlige bivirkninger.

Inden du får dette lægemiddel, skal du fortælle din læge, hvis du (eller dit barn) har HFI, eller hvis dit barn ikke længere må få sød mad eller drikke, fordi de føler sig syge, kaster op eller får ubehagelige bivirkninger som oppustethed, mavekramper eller diarré.

Grastofil indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

Grastofil fyldt injektionssprøjte indeholder tør naturgummi

Kanylehætten på den fyldte injektionssprøjte indeholder tør naturgummi (et latexderivat), som kan forårsage allergiske reaktioner.

3. Sådan skal du bruge Grastofil

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet.

Den sædvanlige dosis varierer afhængigt af din sygdom og vægt. Din læge vil fortælle dig, hvor meget Grastofil, du skal tage.

Dosis

Grastofil og neutropeni (lavt antal af en type hvide blodlegemer) i forbindelse med kemoterapi

Den sædvanlige dosis er 0,5 million enheder (5 mikrogram) pr. kilo kropsvægt om dagen. Hvis du for eksempel vejer 60 kg, er din daglige dosis 30 millioner enheder (300 mikrogram). Din behandling med Grastofil vil normalt vare i ca. 14 dage. Ved nogle typer sygdomme kan længere behandling af omkring en måneds varighed dog være påkrævet.

Grastofil og knoglemarvstransplantation

Den sædvanlige startdosis er 1 million enheder (10 mikrogram) pr. kilo kropsvægt hver dag givet som

en infusion. Hvis du for eksempel vejer 60 kg, vil din daglige dosis være 60 millioner enheder (600 mikrogram). Du vil normalt modtage din første dosis Grastofil mindst 24 timer efter din kemoterapi og mindst 24 timer efter modtagelse af din knoglemarvstransplantation. Din læge kan derefter teste dit blod for at se, hvor godt behandlingen virker, og hvor længe den skal fortsætte.

Grastofil og svær kronisk neutropeni (lavt antal af en type hvide blodlegemer)

Den sædvanlige startdosis er mellem 0,5 million enheder (5 mikrogram) og 1,2 millioner enheder (12 mikrogram) pr. kilo kropsvægt pr. dag i en enkelt eller en delt dosis. Din læge kan derefter teste dit blod for at se, hvor godt behandlingen med Grastofil fungerer, og for at finde den dosis, der er bedst for dig. Langvarig behandling med Grastofil er nødvendig for en reduktion af neutropeni.

Grastofil og neutropeni (lavt antal af en type hvide blodlegemer) hos patienter med HIV-infektion

Den sædvanlige startdosis er mellem 0,1 million enheder (1 mikrogram) og 0,4 millioner enheder (4 mikrogram) pr. kilo kropsvægt pr. dag. Din læge kan tage blodprøver med jævne mellemrum for at se, hvor godt Grastofil behandlingen virker. Når antallet af hvide blodlegemer i blodet er vendt tilbage til det normale, kan det være muligt at nedsætte hyppigheden af dosis til mindre end en gang om dagen. Langvarig behandling med Grastofil kan være nødvendig for at opretholde et normalt antal hvide blodlegemer i blodet.

Grastofil og perifer blod stamcelletransplantation (stamceller opsamlet fra blodet til brug ved knoglemarvstransplantation)

Hvis du donerer stamceller til dig selv, er den sædvanlige dosis er 0,5 million enheder (5 mikrogram) til 1 million enheder (10 mikrogram) pr. kilo kropsvægt pr. dag. Grastofil behandlingen vil fortsætte i op til 2 uger. Din læge vil tage blodprøver for at afgøre det bedste tidspunkt til at indsamle stamceller. Hvis du er stamcelle donor for en anden person, er den sædvanlige dosis 1 million enheder (10 mikrogram) pr. kilo kropsvægt pr. dag. Grastofil behandlingen vil fortsætte i 4 til 5 dage. Din læge vil tage regelmæssige blodprøver for at afgøre det bedste tidspunkt til at indsamle stamceller.

Sådan gives Grastofil

Grastofil gives normalt som en daglig injektion i vævet lige under huden (en såkaldt subkutan injektion). Det kan også gives som en daglig langsom injektion i venen (en såkaldt intravenøs infusion).

Hvis du får dette lægemiddel som subkutan injektion, kan lægen foreslå, at du lærer at tage injektionerne selv. Din læge eller sygeplejerske vil give dig instruktioner om, hvordan du gør dette (se nedenfor om vejledning til injektion af Grastofil). Forsøg ikke at tage injektionerne selv uden denne træning. Noget af den information du har brug for er angivet i slutningen af denne indlægsseddel, men korrekt behandling af din sygdom kræver et tæt og konstant samarbejde med din læge.

Så længe skal du tage Grastofil

Du skal tage Grastofil, indtil antallet af hvide blodlegemer er normalt. Der vil blive taget regelmæssige blodprøver for at overvåge antallet af hvide blodlegemer i kroppen. Din læge vil fortælle dig, hvor længe du skal tage Grastofil.

Brug til børn og unge

Grastofil anvendes til at behandle børn og unge, der får kemoterapi og lider af et svært nedsat antal hvide blodlegemer (neutropeni). Doseringen for børn og unge, der får kemoterapi, er den samme som for voksne.

Vejledning til injektion af Grastofil

Dette punkt indeholder oplysninger om, hvordan du giver dig selv en injektion med Grastofil.

Vigtigt: Forsøg ikke at give dig selv en injektion, medmindre du har modtaget undervisning fra din læge eller sygeplejerske.

Grastofil injiceres i vævet lige under huden. Dette kaldes en subkutan injektion.

Udstyr, du har brug for

For at give dig selv en subkutan injektion skal du bruge:

- en ny fyldt injektionssprøjte med Grastofil og
- afspritningsservietter eller lignende

Hvad skal jeg gøre, før jeg giver mig selv en subkutan injektion med Grastofil?

1. Tag injektionssprøjten ud af køleskabet. Lad injektionssprøjten ligge ved stuetemperatur (15 °C til 25 °C) i cirka 30 minutter eller hold den fyldte injektionssprøjte forsigtigt i hånden et par minutter. Dette vil gøre injektionen mere behagelig. Varm ikke Grastofil på nogen anden måde (opvarm for eksempel ikke injektionssprøjten i mikrobølgeovn eller i varmt vand)
2. Ryst ikke den fyldte injektionssprøjte
3. Fjern ikke hættten på kanylen, før du er klar til at injicere
4. Vask dine hænder grundigt
5. Find en behagelig, godt oplyst, ren overflade og læg alt det udstyr, du har brug for inden for rækkevidde

Hvordan forbereder jeg min Grastofil indsprøjtning?

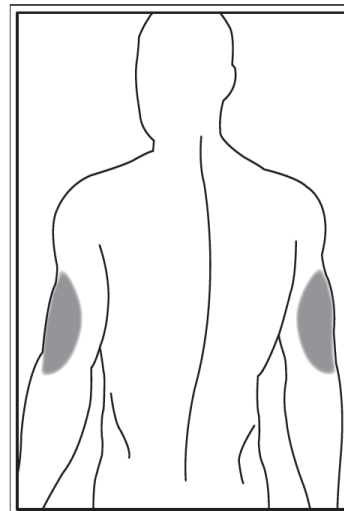
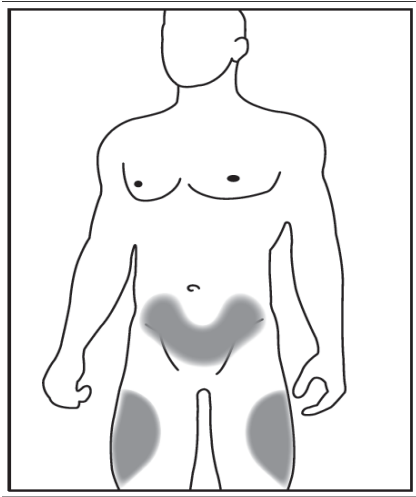
Før du injicerer Grastofil skal du gøre følgende:

1. For at undgå at bøje kanylen, træk forsigtigt hættten af kanylen uden at vride.
2. Rør ikke ved kanylen eller skub ikke til stemplet.
3. Du kan se en lille luftboble i den fyldte injektionssprøjte. Du behøver ikke at fjerne luftboblen inden injektionen. Injektion af opløsningen med luftboblen er uskadelig.
4. Sprøjtecylinderen med Grastofil er forsynet med en skala. Hold sprøjten med kanylen pegende opad. Tryk stemplet langsomt op til det tal (antal ml) på skalaen, der svarer til den dosis Grastofil, som din læge har ordineret.
5. Du kan nu bruge den fyldte injektionssprøjte.

Hvor skal jeg foretage indsprøjtningen?

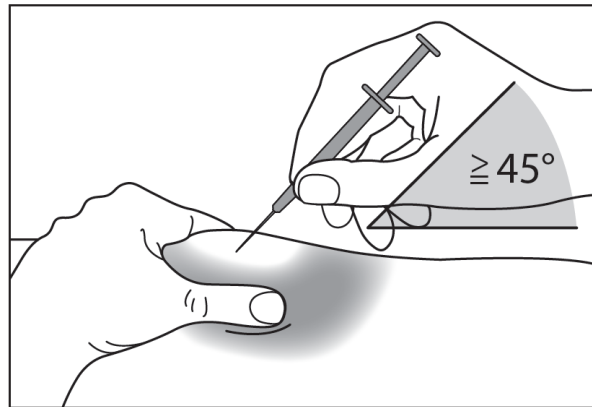
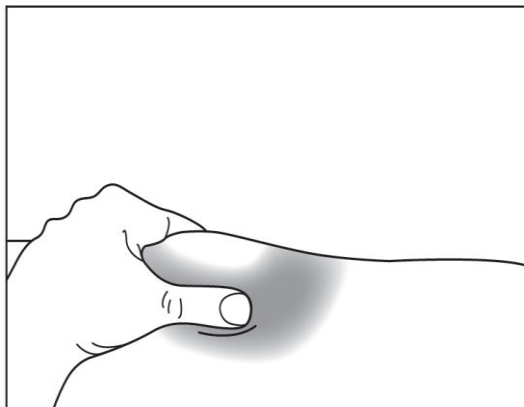
De bedste steder at injicere er de øverste steder på forsiden af lårene og maven. Hvis en anden person foretager injektionen, kan vedkommende injicere på bagsiden af dine arme.

Du kan ændre injektionsstedet, hvis du bemærker at området er rødt eller ømt.



Hvordan kan jeg foretage injektionen?

1. Desinficer huden med en spritserviet, og tag fat (uden at klemme) i huden mellem tommel- og pegefinger.
2. Stik kanylen helt ind i huden, som vist af lægen eller sygeplejersken.
3. Træk stemplet en anelse tilbage for at kontrollere, at et blodkar ikke er punkteret. Hvis du ser blod i sprøjten, træk nålen ud og stik den ind et andet sted.
4. Tryk på stemplet med et langsomt, konstant tryk, mens du hele tiden holder din hud klemt sammen, indtil injektionssprøjten er tom.
5. Fjern kanylen og slip huden. Sæt ikke beskyttelseshætten tilbage på brugte kanyler, da du ved et uheld kan komme til at stikke dig selv.
6. Hvis du bemærker en plet blod, kan du forsigtigt duppe den væk med en tot vat eller serviet. Gnid ikke på injektionsstedet. Hvis det er nødvendigt, kan du dække injektionsstedet med et plaster.
7. Brug kun en injektionssprøjte til en indsprøjtning. Brug ikke det Grastofil der eventuelt måtte være tilbage i sprøjten.



Husk: hvis du har nogen problemer, skal du spørge din læge eller sygeplejerske om hjælp og råd.

Hvis du har brugt for meget Grastofil

Hvis du har brugt mere Grastofil end du bør, skal du kontakte din læge eller apotekspersonalet så hurtigt som muligt.

Hvis du har glemt at bruge Grastofil

Hvis du har sprunget en injektion over, skal du kontakte lægen hurtigst muligt.

Du må ikke tage en dobbelt dosis for at kompensere for en glemt injektion. Kontakt din læge for at diskutere hvonår du skal injicere den næste dosis.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl straks din læge under behandlingen, hvis:

- du får en allergisk reaktion, herunder føler dig svækket, blodtryksfald, vejrtrækningsbesvær, hævelse af ansigt (anafylaksi), hududslæt, kløende udslæt (urticaria), hævelse i ansigt, læber, mund, tunge eller hals (angioødem) og stakåndethed (dyspnø).
- du får hoste, feber og stakåndethed (dyspnø), da dette kan være tegn på lungesvigt (Acute Respiratory Distress Syndrome ARDS).
- du får nyreskade (glomerulonefritis). Der er blevet observeret nyreskader hos patienter, som fik filgrastim. Ring straks til lægen, hvis dit ansigt bliver oppustet eller dine ankler hæver, du får blod i urinen eller din urin bliver brunfarvet og du lægger mærke til, at du ikke lader vandet så tit.
- du har en eller flere af følgende bivirkninger: Hævelse eller oppustethed, som kan være forbundet med mindre hyppig vandladning, åndedrætsbesvær, oppustet mave og følelse af opfyldning samt en generel følelse af træthed. Disse symptomer udvikler sig almindeligvis hurtigt. Dette kan være symptomer på en tilstand, som kaldes ”kapillær lækagesyndrom”, og som får blod til at lække fra de små blodkar ud i kroppen og kræver omgående lægehjælp.
- du har en kombination af nogle af de følgende symptomer:
 - feber eller kulderystelser, fryser meget, høj puls, forvirring eller desorientering, åndenød, ekstreme smerter eller utilpashed og klam eller svedende hud.Det kan være symptomer på en tilstand, der kaldes ”sepsis” (kaldes også ”blodforgiftning”), en svær infektion med en betændelsesreaktion i hele kroppen, som kan være livstruende og hvor akut lægehjælp er nødvendig.
- du får smerter i den øvre venstre side af maven, smerter under ribbenene i den venstre side eller smerter i skulderen, da der kan være problemer med milten (forstørret milt (splenomegali) eller sprængt milt (miltraktur)).
- du behandles for svær kronisk neutropeni, og du har blod i urinen (hæmaturi). Din læge vil regelmæssigt undersøge din urin, hvis du får denne bivirkning, eller hvis der findes protein i din urin (proteinuri).

En almindelig bivirkning under brug af Grastofil er smerter i dine muskler eller knogler (muskuloskeletale smerter), som kan afhjælpes ved at tage smertestillende lægemidler (analgetika). Hos patienter, der gennemgår en stamcelle- eller knoglemarvstransplantation, kan der opstå graft versus host-sygdom (GvHD) – dette er donorcellernes reaktion mod patienten, der får transplantationen. Tegn og symptomer omfatter udslæt i håndflader eller fodsåler samt sår i munden, maven, leveren, på huden eller i dine øjne, lunger, skede og led.

Et forhøjet antal hvide blodlegemer og et nedsat antal blodplader, der sænker blodets størkningsevne (trombocytopeni) kan observeres hos normale stamcelledonorere. Din læge vil overvåge dette.

Meget almindelige bivirkninger (kan ramme flere end 1 ud af 10 personer):

- et nedsat antal blodplader, hvilket sænker blodets størkningsevne (trombocytopeni)
- lavt antal røde blodlegemer (anæmi)
- hovedpine
- diarré
- opkastning
- kvalme
- usædvanligt hårtab eller -udtynding (alopeci)
- træthed
- ømhed og hævelse af slimhinden i fordøjelseskanalen, som går fra munden til anus (mucositis)
- feber (pyreksi)

Almindelige bivirkninger (kan ramme op til 1 ud af 10 persone):

- betændelse i lungerne (bronkitis)
- infektion i de øvre luftveje
- urinvejsinfektion
- nedsat appetit
- søvnbesvær (insomni)
- svimmelhed
- nedsat følsomhed, især i huden (hypoæstesi)
- prikkende eller følelseløse hænder eller fødder (paræstesi)
- lavt blodtryk (hypotension)
- højt blodtryk (hypertension)
- hoste
- ophostning af blod (hæmoptyse)
- smerter i munden og halsen (orofaryngeale smerter)
- næseblod (epistaxis)
- forstoppelse
- orale smerter
- forstørret lever (hepatomegali)
- udslæt
- hudrødme (erytem)
- muskelspasmer
- smerter under vandladning (dysuri)
- brystsmerter
- smerter
- generel svaghed (asteni)
- generel utilpashed
- hævede hænder og fødder (perifert ødem)
- forhøjelse af visse enzymer i blodet
- ændringer i blodsammensætning
- transfusionsreaktion

Ikke almindelige bivirkninger (kan ramme op til 1 ud af 100 personer)

- forhøjet antal hvide blodlegemer (leukocytosis)
- allergiske reaktioner (overfølsomhed)
- afstødning af transplanteret knoglemarv (*graft versus host*-sygdom)
- høje niveauer af urinsyre i blodet, hvilket kan forårsage podagra (hyperurikæmi) (forhøjet urinsyre i blodet)
- leverskade forårsaget af blokering af de små vener i leveren (veno-okklusiv sygdom)
- lungerne virker ikke som de skal, og forårsager åndenød (åndedrætssvigt)
- hævelse af og/eller væske i lungerne (lungeødem)
- betændelse i lungerne (interstitiel lungesygdom)
- unormale røntgenundersøgelser af lungerne (lungeinfiltration)

- blødning fra lungen (lungeblødning)
- manglende optagelse af ilt i lungerne (hypoxi)
- ujævnt hududslæt (makulopapuløst udslæt)
- sygdom, som gør knoglerne mindre kompakte og gør dem svagere, mere skrøbelige og mere tilbøjelige til at brække (osteoporose)
- reaktion på injektionsstedet

Sjældne bivirkninger (kan ramme op til 1 ud af 1.000 personer):

- svære smerter i knoglerne, brystet, tarmen eller leddene (seglcelleanæmi med krise)
- pludselig livstruende allergisk reaktion (anafylaktisk reaktion)
- smerter og hævelse af led, som kan minde om podagra (pseudogigt)
- en ændring af, hvordan din krop regulerer væskeerne i din krop, hvilket kan føre til hævelser (forstyrrelser af væskebalancen)
- betændelse i hudens blodkar (kutan vaskulitis)
- blommefarvede, hævede, smertefulde sår på arme og ben, og til tider i ansigt og hals med feber (Sweets syndrom)
- forværring af leddegigt (reumatoid arthritis)
- usædvanlige ændringer af urinen
- nedsat knogletæthed
- Betændelse i aorta (den store pulsåre, der transporterer blod fra hjertet ud i kroppen), se pkt. 2.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejerske. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar Grastofil utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på yderkartonen og på den fyldte injektionssprøjte efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C) Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Inden for opbevaringstiden (se den påtrykte udløbsdato) kan Grastofil tages ud af køleskabet og opbevares ved stuetemperatur (ikke over 25 °C) i en enkelt periode på op til 15 dage. Når Grastofil har været opbevaret ved stuetemperatur, må det ikke sættes tilbage i køleskabet. Ingen injektionssprøjter med Grastofil, der har været ude af køleskabet i mere end 15 dage må anvendes, men skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Brug ikke Grastofil, hvis du bemærker, at opløsningen er uklar eller der er misfarvning eller den indeholder partikler.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Grastofil indeholder

- Aktivt stof: filgrastim. Hver ml opløsning indeholder 60 millioner enheder (ME) (svarende til 600 mikrogram [µg]) filgrastim. Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 30 ME (300 µg) filgrastim i 0,5 ml opløsning.
- Øvrige indholdsstoffer: Iseddikesyre, natriumhydroxid, sorbitol (E420), polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker. Se punkt 2 ”Det skal du vide, før du begynder at bruge Grastofil”.

Udseende og pakningsstørrelser

Grastofil er en klar, farveløs opløsning til injektion eller infusion. Det leveres i en fyldt injektionssprøjte med en påsat kanyle. Sprøjten har 1/40 trykte markeringer fra 0,1 ml til 1 ml på cylinderen. Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 0,5 ml opløsning.

Grastofil findes i pakninger, der indeholder 1 og 5 fyldte injektionssprøjter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Apotex Europe B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Holland
Tlf: +31 (0)71 565 77 77
Fax: +31 (0)71 565 77 78

Producent

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Eurogenerics SA/NV
Tél/Tel: +32/2.479.78.78

България

STADA Arzneimittel AG
Тел.: +49/6101.603.0

Česká republika

STADA Pharma CZ s.r.o.
Tel: +420/257-888.111

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45/44859999

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel. +49/6101.603.0

Lietuva

STADA Arzneimittel AG
Tel +49/6101.603.0

Luxembourg/Luxemburg

Eurogenerics SA/NV
Tél/Tel: +32/2.479.78.78

Magyarország

STADA Arzneimittel AG
Tel.: +49/6101.603.0

Malta

PharmaMt Ltd.
Telephone +356/21337008

Nederland

Centrafarm BV
Tel: +31/7650.81.000

Eesti

STADA Arzneimittel AG
Tel:+49/6101.603.0

Ελλάδα

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

España

Laboratorio STADA S.L.
Tel: +34/93-473.88.89

France

EG LABO-Laboratoires Eurogenerics SAS
Tél:+33/1-46.94.86.86

Hrvatska

STADA d.o.o
Tel: +385/1.3764.111

Ireland

CLONMEL Healthcare Ltd.
Tel:+ 353/52.61.77.777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími:+49/6101.603.0

Italia

CRINOS S.p.A.
Tel: +39/02-89.421721

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ:+49/6101.603.0

Norge

STADA Arzneimittel AG
Tlf:+49/6101.603.0

Österreich

STADA Arzneimittel Gesellschaft m.b.H.
Tel:+43/1-367.85.85.0

Polska

STADA Poland Sp.z.oo.
Tel: +48/22 -737.79.20

Portugal

Apotex Europe B.V.
Tel:(31) 71. 565.77. 77

România

STADA Arzneimittel AG
Tel:+49/6101.603.0

Slovenija

STADA d.o.o.
Tel:+ 386/1-589.67.10

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia s.r.o.
Tel: +421/2-5262.1933

Suomi

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358/207.416.888

Sverige

STADA Nordic ApS
Tel:+45/44.85.99.99

Denne indlægsseddel blev senest ændret: MM/ÅÅÅÅ

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.emea.europa.eu>.

Følgende oplysninger er tiltænkt læger og sundhedspersonale:

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler, skal navnet og batchnummeret for the administrerede præparat tydeligt registreres.

Om nødvendigt kan Grastofil fortyndes i en 5 % glucoseopløsning. Fortynding til en slutkoncentration mindre end 0,2 mill (2 mikrogram) pr. ml anbefales ikke på noget tidspunkt.

Opløsningen skal inspiceres visuelt før brug. Kun klare opløsninger uden partikler bør anvendes.

For patienter behandlet med filgrastim fortyndet til en koncentration under 1,5 mill (15 mikrogram) pr. ml, bør der tilføres humant serumalbumin (HSA) til en slutkoncentration på 2 mg/ml. Eksempel: I en afsluttende injektion på 20 ml bør totaldoser af filgrastim på mindre end 30 mill (300 mikrogram) gives med 0,2 ml 200 mg/ml (20 %) human serumalbuminopløsning. Ved fortynding i 5 % glucose, er Grastofil forligeligt med glas og en række plasttyper, herunder PVC, polyolefin (en co-polymer af polypropylen og polyethylen) og polypropylen.

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Grastofil 48 ME/0,5 ml injektions-/ infusionsvæske, opløsning i en fyldt injektionssprøjte filgrastim

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Grastofil
3. Sådan skal du bruge Grastofil
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Grastofil indeholder det aktive stof filgrastim. Grastofil er en vækstfaktor for hvide blodlegemer (granylocyt-koloni-stimulerende faktor) og tilhører en gruppe lægemidler betegnet cytokiner. Vækstfaktorer er proteiner, der produceres naturligt i kroppen, men de kan også fremstilles ved hjælp af bioteknologi til brug som lægemiddel. Grastofil virker ved at anspore knoglemarven til at producere flere hvide blodlegemer. Et nedsat antal af hvide blodlegemer (neutropeni) kan forekomme af flere grunde og svækker kroppens evne til at bekæmpe infektion. Filgrastim stimulerer knoglemarven (det væv, som producerer nye blodlegemer) til at producere flere hvide blodlegemer, der bekæmper infektioner.

Hvad Grastofil bruges til

Lægen har ordineret Grastofil, som anvendes til at behandle neutropeni, en tilstand, hvor kroppen ikke danner nok neutrofiler (en type hvide blodlegemer). Neutropeni kan være en langvarig tilstand, hvor kroppen ikke danner nok neutrofiler, eller det kan forårsages af lægemidler, der anvendes til at behandle kræft. I nogle tilfælde kan kroppen danne nok neutrofiler, men som en del af din kræftbehandling vil lægen gerne øge antallet af visse blodlegemer (CD34-celler) og høste dem. Cellerne høstes med en procedure, der kaldes aferese. Du får de høstede celler tilbage, efter du har fået meget høje doser i din kræftbehandling, så dine blodtal hurtigere kan vende tilbage til normalen. Din læge vil fortælle dig, hvorfor du bliver behandlet med Grastofil.

Grastofil kan anvendes:

- til at øge antallet af hvide blodlegemer efter behandling med kemoterapi for at hjælpe med at forebygge infektioner
- til at øge antallet af hvide blodlegemer efter en knoglemarvstransplantation for at hjælpe med at forebygge infektioner
- til at øge antallet af hvide blodlegemer, hvis du lider af svær kronisk neutropeni til at hjælpe med at forebygge infektioner
- til patienter med fremskreden HIV-infektion, hvilket hjælper med at nedsætte risikoen for infektioner.

- inden højdosis kemoterapi for at få knoglemarven til at producere flere stamceller, som kan høstes og gives tilbage til dig efter behandlingen. Disse kan tages fra dig eller fra en donor. Stamcellerne vil så nå tilbage i knoglemarven og producere blodlegemer.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Grastofil

Brug ikke Grastofil

- hvis du er allergisk over for filgrastim eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (anført i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du bruger Grastofil.

Inden behandling påbegyndes, skal du fortælle det til lægen, **hvis du har:**

- osteoporose (knoglesygdom)
- seglcelleanæmi, da filgrastim kan fremkalde seglcellekrise.

Fortæl det straks til din læge i løbet af behandlingen med Grastofil, hvis du:

- har pludselige tegn på allergi, såsom udslæt, kløe eller nældefeber på huden, hævelse i ansigt, på læberne, tungen eller i andre dele af kroppen, åndenød, hvæsende eller besværet vejrtrækning, da disse kan være tegn på en alvorlig allergisk reaktion (overfølsomhed).
- får oppustet ansigt eller hævede ankler, blod i urinen eller brunfarvet urin, eller du lader vandet mindre end normalt (glomerulonefritis).
- får smerter i øvre venstre side af maven, smerter under ribbenene i den venstre side eller smerter i din venstre skulder (dette kan være symptomer på en forstørret milt (splenomegali) eller muligvis sprængt milt (miltruatur)).
- bemærker usædvanlige blødninger eller blå mærker (dette kan være symptomer på et nedsat antal blodplader (trombocytopeni), hvor blodets størkningsevne er nedsat).

Der er indberettet sjældne tilfælde af betændelse i aorta (den store pulsåre, der transporterer blod fra hjertet ud i kroppen) hos kræftpatienter og raske donorer. Symptomerne kan omfatte feber, mavesmerter, utilpashed, rygsmerter og øgede betændelsesmarkører. Fortæl det til lægen, hvis du oplever disse symptomer.

Manglende respons på filgrastim

Hvis du oplever et manglende respons på eller ikke kan opretholde et respons på behandlingen med filgrastim, vil lægen undersøge årsagen hertil, herunder om du har udviklet antistoffer, som neutraliserer filgrastims aktivitet.

Din læge kan ønske at overvåge dig nøje, se punkt 4 i indlægssedlen.

Hvis du har svær, kronisk neutropeni, kan du have en risiko for at udvikle blodkræft (leukæmi, myelodysplastisk syndrom (MDS)). Du kan kontakte lægen vedrørende din risiko for at udvikle blodkræft, og hvilke undersøgelser, der bør udføres. Hvis du udvikler, eller det er sandsynligt, at du kan udvikle blodkræft, bør du ikke bruge Grastofil, medmindre det er efter lægens anvisning.

Hvis du er stamcelledonor, skal du være mellem 16 og 60 år.

Vær ekstra forsigtig med andre lægemidler, der stimulerer hvide blodlegemer

Grastofil tilhører en gruppe lægemidler, der stimulerer produktionen af hvide blodlegemer. Dit sundhedspersonale bør altid registrere det nøjagtige lægemiddel, du anvender.

Brug af anden medicin sammen med Grastofil

Du bør ikke få Grastofil i 24 timer før og 24 timer efter kemoterapi.

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Graviditet, amning og fertilitet

Grastofil er ikke blevet undersøgt hos gravide eller ammende kvinder. Det er vigtigt at fortælle lægen, hvis du:

- er gravid eller ammer,
- har mistanke om, at du er gravid, eller
- planlægger at blive gravid.

Hvis du bliver gravid i løbet af behandlingen med Grastofil, skal du fortælle det til lægen.

Medmindre lægen fortæller dig andet, skal du holde op med at amme, hvis du bruger Grastofil.

Trafik-og arbejdssikkerhed

Grastofil kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner i mindre grad. Dette lægemiddel kan forårsage svimmelhed. De tilrådes at vente og se, hvordan du har det, efter at have fået Grastofil og inden du fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

Grastofil indeholder sorbitol

Grastofil indeholder 50 mg sorbitol i hver ml.

Sorbitol er en kilde til fructose. Hvis du (eller dit barn) har arvelig fructoseintolerans (HFI), en sjælden genetisk lidelse, må du (eller dit barn) ikke få dette lægemiddel. Patienter med HFI kan ikke nedbryde fructose, hvilket kan medføre alvorlige bivirkninger.

Inden du får dette lægemiddel, skal du fortælle din læge, hvis du (eller dit barn) har HFI, eller hvis dit barn ikke længere må få sød mad eller drikke, fordi de føler sig syge, kaster op eller får ubehagelige bivirkninger som oppustethed, mavekrampe eller diarré.

Grastofil indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

Grastofil fyldt injektionssprøjte indeholder tør naturgummi

Kanylehætten på den fyldte injektionssprøjte indeholder tør naturgummi (et latexderivat), som kan forårsage allergiske reaktioner.

3. Sådan skal du bruge Grastofil

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet.

Den sædvanlige dosis varierer afhængigt af din sygdom og vægt. Din læge vil fortælle dig, hvor meget Grastofil, du skal tage.

Dosis

Grastofil og neutropeni (lavt antal af en type hvide blodlegemer) i forbindelse med kemoterapi

Den sædvanlige dosis er 0,5 million enheder (5 mikrogram) pr. kilo kropsvægt om dagen. Hvis du for eksempel vejer 60 kg, er din daglige dosis 30 millioner enheder (300 mikrogram). Din behandling med Grastofil vil normalt vare i ca 14 dage. Ved nogle typer sygdomme kan længere behandling af omkring en måneds varighed dog være påkrævet.

Grastofil og knoglemarvstransplantation

Den sædvanlige startdosis er 1 million enheder (10 mikrogram) pr. kilo kropsvægt hver dag givet som en infusion. Hvis du for eksempel vejer 60 kg vil din daglige dosis være 60 millioner enheder (600 mikrogram). Du vil normalt modtage din første dosis Grastofil mindst 24 timer efter din kemoterapi og mindst 24 timer efter modtagelse af din knoglemarvstransplantation. Din læge kan derefter teste dit blod for at se, hvor godt behandlingen virker, og hvor længe den skal fortsætte.

Grastofil og svær kronisk neutropeni (lavt antal af en type hvide blodlegemer)

Den sædvanlige startdosis er mellem 0,5 million enheder (5 mikrogram) og 1,2 millioner enheder (12 mikrogram) pr. kilo kropsvægt pr. dag i en enkelt eller en delt dosis. Din læge kan derefter teste dit blod for at se, hvor godt behandlingen med Grastofil fungerer, og for at finde den dosis, der er bedst for dig. Langvarig behandling med Grastofil er nødvendig for en reduktion af neutropeni.

Grastofil og neutropeni (lavt antal af en type hvide blodlegemer) hos patienter med HIV-infektion

Den sædvanlige startdosis er mellem 0,1 million enheder (1 mikrogram) og 0,4 millioner enheder (4 mikrogram) pr. kilo kropsvægt pr. dag. Din læge kan tage blodprøver med jævne mellemrum for at se, hvor godt Grastofil behandlingen virker. Når antallet af hvide blodlegemer i blodet er vendt tilbage til det normale, kan det være muligt at nedsætte hyppigheden af dosis til mindre end en gang om dagen. Langvarig behandling med Grastofil kan være nødvendig for at opretholde et normalt antal hvide blodlegemer i blodet.

Grastofil og perifer blod stamcelletransplantation (stamceller opsamlet fra blodet til brug ved knoglemarvstransplantation)

Hvis du donerer stamceller til dig selv, er den sædvanlige dosis er 0,5 million enheder (5 mikrogram) til 1 million enheder (10 mikrogram) pr. kilo kropsvægt pr. dag. Grastofil behandlingen vil fortsætte i op til 2 uger. Din læge vil tage blodprøver for at afgøre det bedste tidspunkt til at indsamle stamceller.

Hvis du er stamcelle donor for en anden person, er den sædvanlige dosis 1 million enheder (10 mikrogram) pr. kilo kropsvægt pr. dag. Grastofil behandlingen vil fortsætte i 4 til 5 dage. Din læge vil tage regelmæssige blodprøver for at afgøre det bedste tidspunkt til at indsamle stamceller.

Sådan gives Grastofil

Grastofil gives normalt som en daglig injektion i vævet lige under huden (en såkaldt subkutan injektion). Det kan også gives som en daglig langsom injektion i venen (en såkaldt intravenøs infusion).

Hvis du får dette lægemiddel som subkutan injektion, kan lægen foreslå, at du lærer at tage injektionerne selv. Din læge eller sygeplejerske vil give dig instruktioner om, hvordan du gør dette (se nedenfor om vejledning til injektion af Grastofil). Forsøg ikke at tage injektionerne selv uden denne træning. Noget af den information du har brug for er angivet i slutningen af denne indlægsseddel, men korrekt behandling af din sygdom kræver et tæt og konstant samarbejde med din læge.

Så længe skal du tage Grastofil

Du skal tage Grastofil, indtil antallet af hvide blodlegemer er normalt. Der vil blive taget regelmæssige blodprøver for at overvåge antallet af hvide blodlegemer i kroppen. Din læge vil fortælle dig, hvor længe du skal tage Grastofil.

Brug til børn og unge

Grastofil anvendes til at behandle børn og unge, der får kemoterapi og lider af et svært nedsat antal hvide blodlegemer (neutropeni). Doseringen for børn og unge, der får kemoterapi, er den samme som

for voksne.

Vejledning til injektion af Grastofil

Dette punkt indeholder oplysninger om, hvordan du giver dig selv en injektion med Grastofil.

Vigtigt: Forsøg ikke at give dig selv en injektion, medmindre du har modtaget undervisning fra din læge eller sygeplejerske.

Grastofil injiceres i vævet lige under huden. Dette kaldes en subkutan injektion.

Udstyr, du har brug for

For at give dig selv en subkutan injektion skal du bruge:

- en ny fyldt injektionssprøjte med Grastofil og
- afspritningsservietter eller lignende

Hvad skal jeg gøre, før jeg giver mig selv en subkutan injektion med Grastofil?

1. Tag injektionssprøjten ud af køleskabet. Lad injektionssprøjten ligge ved stuetemperatur (15 °C til 25 °C) i cirka 30 minutter eller hold den fyldte injektionssprøjte forsigtigt i hånden et par minutter. Dette vil gøre injektionen mere behagelig. Varm ikke Grastofil på nogen anden måde (opvarm for eksempel ikke injektionssprøjten i mikrobølgeovn eller i varmt vand)
2. Ryst ikke den fyldte injektionssprøjte
3. Fjern ikke hættten på kanylen, før du er klar til at injicere
4. Vask dine hænder grundigt
5. Find en behagelig, godt oplyst, ren overflade og læg alt det udstyr du har brug for inden for rækkevidde

Hvordan forbereder jeg min Grastofil indsprøjtning?

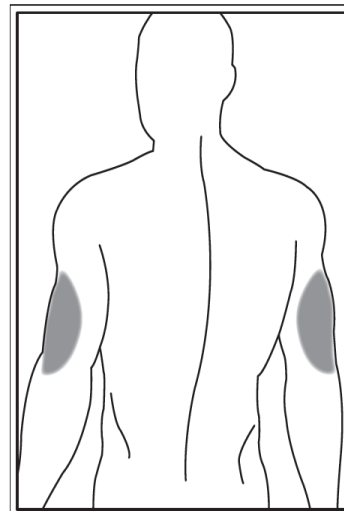
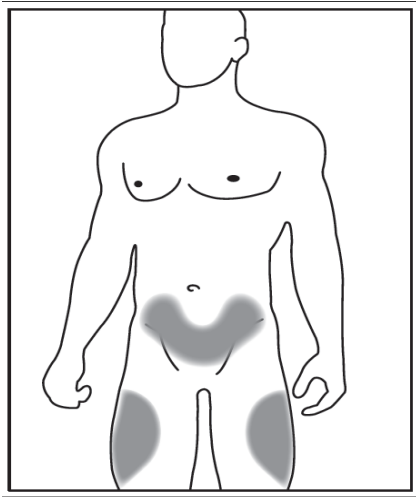
Før du injicerer Grastofil skal du gøre følgende:

1. For at undgå at bøje kanylen, træk forsigtigt hættten af kanylen uden at vride.
2. Rør ikke ved kanylen eller skub ikke til stemplet.
3. Du kan se en lille luftboble i den fyldte injektionssprøjte. Du behøver ikke at fjerne luftboblen inden injektionen. Injektion af opløsningen med luftboblen er uskadeligt.
4. Sprøjtecylinderen med Grastofil er forsynet med en skala. Hold sprøjten med kanylen pegende opad. Tryk stemplet langsomt op til det tal (antal ml) på skalaen, der svarer til den dosis Grastofil, som din læge har ordineret.
5. Du kan nu bruge den fyldte injektionssprøjte.

Hvor skal jeg foretage indsprøjtningen?

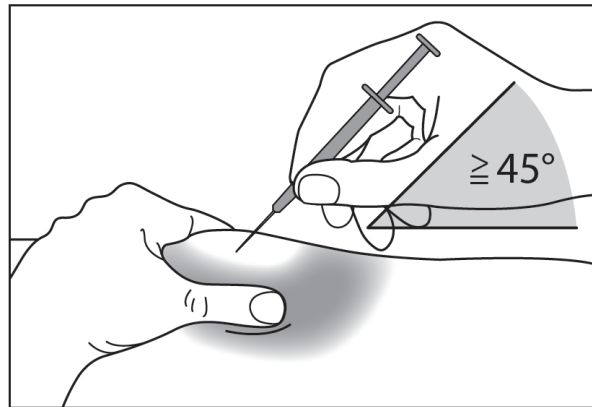
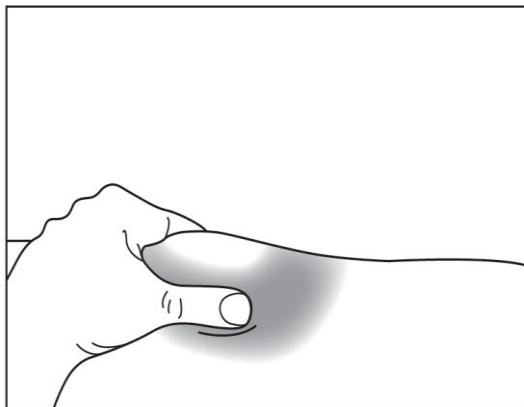
De bedste steder at injicere er de øverste steder på forsiden af lårene og maven. Hvis en anden person foretager injektionen, kan vedkommende injicere på bagsiden af dine arme.

Du kan ændre injektionsstedet, hvis du bemærker at området er rødt eller ømt.



Hvordan kan jeg foretageinjektionen?

1. Desinficer huden med en spritserviet, og tag fat (uden at klemme) i huden mellem tommel- og pegefinger.
2. Stik kanylen helt ind i huden, som vist af lægen eller sygeplejersken.
3. Træk stemplet en anelse tilbage for at kontrollere, at et blodkar ikke er punkteret. Hvis du ser blod i sprøjten, træk nålen ud og stik den ind et andet sted.
4. Tryk på stemplet med et langsomt, konstant tryk, mens du hele tiden holder din hud klemt sammen, indtil injektionssprøjten tom.
5. Fjern kanylen og slip huden. Sæt ikke beskyttelsehætten tilbage på brugte kanyler, da du ved et uheld kan komme til at stikke dig selv.
6. Hvis du bemærker en plet blod, kan du forsigtigt duppe den væk med en tot vat eller serviet. Gnid ikke på injektionsstedet. Hvis det er nødvendigt, kan du dække injektionsstedet med et plaster.
7. Brug kun en injektionssprøjte til en indsprøjtning. Brug ikke det Grastofil der eventuelt måtte være tilbage i sprøjten.



Husk: hvis du har nogen problemer, skal du spørge din læge eller sygeplejerske om hjælp og råd.

Hvis du har brugt for meget Grastofil

Hvis du har brugt mere Grastofil end du bør, skal du kontakte din læge eller apotekspersonalet så hurtigt som muligt.

Hvis du har glemt at bruge Grastofil

Hvis du har sprunget en injektion over, skal du kontakte lægen hurtigst muligt.

Du må ikke tage en dobbelt dosis for at kompensere for en glemt injektion. Kontakt din læge for at diskutere hvornår du skal injicere den næste dosis.

Spørg lægen eller apotekpersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl straks din læge under behandlingen, hvis:

- du får en allergisk reaktion, herunder føler dig svækket, blodtryksfald, vejrtrækningsbesvær, hævelse af ansigt (anafylaksi), hududslæt, kløende udslæt (urticaria), hævelse i ansigt, læber, mund, tunge eller hals (angioødem) og stakåndethed (dyspnø).
- du får hoste, feber og stakåndethed (dyspnø), da dette kan være tegn på lungesvigt (Acute Respiratory Distress Syndrome ARDS).
- du får nyreskade (glomerulonefritis). Der er blevet observeret nyreskader hos patienter, som fik filgrastim. Ring straks til lægen, hvis dit ansigt bliver oppustet eller dine ankler hæver, du får blod i urinen eller din urin bliver brunfarvet og du lægger mærke til, at du ikke lader vandet så tit.
- du har en eller flere af følgende bivirkninger: Hævelse eller oppustethed, som kan være forbundet med mindre hyppig vandladning, åndedrætsbesvær, oppustet mave og følelse af opfyldning samt en generel følelse af træthed. Disse symptomer udvikler sig almindeligvis hurtigt. Dette kan være symptomer på en tilstand, som kaldes ”kapillær lækagesyndrom”, og som får blod til at lække fra de små blodkar ud i kroppen og kræver omgående lægehjælp.
- du har en kombination af nogle af de følgende symptomer:
 - feber eller kulderystelser, fryser meget, høj puls, forvirring eller desorientering, åndenød, ekstreme smerter eller utilpashed og klam eller svedende hud.Det kan være symptomer på en tilstand, der kaldes ”sepsis” (kaldes også ”blodforgiftning”), en svær infektion med en betændelsesreaktion i hele kroppen, som kan være livstruende og hvor akut lægehjælp er nødvendig.
- du får smerter i den øvre venstre side af maven, smerter under ribbenene i den venstre side eller smerter i skulderen, da der kan være problemer med milten (forstørret milt (splenomegali) eller sprængt milt (miltruatur)).
- du behandles for svær kronisk neutropeni, og du har blod i urinen (hæmaturi). Din læge vil regelmæssigt undersøge din urin, hvis du får denne bivirkning, eller hvis der findes protein i din urin (proteinuri).

En almindelig bivirkning under brug af Grastofil er smerter i dine muskler eller knogler (muskuloskeletale smerter), som kan afhjælpes ved at tage smertestillende lægemidler (analgetika). Hos patienter, der gennemgår en stamcelle- eller knoglemarvstransplantation, kan der opstå graft versus host-sygdom (GvHD) – dette er donorcellernes reaktion mod patienten, der får transplantationen. Tegn og symptomer omfatter udslæt i håndflader eller fodsåler samt sår i munden, maven, leveren, på huden eller i dine øjne, lunger, skede og led.

Et forhøjet antal hvide blodlegemer og et nedsat antal blodplader, der sænker blodets størkningsevne (trombocytopeni) kan observeres hos normale stamcelledonorer. Din læge vil overvåge dette.

Meget almindelige bivirkninger (kan ramme flere end 1 ud af 10 personer):

- et nedsat antal blodplader, hvilket sænker blodets størkningsevne (trombocytopeni)
- lavt antal røde blodlegemer (anæmi)
- hovedpine
- diarré
- opkastning
- kvalme
- usædvanligt hårtab eller -udtynding (alopeci)

- træthed
- ømhed og hævelse af slimhinden i fordøjelseskanalen, som går fra munden til anus (mucositis)
- feber (pyreksi)

Almindelige bivirkninger (kan ramme op til 1 ud af 10 personer):

- betændelse i lungerne (bronkitis)
- infektion i de øvre luftveje
- urinvejsinfektion
- nedsat appetit
- søvnbesvær (insomni)
- svimmelhed
- nedsat følsomhed, især i huden (hypoæstesi)
- prikkende eller følelseløse hænder eller fødder (paræstesi)
- lavt blodtryk (hypotension)
- højt blodtryk (hypertension)
- hoste
- ophostning af blod (hæmoptyse)
- smerter i munden og halsen (orofaryngeale smerter)
- næseblod (epistaxis)
- forstoppelse
- orale smerter
- forstørret lever (hepatomegali)
- udslæt
- hudrødme (erytem)
- muskelspasmer
- smerter under vandladning (dysuri)
- brystsmerter
- smerter
- generel svaghed (asteni)
- generel utilpashed
- hævede hænder og fødder (perifert ødem)
- forhøjelse af visse enzymer i blodet
- ændringer i blodsammensætning
- transfusionsreaktion

Ikke almindelige bivirkninger (kan ramme op til 1 ud af 100 personer)

- forhøjet antal hvide blodlegemer (leukocytosis)
- allergiske reaktioner (overfølsomhed)
- afstødning af transplanteret knoglemarv (*graft versus host*-sygdom)
- høje niveauer af urinsyre i blodet, hvilket kan forårsage podagra (hyperurikæmi) (forhøjet urinsyre i blodet)
- leverskade forårsaget af blokering af de små vener i leveren (veno-okklusiv sygdom)
- lungerne virker ikke som de skal, og forårsager åndenød (åndedrætssvigt)
- hævelse af og/eller væske i lungerne (lungeødem)
- betændelse i lungerne (interstitiel lungesygdom)
- unormale røntgenundersøgelser af lungerne (lungeinfiltration)
- blødning fra lungen (lungeblødning)
- manglende optagelse af ilt i lungerne (hypoxi)
- ujævnt hududslæt (makulopapuløst udslæt)
- sygdom, som gør knoglerne mindre kompakte og gør dem svagere, mere skrøbelige og mere tilbøjelige til at brække (osteoporose)
- reaktion på injektionsstedet

Sjældne bivirkninger (kan ramme op til 1 ud af 1.000 personer):

- svære smerter i knoglerne, brystet, tarmen eller leddene (seglcelleanæmi med krise)
- pludselig livstruende allergisk reaktion (anafylaktisk reaktion)
- smerter og hævelse af led, som kan minde om podagra (pseudogigt)
- en ændring af, hvordan din krop regulerer væskerne i din krop, hvilket kan føre til hævelser (forstyrrelser af væskebalancen)
- betændelse i hudens blodkar (kutan vaskulitis)
- blommefarvede, hævede, smertefulde sår på arme og ben, og til tider i ansigt og hals med feber (Sweets syndrom)
- forværring af leddegigt (reumatoid arthritis)
- usædvanlige ændringer af urinen
- nedsat knogletæthed
- Betændelse i aorta (den store pulsåre, der transporterer blod fra hjertet ud i kroppen), se pkt. 2.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, eller sygeplejerske. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevares Grastofil utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på yderkartonen og på den fyldte injektionssprøjte efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C) Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Indenfor opbevaringstiden (se den påtrykte udløbsdato) kan Grastofil tages ud af køleskabet og opbevares ved stuetemperatur (ikke over 25 °C) i en enkelt periode på op til 15 dage. Når Grastofil har været opbevaret ved stuetemperatur, må det ikke sættes tilbage i køleskabet. Ingen injektionssprøjter med Grastofil, der har været ude af køleskabet i mere end 15 dage må anvendes, men skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Brug ikke Grastofil, hvis du bemærker, at opløsningen er uklar eller der er misfarvning eller den indeholder partikler.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Grastofil indeholder

- Aktivt stof: filgrastim. Hver ml opløsning indeholder 60 millioner enheder (ME) (svarende til 600 mikrogram [µg]) filgrastim. Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 48 ME (480 µg) filgrastim i 0,5 ml opløsning.
- Øvrige indholdsstoffer: Iseddikesyre, natriumhydroxid, sorbitol (E420), polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker. Se punkt 2 "Det skal du vide, før du begynder at bruge Grastofil".

Udseende og pakningsstørrelser

Grastofil er en klar, farveløs opløsning til injektion eller infusion. Det leveres i en fyldt injektionssprøjte med en påsat kanyle. Sprøjten har 1/40 trykte markeringer fra 0,1 ml til 1 ml på cylinderen. Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 0,5 ml opløsning.

Grastofil findes i pakninger, der indeholder 1 og 5 fyldte injektionssprøjter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Apotex Europe B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Holland
Tlf: +31 (0)71 565 77 77
Fax: +31 (0)71 565 77 78

Producent

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Eurogenerics SA/NV
Tél/Tel: +32/2.479.78.78

Lietuva

STADA Arzneimittel AG
Tel +49/6101.603.0

България

STADA Arzneimittel AG
Тел.: +49/6101.603.0

Luxembourg/Luxemburg

Eurogenerics SA/NV
Tél/Tel: +32/2.479.78.78

Česká republika

STADA Pharma CZ s.r.o.
Tel: +420/257-888.111

Magyarország

STADA Arzneimittel AG
Tel.: +49/6101.603.0

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf:+45/44859999

Malta

PharmaMt Ltd.
Telephone +356/21337008

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel. +49/6101.603.030.42.0

Nederland

Centrafarm BV
Tel: +31/7650.81.000

Eesti

STADA Arzneimittel AG
Tel:+49/6101.603.0

Norge

STADA Arzneimittel AG
Tlf:+49/6101.603.0

Ελλάδα

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

Österreich

STADA Arzneimittel Gesellschaft m.b.H.
Tel:+43/1-367.85.85.0

España

Laboratorio STADA S.L.
Tel: +34/93-473.88.89

France

EG LABO-Laboratoires Eurogenerics SAS
Tél:+33/1-46.94.86.86

Hrvatska

STADA d.o.o
Tel: +385/1.3764.111

Ireland

CLONMEL Healthcare Ltd.
Tel:+ 353/52.61.77.777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími:+49/6101.603.0

Italia

CRINOS S.p.A.
Tel: +39/02-89.421721

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ:+49/6101.603.0

Polska

STADA Poland Sp.z.oo.
Tel: +48/22 -737.79.20

Portugal

Apotex Europe B.V.
Tel:(31) 71. 565.77. 77

România

STADA Arzneimittel AG
Tel:+49/6101.603.0

Slovenija

STADA d.o.o.
Tel:+ 386/1-589.67.10

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia s.r.o.
Tel: +421/2-5262.1933

Suomi

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358/207.416.888

Sverige

STADA Nordic ApS
[Tel:+45/44.85.99.99](tel:+4544859999)

Denne indlægsseddel blev senest ændret: MM/ÅÅÅÅ

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.emea.europa.eu>

Følgende oplysninger er tiltænkt læger og sundhedspersonale:

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler, skal navnet og batchnummeret for the administrerede præparat tydeligt registreres.

Om nødvendigt kan Grastofil fortyndes i en 5 % glucoseopløsning. Fortynding til en slutkoncentration mindre end 0,2 mill (2 mikrogram) pr. ml anbefales ikke på noget tidspunkt.

Opløsningen skal inspiceres visuelt før brug. Kun klare opløsninger uden partikler bør anvendes.

For patienter behandlet med filgrastim fortyndet til en koncentration under 1,5 mill (15 mikrogram) pr. ml, bør der tilføres humant serumalbumin (HSA) til en slutkoncentration på 2 mg/ml. Eksempel: I en afsluttende injektion på 20 ml bør totaldoser af filgrastim på mindre end 30 mill (300 mikrogram) gives med 0,2 ml 200 mg/ml (20 %) human serumalbuminopløsning.

Ved fortynding i 5 % glucose, er Grastofil forligneligt med glas og en række plasttyper, herunder PVC, polyolefin (en co-polymer af polypropylen og polyethylen) og polypropylen.