

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Grastofil 30 milljón einingar/0,5 ml stungulyf/innrennslislyf, lausn í áfylltri sprautu

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af lausn inniheldur 60 milljón einingar (milljón ein.) (jafngildir 600 míkrogrömmum [μg]) af filgrastimi.

Hver sprauta með 0,5 ml af lausn inniheldur 30 milljón einingar (300 míkrogrömm) af filgrastimi (600 míkrogrömm/ml).

Filgrastim er raðbrigða metíónýl kyrningavaxtarþáttur manna framleiddur í *Escherichia coli* (BL21) með raðbrigða DNA tækni.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver ml af lausn inniheldur 50 mg af sorbitóli (E420) (sjá kafla 4.4).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf/innrennslislyf, lausn

Tær, litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Grastofil er ætlað til þess að draga úr lengd daufkyrningafæðar og nýgengi daufkyrningafæðar ásamt hita hjá sjúklingum sem fá meðferð með viðurkenndum frumudrepandi krabbameinslyfjum við illkynja sjúkdómi (nema langvinnu kyrningahvítblæði og mergmisþroskaheilkenni) og til þess að draga úr lengd daufkyrningafæðar hjá fullorðnum sjúklingum sem gangast undir beinmergseyðandi meðferð og síðan beinmergsígræðslu sem talið er að eigi langvarandi alvarlega daufkyrningafæð á hættu.

Öryggi og verkun Grastofil eru svipuð hjá fullorðnum, börnum og unglíngum sem fá frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð.

Grastofil er ætlað til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið (PBPC).

Hjá sjúklingum, börnum eða fullorðnum, með alvarlega meðfædda, lotubundna eða sjálfvakna daufkyrningafæð með heildar daufkyrningafjölda (ANC) sem nemur $0,5 \times 10^9/l$ og sögu um alvarlegar eða endurteknar sýkingar, er langtíma lyfjagjöf með Grastofil ætluð til þess að auka daufkyrningafjölda og draga úr nýgengi og tímalengd atvika sem tengjast sýkingum.

Grastofil er ætlað til meðferðar við þrálátri daufkyrningafæð (ANC innan við eða sem nemur $1,0 \times 10^9/l$) hjá sjúklingum með langt gengna HIV sýkingu til þess að draga úr hættu á bakteríusýkingum þegar aðrar leiðir til að meðhöndla daufkyrningafæð eiga ekki við.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Grastofil meðferð skal aðeins veita í samstarfi við sérfræðideild á sviði krabbameinslækninga sem hefur reynslu á sviði meðferðar með kyrningavaxtarþætti (G-CSF) og blóðmeinafræði og býr yfir nauðsynlegri aðstöðu til sjúkdómsgreiningar. Losunar- og blóðskiljunarferli skulu framkvæmd í samstarfi við krabbameins- og blóðmeinafræðideild með viðunandi reynslu á þessu sviði þar sem hægt er að hafa viðeigandi eftirlit með blóðmyndandi frumum.

Viðurkennd frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð

Skammtar

Ráðlagður skammtur Grastofil er 0,5 milljón einingar/kg/dag (5 míkrogrömm/kg/dag). Ekki skal gefa fyrsta skammtinn af Grastofil fyrr en a.m.k. 24 klst. eftir frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð. Í slembiröðuðum klínískum rannsóknum var gefinn skammtur undir húð sem nam 230 míkrogrömm/m²/dag (4,0 til 8,4 míkrogrömm/kg/dag).

Halda skal daglegri skömmtun Grastofil áfram þar til áætluðu lággildi daufkyrninga hefur verið náð og daufkyrningafjöldi er orðinn eðlilegur á ný. Í kjölfar viðurkenndrar krabbameinslyfjameðferðar við föstum æxlum, eitlaæxlum og hvítblæði af eitilfrumugerð er búist við að það þurfi allt að 14 daga meðferð til þess að uppfylla þessar kröfur. Í kjölfar innleiðingar- og upprætíngarmeðferðar gegn bráðu kyrningahvítblæði er hugsanlegt að meðferðin verði nokkuð lengri (allt að 38 dagar) byggt á tegund, skammti og áætlun þeirrar frumudrepandi krabbameinslyfjameðferðar sem notuð er.

Hjá sjúklingum sem fá frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð verður yfirleitt vart við aukningu daufkyrningafjölda 1-2 dögum eftir að Grastofil meðferð er hafin. Til þess að fá áframhaldandi meðferðarsvörun skal hins vegar ekki hætta Grastofil meðferð fyrr en áætluðu lággildi hefur verið náð og daufkyrningagildi hafa náð eðlilegu bili á ný. Ekki er mælt með því að hætta Grastofil meðferð of snemma, eða áður en áætluðu lággildi er náð.

Lyfjagjöf

Grastofil má gefa sem daglega inndælingu undir húð eða sem daglegt innrennsli í bláæð, þynnt í 5% glúkósalausn sem gefin er á 30 mínútum (sjá kafla 6.6). Yfirleitt er ákjósanlegast að gefa lyfið undir húð. Rannsókn á lyfjagjöf með stökum skömmtum gaf til kynna að skömmtun í bláæð stytta hugsanlega þann tíma sem áhrifin vara. Ekki er ljóst hversu mikið klínískt gildi þessar niðurstöður hafa með tilliti til lyfjagjafar í fleiri skömmtum. Val á íkomuleið skal fara eftir hverjum einstökum klínískum aðstæðum.

Hjá sjúklingum sem fá beinmergseyðandi meðferð og síðan beinmergsígræðslu

Skammtar

Ráðlagður upphafsskammtur Grastofil er 1,0 milljón einingar/kg/dag (10 míkrogrömm/kg/dag). Fyrsti skammtur af Grastofil á að gefa að minnsta kosti 24 klukkustundum eftir krabbameinslyfjameðferð og að minnsta kosti 24 klukkustundum eftir beinmergsinnrennsli.

Þegar lágildi daufkyrninga hefur verið náð skal stilla daglegan skammt Grastofil smám saman með hliðsjón af svörun daufkyrninga sem nemur:

Heildar daufkyrningafjöldi (ANC)	Aðlögun skammta Grastofil
ANC > 1,0 x 10 ⁹ /l í 3 daga samfleytt	Minnkað í 0,5 milljón einingar/kg/dag (5 míkrogrömm/kg/dag)
Að því loknu, ef ANC helst > 1,0 x 10 ⁹ /l í 3 daga samfleytt	Notkun Grastofil hætt
Ef ANC minnkar í < 1,0 x 10 ⁹ /l meðan á meðferðartímabilinu stendur skal hækka skammt Grastofil aftur í samræmi við ofantalin skref	
ANC = heildar daufkyrningafjöldi	

Lyfjagjöf

Grastofil má gefa sem innrennsli í bláæð á 30 mínútum eða 24 klst. eða gefið með stöðugu 24 klst. innrennsli undir húð. Grastofil skal þynna með 20 ml af 5% glúkósalausn (sjá kafla 6.6).

Við losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið (PBPC) hjá sjúklingum í mergbælandi eða beinmergseyðandi meðferð sem fá samgena ígræðslu stofnfrumna blóðmyndandi frumna í kjölfarið

Skammtar

Ráðlagður skammtur Grastofil þegar það er notað eitt og sér við losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið er 1,0 milljón einingar/kg/dag (10 míkrogrömm/kg/dag) í 5-7 daga samfleytt. Tímasetning hvítfrumusöfnunar: ein eða tvær hvítfrumusafnanir á dögum 5 og 6, sem nægir oft. Við aðrar kringumstæður getur þurft á fleiri hvítfrumusöfnunum að halda. Halda skal áfram að gefa sömu skammta Grastofil fram að síðustu hvítfrumusöfnun.

Ráðlagður skammtur Grastofil við losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið eftir beinmergsbælandi krabbameinslyfjameðferð er 0,5 milljón einingar/kg/dag (5 míkrogrömm/kg/dag) frá fyrsta degi eftir að krabbameinslyfjameðferð lýkur þar til að magn daufkyrninga hefur náð áætluðu lágildi og daufkyrningafjöldi hefur náð eðlilegu bili á ný. Hvítfrumusöfnun á að fara fram á þeim tíma sem ANC hækkar úr < 0,5 x 10⁹/l í > 5,0 x 10⁹/l. Hjá sjúklingum sem hafa ekki farið í umfangsmikla krabbameinslyfjameðferð nægir ein hvítfrumusöfnun oft. Við aðrar kringumstæður er mælt með aukalegum hvítfrumusöfnunum.

Lyfjagjöf

Grastofil þegar það er notað eitt og sér við losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið

Grastofil má gefa sem innrennsli í bláæð á 24 klst. eða með inndælingu undir húð. Fyrir innrennsli skal þynna Grastofil með 20 ml af 5% glúkósalausn (sjá kafla 6.6).

Grastofil við losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið eftir beinmergsbælandi krabbameinslyfjameðferð

Grastofil skal gefið með inndælingu undir húð.

Við losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið hjá heilbrigðum gjöfum fyrir ósamgena ígræðslu stofnfrumna blóðmyndandi frumna

Skammtar

Ef um er að ræða losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðrás hjá heilbrigðum gjöfum skal gefa Grastofil sem nemur 1,0 milljón einingum/kg/dag (10 míkrogrömm/kg/dag) í 4-5

daga samfleytt. Hefja skal hvítfrumusöfnun á degi 5 og halda áfram fram að degi 6 ef á þarf að halda til þess að safna 4×10^6 CD34⁺ frumum/kg líkamsþyngdar þegans.

Lyfjagjöf

Grastofil skal gefið með inndælingu undir húð.

Hjá sjúklingum með alvarlega, langvinna daufkyrningafæð (SCN)

Skammtar

Meðfædd daufkyrningafæð: ráðlagður upphafsskammtur er 1,2 milljón einingar/kg/dag (12 míkrogrömm/kg/dag) sem stakur skammtur eða í fleiri skömmtum.

Sjálfvakin eða lotubundin daufkyrningafæð: ráðlagður upphafsskammtur er 0,5 milljón einingar/kg/dag (5 míkrogrömm/kg/dag) sem stakur skammtur eða í fleiri skömmtum.

Skammtaaðlögun: Grastofil skal gefa daglega með inndælingu undir húð þar til daufkyrningafjöldi nær og viðhelt hærra en $1,5 \times 10^9/L$. Þegar svörun hefur verið náð skal ákvarða lágsta árangursríka skammt til þess að viðhalda þessu gildi. Langtíma dagleg lyfjagjöf er nauðsynleg til að viðhalda nægilegum daufkyrningafjölda. Eftir einnar til tveggja vikna meðferð má tvöfalda eða helminga upphafsskammtinn eftir svörun sjúklings. Í kjölfarið má aðlaga skammtinn einstaklingsbundið á 1-2 vikna fresti til að viðhalda meðaltali daufkyrningafjölda á bilinu $1,5 \times 10^9/l$ til $10 \times 10^9/l$. Íhuga má að hækka skammta hraðar hjá sjúklingum með alvarlegar sýkingar. Í klínískum rannsóknum fengu 97% sjúklinga sem sýndu svörun fullkomna svörun við skammta sem námu $\leq 2,4$ milljón einingar/kg/dag (24 míkrogrömm/kg/dag). Langtíma öryggi lyfjagjafar með Grastofil sem nemur herra en 2,4 milljón einingar/kg/dag (24 míkrogrömm/kg/dag) hjá sjúklingum með alvarlega, langvinna daufkyrningafæð hefur ekki verið staðfest.

Lyfjagjöf

Meðfædd, sjálfvakin eða lotubundin daufkyrningafæð: Grastofil skal gefið með inndælingu undir húð.

Hjá sjúklingum með HIV sýkingu

Skammtar

Meðferð daufkyrningafæðar

Ráðlagður upphafsskammtur Grastofil er 0,1 milljón einingar/kg/dag (1 míkrogrömm/kg/dag) og skal auka skammta smám saman í mest 0,4 milljón einingar/kg/dag (4 míkrogrömm/kg/dag) þar til eðlilegum fjölda daufkyrninga er náð og hægt er að viðhalda honum ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). Í klínískum rannsóknum svöruðu > 90% sjúklinga þessum skömmtum og náðu eðlilegum fjölda daufkyrninga eftir 2 daga (miðgildi).

Hjá fáeinum sjúklingum (<10%) þurfti skammta allt að 1,0 milljón einingar/kg/dag (10 míkrogrömm/kg/dag) til að ná eðlilegum fjölda daufkyrninga.

Viðhald eðlilegs daufkyrningafjölda

Þegar daufkyrningafæð er horfin skal ákvarða minnsta árangursríka skammtinn til að viðhalda eðlilegum daufkyrningafjölda. Mælt er með því að fyrst sé skammti breytt þannig að gefnar séu 30 milljón einingar/dag (300 míkrogrömm/dag) annan hvorn dag. Frekari skammtaaðlögun getur reynst nauðsynleg samkvæmt ANC gildi sjúklings, til þess að viðhalda daufkyrningafjölda sem nemur $> 2,0 \times 10^9/l$. Í klínískum rannsóknum þurfti skömmtun sem nam 30 milljón einingar/dag (300 míkrogrömm/dag) 1-7 daga í viku til að viðhalda $ANC > 2,0 \times 10^9/l$ og var miðgildi skömmtunartíðni 3 dagar í viku. Langtíma lyfjagjöf getur reynst nauðsynleg til að viðhalda $ANC > 2,0 \times 10^9/l$.

Lyfjagjöf

Afturköllun daufkyrningafæðar og viðhald eðlilegs daufkyrningafjölda: Grastofil skal gefið með inndælingu undir húð.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir sjúklingar

Fáir aldraðir sjúklinga tóku þátt í klínískum rannsóknum á filgrastimi en engar sérstakar rannsóknir hafa verið framkvæmdar hjá þessum hópi og því er ekki hægt að mæla með sérstakri skömmtun.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi/lifrarstarfsemi

Rannsóknir á filgrastimi hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi sýna fram á svipað mynstur hvað varðar lyfjahlæðing og lyfhrif og hjá heilbrigðum einstaklingum. Ekki þarf á skammtaáðlögun að halda við þessar aðstæður.

Börn með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð eða krabbamein

Sextíu og fimm prósent sjúklinganna sem þátt tóku í rannsóknum á alvarlegri, langvarandi daufkyrningafæð voru yngri en 18 ára. Áhrif meðferðarinnar voru greinileg hjá þessum aldurshópi, þar sem meirihluti sjúklinga var með meðfædda daufkyrningafæð. Enginn munur reyndist vera á börnum og fullorðnum hvað varðar öryggi hjá börnum sem fengu meðferð vegna alvarlegrar, langvarandi daufkyrningafæðar.

Gögn úr klínískum rannsóknum á börnum gefa til kynna að öryggi og verkun filgrastims séu svipuð hjá fullorðnum, börnum og unglingum sem fá frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð.

Ráðleggingar varðandi skammta hjá börnum eru þær sömu og hjá fullorðnum sem fá mergbælandi frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal skrá greinilega heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er.

Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur varðandi allar ábendingar

Ofnæmi

Greint hefur verið frá ofnæmi, þ.m.t. bráðaofnæmisviðbrögðum, við upphaflega meðferð eða síðari meðferðir hjá sjúklingum sem fá meðferð með filgrastimi. Hætta á meðferð með filgrastimi fyrir fullt og allt hjá sjúklingum með ofnæmi sem skiptir máli klínískt. Sjúklingar með sögu um ofnæmi fyrir filgrastimi eða pegfilgrastimi mega ekki fá filgrastim.

Aukaverkanir á lungu

Tilkynnt hefur verið um aukaverkanir á lungu, einkum millivefslungnasjúkdóm, í kjölfar lyfjagjafar með G-CSF. Sjúklingar með nýlega sögu um lungnaíferð eða lungnabólgu kunna að vera í meiri áhættu. Ef vart verður við lungnaeinkenni á borð við hósta, hita og mæði ásamt merki um lungnaíferð við myndgreiningu og versnun lungnastarfsemi er mögulega um að ræða fyrstu einkenni um brátt andnauðarheilkenni (ARDS, *Acute Respiratory Distress Syndrome*). Hætta skal notkun filgrastims og veita viðeigandi meðferð í slíkum tilvikum.

Nýrnahnoðrabólga

Greint hefur verið frá nýrnahnoðrabólgu hjá sjúklingum sem fengu filgrastim eða pegfilgrastim. Almennt ganga tilvik nýrnahnoðrabólgu til baka eftir skammtaminnkun eða stöðvun meðferðar með filgrastimi eða pegfilgrastimi. Mælt er með eftirliti með þvagi.

Háræðalekaheilkenni

Háræðalekaheilkenni, sem getur verið lífshættulegt ef það er ekki meðhöndlað strax, hefur verið tilkynnt eftir að hvítkornavaxtarþáttur (granulocyte colony-stimulating factor G-CSF) hefur verið gefið inn og kemur fram í lágþrýstingi, bjúgmyndun og blóðstyrk. Fylgjast þarf vel með sjúklingum sem þróa með sér einkenni háráðalekaheilkennis, jafnvel í gjörgæslu (Sjá lið 4.8).

Miltisstækkun og miltisrof

Greint hefur verið frá yfirleitt einkennalausum tilvikum um miltisstækkun og tilvikum um miltisrof hjá sjúklingum og heilbrigðum gjöfum eftir gjöf filgrastims. Í sumum tilvikum leiddi miltisrof til dauða. Því skal fylgjast náið með stærð milta (t.d. klínísk skoðun, ómskoðun). Íhuga skal möguleika á miltisrofi hjá gjöfum og/eða sjúklingum sem greina frá verkjum vinstra megin í ofanverðu kviðarholi eða yst í öxl. Komið hefur fram að minnkun skammta filgrastims hægir á eða stöðvar miltisstækkun hjá sjúklingum með alvarlega langvinna daufkyrningafæð og miltisnám reyndist nauðsynlegt hjá 3% sjúklinga.

Illkynja frumuvöxtur

Hvítkornavaxtarþáttur getur örvað vöxt mergfrumna *in vitro* og svipuð áhrif kunna að koma fram í sumum frumum öðrum en mergfrumum *in vitro*.

Mergmisproskaheilkenni og langvarandi kyrningahvítblæði

Öryggi og verkun við lyfjagjöf filgrastims hjá sjúklingum með mergmisproskaheilkenni eða langvarandi mergfrumumyndandi hvítblæði (chronic myelogenous leukaemia) hafa ekki verið staðfest. Filgrastim ekki ætlað til notkunar þegar þessir sjúkdómar eru til staðar. Þess skal sérstaklega gætt að greina kímmyndun (blast transformation) langvarandi kyrningahvítblæðis frá bráðu kyrningahvítblæði.

Brátt kyrningahvítblæði

Í ljósi þess að takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun hjá sjúklingum með síðkomið brátt kyrningahvítblæði skal gæta varúðar við lyfjagjöf filgrastims. Öryggi og verkun við lyfjagjöf filgrastims hjá *de novo* sjúklingum með brátt kyrningahvítblæði á aldrinum < 55 ára með góða frumuerfðafæðilega eiginleika [t (8;21), t (15;17), og inv (16)] hafa ekki verið staðfest.

Blóðflagnafæð

Greint hefur verið frá mjög algengum tilvikum um blóðflagnafæð hjá sjúklingum sem fá filgrastim. Fylgjast skal því náið með fjölda blóðflagna. Íhuga skal að hætta tímabundið notkun filgrastims eða minnka skammta hjá sjúklingum með alvarlega langvinna daufkyrningafæð sem fá blóðflagnafæð (blóðflagnafjöldi < 100 x 10⁹/l).

Hvítfrumnafjölgun

Fjöldi hvítra blóðkorna sem nemur 100 x 10⁹/l eða meira hefur komið fram hjá innan við 5% krabbameinssjúklinga sem fengu stærri skammta af filgrastim en 0,3 milljón einingar/kg/dag (3 µg/kg/dag). Ekki hefur verið greint frá neinum aukaverkunum sem rekja má beint til þessarar hvítfrumnafjölgunar. Þó er mælt með því að fylgst sé reglulega með fjölda hvítra blóðkorna meðan á meðferð með filgrastim stendur vegna hugsanlegrar hættu samfara alvarlegri hvítfrumnafjölgun. Ef fjöldi hvítra blóðkorna fer yfir 50 x 10⁹/l í kjölfar áætlaðs lágildis skal þegar í stað hætta notkun filgrastims. Þegar filgrastim er gefið til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið skal hætta notkun þess eða minnka skammt þess ef fjöldi hvítkorna hækkar í > 70 x 10⁹/l.

Mótefnamyndun

Eins og við á um öll prótein sem notuð eru í lækningaskyni er hugsanlegt að mótefni myndist gegn þeim. Tíðni myndunar mótefna gegn filgrastimi er yfirleitt lág. Mótefni sem bindast lyfinu koma

fram, eins og búast má við með öll lífefnalyf, en þau hafa enn sem komið er ekki verið tengd hlutleysingu á virkni lyfsins.

Ósæðarbólga

Greint hefur verið frá ósæðarbólgu í kjölfar lyfjagjafar með kyrningavaxtaþætti (G-CSF) hjá heilbrigðum einstaklingum (gjöfum) og hjá krabbameinssjúklingum. Einkennin sem komu fram voru m.a. hiti, kviðverkir, lasleiki, bakverkur og fjölgun bólguvísa (t.d. CRP (C-reactive protein) og fjölgun hvíttra blóðkorna). Oftast greindist ósæðabólgan við sneiðmyndatöku (CT scan) og gekk yfirleitt til baka eftir að lyfjagjöf með kyrningavaxtaþætti (G-CSF) var hætt. Sjá einnig kafla 4.8.

Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur varðandi samhliða sjúkdóma

Sérstakar varúðarráðstafanir vegna sigðkornahneigðar (sickle cell trait) og sigðkornasjúkdóms

Tilkynnt hefur verið um sigðkornakreppu, í sumum tilvikum banvæna, við notkun filgrastims hjá sjúklingum með sigðkornahneigð eða sigðkornasjúkdóm. Læknar eiga að gæta varúðar þegar filgrastimi er ávísað handa sjúklingum með sigðkornahneigð eða sigðkornasjúkdóm.

Beinþynning

Eftirlit með beinþéttni getur átt við hjá sjúklingum með undirliggjandi beinþynningarsjúkdóma sem fá samfellda meðferð með filgrastimi í meira en 6 mánuði.

Sérstakar varúðarráðstafanir hjá krabbameinssjúklingum

Ekki skal nota filgrastim til að auka skammt frumdrepani krabbameinslyfjameðferðar fram úr viðurkenndum skammtaáætlunum.

Áhætta í tengslum við aukna skammta krabbameinslyfja

Gæta skal sérstakrar varúðar við meðferð sjúklinga sem fá háskammta krabbameinslyfjameðferð þar sem ekki hefur verið sýnt fram á betri niðurstöður hvað varðar æxli og auknir skammtar af krabbameinslyfjum geta haft í för með sér auknar eiturvekanir, þ.á m. áhrif á hjarta, lungu, taugakerfi og húð (sjá upplýsingar varðandi ávísun þeirra krabbameinslyfja sem eru notuð).

Áhrif krabbameinslyfjameðferðar á rauðkorn og blóðflögur

Meðferð með filgrastimi einu sér kemur ekki í veg fyrir blóðflagnafæð og blóðleysi vegna mergbælandi krabbameinslyfjameðferðar. Vegna þess að mögulegt er að meðhöndla sjúklinga með stærri skömmtum af krabbameinslyfjum (t.d. óskertir skammtar í meðferðaráætlun) geta þeir verið í meiri hættu á að fá blóðflagnafæð og blóðleysi. Mælt er með reglulegri talningu á fjölda blóðflagna og blóðkornaskilum. Gæta skal sérstakrar varúðar þegar gefin eru krabbameinslyf, hvort heldur eitt eða fleiri samtímis, sem vitað er að geta valdið alvarlegri blóðflagnafæð.

Sýnt hefur verið fram á að stofnfrumur blóðmyndandi frumna sem hafa verið losaðar með filgrastimi úr beinmerg út í blóðið, minnka blóðflagnafæð og stytta þann tíma sem hún varir, í kjölfar beinmergsbælingar eða beinmergseyðingar með krabbameinslyfjum.

Aðrar sérstakar varúðarráðstafanir

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

Stöku sinnum hefur verið tilkynnt um æðaraskanir, svo sem teppusjúkdóm í bláæðum og raskanir á vökvarúmmáli hjá sjúklingum sem fá háskammta krabbameinslyfjameðferð og síðan ígræðslu.

Greint hefur verið frá hýsilssótt (GvHD) og dauðsföllum hjá sjúklingum sem fengu hvítkornavaxtaþætti (G-CSF) eftir ósamgena beinmergsígræðslu (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Aukin blóðmyndandi virkni í beinmerg sem svörun við meðferð með vaxtarþáttum hefur verið sett í samhengi við tímabundin frávik á beinaskönnun. Þetta ber að hafa í huga þegar niðurstöður á myndum af beinum eru túlkaðar.

Sérstakar varúðarráðstafanir hjá sjúklingum sem gangast undir losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið

Losun út í blóðið

Ekki liggur fyrir neinn framsýnn samanburður á ráðlögðu losunaraðferðunum tveimur (filgrastim eitt og sér eða ásamt beinmergsbælandi krabbameinslyfjameðferð) innan sama sjúklingahóps. Mikill munur á sjúklingum innbyrðis og á rannsóknarprófum á CD34⁺ frumum táknað er erfitt er að bera saman mismunandi rannsóknir. Því er erfitt að mæla með ákjósanlegustu aðferðinni. Valið um losunaraðferð þarf að íhuga með hliðsjón af heildar markmiðum meðferðar hjá hverjum sjúklingi fyrir sig.

Fyrri meðferð með frumudrepani lyfjum

Ekki er víst að sjúklingar sem hafa gengist undir mjög umfangsmikla beinmergsbælandi meðferð nái nægilegri losun blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið til þess að ná þeim lágmarks afrakstri sem mælt er með ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ frumur/kg) eða jafn mikilli hröðun við að ná eðlilegum blóðflagnafjölda á ný.

Sum frumueyðandi lyf hafa sérlega miklar eiturverkanir á stofnfrumur blóðmyndandi frumna og geta haft neikvæð áhrif á losun þeirra. Lyf á borð við melfalan, karmústín (BCNU) og karbóplatín geta dregið úr afrakstri stofnfrumna blóðmyndandi frumna, séu þau gefin í langan tíma áður en reynt er að losa stofnfrumurnar. Hins vegar hefur verið sýnt fram á að notkun melfalans, karbóplatíns eða karmústín (BCNU) samhliða filgrastimi er árangursrík til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna. Þegar fyrirséð er ígræðsla eigin stofnfrumna blóðmyndandi frumna er mælt með því að undirbúa losun stofnfrumnanna snemma í meðferðaráætlun sjúklingsins. Sérstaklega verður að fylgjast með fjölda losaðra stofnfrumna blóðmyndandi frumna hjá slíkum sjúklingum áður en háskammtameðferð með krabbameinslyfjum hefst. Ef afrakstur er ófullnægjandi samkvæmt fyrrgreindum forsendum skal íhuga aðrar meðferðarleiðir sem ekki kalla á stuðningsmeðferð með stofnfrumum.

Mat á afrakstri stofnfrumna

Við mat á fjölda þeirra stofnfrumna blóðmyndandi frumna sem er safnað frá sjúklingum sem fá filgrastim þarf að gæta sérstaklega vel að magngreiningaraðferðinni. Niðurstöður flæðisfrumugreiningar á fjölda CD34⁺ frumna eru breytilegar eftir þeirri tilteknu aðferð sem notuð er og ráðleggingar varðandi fjölda sem byggjast á rannsóknnum í öðrum rannsóknastofum skal því túlka með varúð.

Tölfræðileg greining á tengslum milli fjölda CD34⁺ frumna sem gefnar voru á ný með innrennsli og þess hve hratt blóðflögum fjölgar eftir háskammtameðferð með krabbameinslyfjum bendir til flókinna en samfelldra tengsla.

Ráðlagður lágmarks afrakstur sem nemur $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ frumur/kg byggist á reynslu samkvæmt birtum heimildum sem leitt hefur til viðunandi blóðmyndunar að nýju. Svo virðist sem fylgni sé milli afraksturs umfram þetta og hraðari bata, en minni afrakstur virðist hafa fylgni við hægari bata.

Sérstakar varúðarráðstafanir hjá heilbrigðum gjöfum sem gangast undir losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið

Losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið veitir ekki beinan klínískan ávinning fyrir heilbrigða gjafa og skal einungis notuð til undirbúnings fyrir ósamgena stofnfrumuígræðslu.

Losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðrás skal einungis eiga sér stað hjá gjöfum sem uppfylla venjuleg klínísk og rannsóknarskilyrði fyrir stofnfrumugjöf með sérstaka áherslu á blóðgildi og smitsjúkdóma.

Öryggi og verkun filgrastim hefur ekki verið metið hjá heilbrigðum gjöfum yngri en 16 ára eða eldri en 60 ára.

Tímabundin blóðflagnafæð (blóðflögur $< 100 \times 10^9/l$) í kjölfar notkunar filgrastims og hvítfrumusöfnunar sást hjá 35% einstaklinga sem þátt tóku í rannsóknum. Þar á meðal var tilkynnt um tvö tilvik þar sem blóðflögur voru $< 50 \times 10^9/l$ og var þetta tengt hvítfrumusöfnuninni.

Ef fleiri en ein hvítfrumusöfnun er nauðsynleg skal fylgjast sérstaklega grannt með gjöfum með $< 100 \times 10^9/l$ blóðflögur fyrir hvítfrumusöfnunina. Almennt á ekki að framkvæma söfnun ef blóðflagnafjöldi er $< 75 \times 10^9/l$.

Ekki skal framkvæma hvítfrumusöfnun hjá gjöfum sem eru í meðferð með segavarnarlyfjum eða eru með þekkta storkugalla.

Fylgjast skal með gjöfum sem fá G-CFS til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðrás þar til blóðgildi eru orðin eðlileg.

Tímabundnar breytingar á frumumyndun hafa komið fram hjá heilbrigðum gjöfum í kjölfar notkunar G-CSF. Ekki er vitað fyrir víst um gildi þessara breytinga. Engu að síður er ekki hægt að útiloka að fram komi illkynja kyrningaklón. Mælt er með að deildir sem annast hvítfrumusöfnun safni reglubundið og kerfisbundið upplýsingum um stofnfrumugjafa að lágmarki í 10 ár til að tryggja að fylgst sé með langtíma öryggi.

Sérstakar varúðarráðstafanir hjá viðtakendum ósamgena stofnfrumna blóðmyndandi frumna sem voru losaðar með filgrastimi

Nýjustu upplýsingar benda til að ónæmismilliverkanir milli ósamgena ígræðslu stofnfrumna blóðmyndandi frumna og viðtakandans kunni að tengjast aukinni hættu á bráðri eða langvinnri hýsilssótt, samanborið við beinmergsígræðslu.

Sérstakar varúðarráðstafanir hjá sjúklingum með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð

Ekki skal gefa filgrastim sjúklingum með alvarlega meðfædda daufkyrningafæð sem fá hvítblæði eða sýna merki um myndun hvítblæðis.

Blóðfrumnafjöldi

Aðrar breytingar á blóðfrumum geta átt sér stað, þ.á m. blóðleysi og tímabundin fjölgun kyrningastofnfrumna og þá þarf að hafa náið eftirlit með frumutalningu.

Umbreyting yfir í hvítblæði eða mergmisþroskaheilkenni

Þess skal sérstaklega gætt við greiningu á alvarlegri, langvarandi daufkyrningafæð að hún sé aðgreind frá öðrum blóðmyndunarsjúkdómum t.d. vanmyndunarbólóleysi, mergmisþroska og kyrningahvítblæði. Áður en meðferð er hafin á að gera heildstæða talningu á blóðfrumum með deili- og blóðflagnatalningu, auk þess sem leggja skal mat á formgerð beinmergs og litningagerð.

Hjá sjúklingum með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð sem fengu meðferð með filgrastimi í klínískum rannsóknum sást lág tíðni (um það bil 3%) mergmisþroskaheilkennis eða hvítblæðis. Þessa hefur einungis orðið vart hjá sjúklingum með meðfædda daufkyrningafæð. Mergmisþroski og hvítblæði eru þekktir fylgikvillar sjúkdómsins og tengsl við meðferð með filgrastimi eru óljós. Undirhópur u.þ.b. 12% sjúklinga sem í upphafi höfðu eðlilega frumumyndun, sýndu síðar við endurteknar venjubundnar rannsóknir fram á frávik, þ.á.m. á einstæðu 7. Sem stendur er óljóst hvort langtíma meðferð sjúklinga með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð muni auka hættu á afbrigðilegri frumumyndun eða umbreytingu yfir í mergmisþroska eða hvítblæði. Mælt er með því

að rannsóknir á formgerð og frummyndun beinmergs séu gerðar með reglulegu millibili (á um það bil 12 mánaða fresti).

Aðrar sérstakar varúðarráðstafanir

Útiloka skal orsakir tímabundinnar daufkyrningafæðar, svo sem veirusýkingar.

Blóðmiga var algeng og próteinmiga kom fram hjá fáeinum sjúklingum. Reglulega skal rannsaka þvag með tilliti til þessa.

Öryggi og verkun hjá nýburum og sjúklingum með daufkyrningafæð af völdum sjálfsnæmis hefur ekki verið staðfest.

Sérstakar varúðarráðstafanir hjá sjúklingum með HIV sýkingu

Blóðfrumnaþjöldi

Fylgjast skal náð með heildarfjölda daufkyrninga (ANC), einkum fyrstu vikur meðferðar með filgrastimi. Hjá sumum sjúklingum getur komið fram mjög hröð svörun og daufkyrningum fjölgað umtalsvert í tengslum við fyrsta skammt af filgrastimi. Ráðlagt er að mæla ANC daglega fyrstu 2 til 3 daga lyfjagjafar með filgrastimi. Síðan er mælt með að ANC sé mælt að minnsta kosti tvisvar sinnum í viku fyrstu tvær vikurnar og síðan vikulega eða aðra hvora viku sem viðhaldsmeðferð. Við meðferð sem gefin er með hléum, þar sem hver skammtur er 30 milljón einingar /dag (300 míkrogrömm/dag) af filgrastimi, getur ANC-gildi sjúklings sveiflast mjög mikið. Til að ákvarða lágsta punkt eða lágildi ANC hjá sjúklingnum er mælt með því að blóðsýni til ákvörðunar á ANC séu tekin rétt áður en gjöf filgrastims skv. skammtaáætlun er fyrirhuguð.

Áhætta sem tengist auknum skömmtum beinmergsbælandi lyfja

Meðferð með filgrastim einu og sér kemur ekki í veg fyrir blóðflagnafæð og blóðleysi af völdum mergbælandi lyfja. Þar sem unnt er að gefa stærri skammta eða fleiri gerðir þessara lyfja þegar veitt er meðferð með filgrastimi kann að vera meiri hættu á að fram komi blóðflagnafæð eða blóðleysi. Mælt er með reglulegri talningu blóðfrumna (sjá hér að framan).

Sýkingar og illkynja sjúkdómar sem valda beinmergsbælingu

Daufkyrningafæð getur verið af völdum tækifærissýkingar í beinmerg, t.d. *Mycobacterium avium* fléttu, eða af völdum illkynja sjúkdóma á borð við eitlaæxli. Hjá sjúklingum með þekktar sýkingar í beinmerg eða illkynja sjúkdóm í beinmerg, skal íhuga viðeigandi meðferð við undirliggjandi sjúkdómi auk filgrastim til meðferðar við daufkyrningafæð. Ekki hefur með óbyggjandi hætti verið sýnt fram á áhrif filgrastims á daufkyrningafæð af völdum sýkingar í beinmerg eða illkynja sjúkdóms.

Allir sjúklingar

Lyfið inniheldur 50 mg af sorbitóli. Sjúklingar með arfgengt frúktósaþþol mega ekki fá lyfið nema það sé mjög nauðsynlegt.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. nær laust við natríum.

Nálarhlíf áfylltu sprautunnar inniheldur þurrt náttúrulegt gúmmí (latexafleiðu), sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Öryggi og verkun filgrastims sem gefið er á sama degi og beinmergsbælandi krabbameinslyfjameðferð með frumueyðandi lyfjum, hefur ekki verið ákvarðað nákvæmlega. Vegna þess hversu kyrningafrumur í hraðri skiptingu eru næmar fyrir beinmergsbælandi, frumueyðandi krabbameinslyfjameðferð, er ekki mælt með því að veita meðferð með filgrastim í 24 klst. fyrir og í

24 klst. eftir krabbameinslyfjameðferð. Bráðabirgðaniðurstöður vegna nokkurra sjúklinga sem fengu filgrastim samhliða 5-flúorúrasili benda til þess að daufkyrningafæð geti versnað.

Hugsanlegar milliverkanir við aðra vaxtarþætti blóðfrumna og við cýtókín hafa ekki enn verið rannsakaðar í klínískum rannsóknum.

Vegna þess að litíum stuðlar að losun daufkyrninga er líklegt að litíum auki verkun filgrastims. Enda þótt þessi milliverkun hafi ekki verið rannsökuð formlega liggja ekki fyrir neinar vísbendingar um að hún sé skaðleg.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun filgrastims á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun. Vart hefur orðið við aukna tíðni þess að fósturvísar tapist hjá kaninum við hátt margfeldi klínískrar útsetningar og þegar um er að ræða eiturvekanir á móður (sjá kafla 5.3). Greint hefur verið frá því í birtum heimildum að sýnt hafi verið fram á að filgrastim fari yfir fylgju hjá þunguðum konum.

Filgrastim er ekki ætlað til notkunar á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort filgrastim/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með filgrastim.

Frjósemi

Filgrastim hafði ekki áhrif á æxlunargetu né frjósemi hjá karlkyns eða kvenkyns rottum (sjá kafla 5.3). Áhrif filgrastims á frjósemi manna eru ekki þekkt.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Filgrastim hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hugsanlega getur orðið vart við sundl eftir gjöf filgrastims (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Alvarlegustu aukaverkanirnar sem kunna að koma fram við meðferð með filgrastimi eru meðal annars: bráðaofnæmisviðbrögð, alvarlegar aukaverkanir í lungum (m.a. millivefslungnabólga og brátt andnauðarheilkenni), háræðalekaheilkenni, alvarleg miltisstækkun/miltisrof, þróun yfir í mergmisþroskaheilkenni eða hvítblæði hjá sjúklingum með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð, hýsilssótt hjá sjúklingum sem fá ósamgena beinmergsígræðslu eða gjöf blóðmyndandi stofnfrumna úr beinmerg út í blóðið og sigðkornakreppa hjá sjúklingum með sigðkornasjúkdóm.

Þær aukaverkanir sem algengast var að tilkynnt væri um voru sóthiti, stoðkerfisverkir (þ.m.t. beinverkir, bakverkir, liðverkir, vöðvaverkir, verkir í útlimum, stoðkerfisverkir, stoðkerfisverkir fyrir brjósti, verkir á hálsi), blóðleysi, uppköst og ógleði. Í klínískum rannsóknum á krabbameinssjúklingum reyndust stoðkerfisverkir vægir eða í meðallagi alvarlegir hjá 10% og alvarlegir hjá 3% sjúklinga.

Tafla með lista yfir aukaverkanir

Upplýsingarnar á töflunum hér á eftir lýsa aukaverkunum sem tilkynnt var um í klínískum rannsóknum og sem einstaklingar tilkynntu um af sjálfsdáðum. Innan hvers tíðniflokks eru algengustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

MedDRA liffæraflokkur	Aukaverkanir			
	Mjög algengar (≥ 1/10)	Algengar (≥ 1/100 til < 1/10)	Sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100)	Mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Sýklasótt Berkjubólga Sýking í efri hluta öndunarfæra Þvagrásarsýking		
Blóð og eitlar	Blóðflagnafæð Blóðleysi ^c	Miltisstækkun ^a Minnkaður blóðrauði ^c	Hvítfrumnafjölgun ^a	Miltisrof ^a Sigðkornablóðleysi ásamt sigðkornakreppu ^a
Ónæmiskerfi			Ofnæmi Lyfjaofnæmi ^a Hýsilssótt ^b	Bráðaofnæmisviðbrögð
Efnaskipti og næring		Minnkuð matarlyst ^a Aukinn laktat dehýdrógenasi í blóði	Þvagsýrudreyri Aukin þvagsýra í blóði	Lækkaður blóðsykur Kristallagigt ^b (pýrófosfatsbrjóskskólkun) Raskanir á vökvarúmmáli
Geðræn vandamál		Svefnleysi		
Taugakerfi	Höfuðverkur ^a	Sundl Skert húðskyn Náladofi		
Æðar		Háþrýstingur Lágþrýstingur	Bláæðastífla ^d	Háræðalekaheilkenni ^a Ósæðarbólga
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Blóðhósti Mæði Hósti ^a Verkir í munni og koki ^{a, c} Blóðnasir	Brátt andnauðarheilkenni ^a Öndunarbílun ^a Lungnabjúgur ^a Lungnablæðing Millivefjarlungna- sjúkdómur ^a	

MedDRA líffæraflokkur	Aukaverkanir			
	Mjög algengar (≥ 1/10)	Algengar (≥ 1/100 til < 1/10)	Sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100)	Mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)
			Lungnaíferð ^a Súrefnisskortur	
Meltingarfæri	Niðurgangur ^{a, e} Uppköst ^{a, e} Ógleði ^a	Verkir í munni Hægðatregða ^c		
Lifur og gall		Lifrarstækkun Aukinn alkalískur fosfatasí í blóði	Aukinn aspartat amínótransferasi Aukinn gamma-glutamýl transferasi	
Húð og undirhúð	Skalli ^a	Útbrot ^a Húðroði	Dröfnuörðuútbrot	Æðabólga í húð ^a Sweets heilkenni (bráður daufkyrningahúðsjúkdómur ásamt hita)
Stoðkerfi og stoðvefur	Verkir í stoðkerfi ^c	Vöðvakrampar	Beinþynning	Minnkuð beinþéttni Versnun iktsýki
Nýru og þvafæri		Sársauki við þvagliát Blóðmiga	Prótínmiga	Nýrnahnoðrabólga Óeðlileg þvagliát
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Preyta ^a Bólga í slímhúð ^a Sótthiti	Verkir fyrir brjósti ^a Verkir ^a Þróttleysi ^a Vanlíðan ^e Útlimabjúgur ^e	Viðbrögð á stungustað	
Áverkar og eitranir		Viðbrögð við blóðgjöf ^e		

^aSjá kaflann: Lýsing á völdum aukaverkunum

^bTilkynnt hefur verið um hýsilssótt og dauðsföll hjá sjúklingum í kjölfar ósamgena beinmergsígræðslu (sjá kaflann Lýsing á völdum aukaverkunum)

^cÞar með talið beinverkir, bakverkir, liðverkir, vöðvaverkir, verkir í útlim, verkir í stoðkerfi, verkir í stoðkerfi fyrir brjósti, verkir í hálsi

^dTilvik komu fram eftir markaðssetningu hjá sjúklingum sem gengust undir beinmergsígræðslu eða losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið

^eAukaverkanir með hærra nýgengi hjá sjúklingum sem fengu filgrastim en lyfleysu og sem tengjast afleiðingum undirliggjandi illkynja sjúkdóms eða frumskemmandi krabbameinsmeðferðar

Lýsing á völdum aukaverkunum

Ofnæmi

Hjá krabbameinssjúklingum var tilkynnt um viðbrögð af ofnæmisgerð svo sem bráðaofnæmi, útbrot, ofsakláða, ofsabjúg, mæði og lágþrýsting við fyrstu eða síðari meðferð í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu. Á heildina litið var oftast tilkynnt um slíkt í kjölfar lyfjagjafar í bláæð. Í sumum tilvikum hafa einkenni komið aftur þegar lyfið er gefið á ný sem gefur til kynna orsakasamhengi. Hætta skal notkun filgrastims fyrir fullt og allt hjá sjúklingum sem fá alvarleg ofnæmisviðbrögð.

Aukaverkanir á lungu

Í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um aukaverkanir í lungum á borð við millivefjalungnasjúkdóm, lungabjúg og lungnaíferð sem stundum enduðu með öndunarbílun eða bráðu andnaðarheilkenni (ARDS), sem kunnir að reynast banvænt. (sjá kafla 4.4).

Miltisstækkun og miltisrof

Greint hefur verið frá tilvikum um miltisstækkun og miltisrof eftir gjöf filgrastims. Sum tilvik miltisrofs leiddu til dauða (sjá kafla 4.4).

Háræðalekaheilkenni

Tilfelli háráðalekaheilkennis hafa verið tilkynnt eftir markaðssetningu með notkun hvítkornavaxtarþátta (G-CSFs). Tilfellin hafa yfirleitt komið fyrir hjá sjúklingum með illkynja sjúkdóma með meinvörpum, sýklasótt og hjá sjúklingum á lyfjameðferð með mörgum krabbameinslyfjum eða undirgangast blóðskiljun (sjá lið 4.4.)

Æðabólga í húð

Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um tilvik æðabólgu í húð hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með filgrastimi. Virknihátturinn að baki æðabólgu hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með filgrastimi er ekki þekktur. Tilkynnt var um æðabólgu í húð við langtímanotkun hjá 2% sjúklinga með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð

Hvítfrumna fjölgun

Vart varð við hvítfrumna fjölgun ($WBC > 50 \times 10^9/l$) hjá 41% gjafa og tímabundna blóðflagnafæð (blóðflögur $< 100 \times 10^9/l$) hjá 35% gjafa í kjölfar meðferðar með filgrastimi og hvítfrumna söfnun (sjá kafla 4.4).

Sweets heilkenni

Tilkynnt hefur verið um tilvik um Sweets heilkenni (bráður daufkyrningahúðsjúkdómur ásamt hita) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með filgrastimi.

Kristallagigt (pýrófosfatsbrjóskkölkun)

Tilkynnt hefur verið um kristallagigt (pýrófosfatsbrjóskkölkun) hjá krabbameinssjúklingum sem eru meðhöndlaðir með filgrastimi.

Hýsilssótt

Tilkynnt hefur verið um hýsilssótt og dauðsföll hjá sjúklingum sem fengu G-CSF í kjölfar ósamgena beinmergsgræðslu (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Börn

Gögn úr klínískum rannsóknum á börnum gefa til kynna að öryggi og verkun filgrastims séu svipuð hjá fullorðnum, börnum og unglíngum sem fá frumudrepani krabbameinslyfjameðferð, sem gefur til kynna að enginn aldurstengdur munur sé á lyfjahvörfum filgrastims. Eina aukaverkunin sem tilkynnt var um með samræmdum hætti var verkir í stoðkerfi, en það er ekki frábrugðið þeirri reynslu sem fram kom hjá fullorðnum.

Ekki liggja fyrir nægileg gögn til að meta nánar notkun filgrastims hjá börnum.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Engin munur á öryggi eða verkun kom fram á milli einstaklinga eldri en 65 ára samanborið við yngri fullorðnum (> 18 ára) sem fengu frumueyðandi krabbameinslyfjameðferð og klínísk reynsla hefur ekki greint mismun í svörun milli aldraðra og yngri fullorðinna sjúklinga. Ekki liggja fyrir nægileg gögn til að meta filgrastim notkun hjá öldruðum einstaklingum við öðrum samþykktum Grastofil ábendingum.

Börn með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð

Tilvik minni beinþéttni og beinþynningar hafa verið skráð hjá börnum með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð sem fengu langvarandi meðferð með filgrastim.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Áhrif ofskömmtunar Grastofil hafa ekki verið staðfest. Þegar meðferð með filgrastimi er hætt veldur það venjulega 50% fækkun daufkyrninga í blóðrás innan 1 til 2 daga en eðlilegum gildum er náð á 1 til 7 dögum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisörvar, þættir til örvunar, ATC-flokkur: L03AA02
Grastofil er samheitalíftæknilyf. Ítarlegar upplýsingar eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Lyfhrif

Hvítkornavaxtarþáttur manna (Human G-CSF) er glýkóprótín sem stjórnar myndun og losun virkra daufkyrninga úr beinmerg. Grastofil inniheldur r-metHuG-CSF (filgrastim) og eykur fjölda daufkyrninga í blóðrás verulega innan 24 klst. en einkjörnungum fjölga óverulega. Hjá sumum sjúklingum með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð getur filgrastim einnig valdið lítilsháttar fjölgun rauðkyrninga og basakyrninga í blóðrásinni, miðað við upphafsgildi. Sumir þessara sjúklinga kunna að hafa verið með rauðkyrningager eða basakyrningager áður en meðferð hófst. Fjölgun daufkyrninga er skammtaháð við ráðlagða skammta. Daufkyrningar sem verða til vegna svörunar gagnvart filgrastimi hafa eðlilega eða aukna virkni samkvæmt prófum á efnasækni og átfrumuvirkni. Þegar meðferð með filgrastimi er hætt veldur það venjulega 50% fækkun daufkyrninga í blóðrás innan 1 til 2 daga en eðlilegum gildum er náð á 1 til 7 dögum.

Notkun filgrastims hjá sjúklingum sem gangast undir frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð dregur marktækt úr nýgengi, alvarleika og tímalengd daufkyrningafæðar og daufkyrningafæðar með hita. Meðferð með filgrastimi dregur marktækt úr tímalengd daufkyrningafæðar með hita, notkun sýklalyfja og sjúkrahúsvist eftir innleiðslu krabbameinslyfjameðferðar gegn bráðu mergfrumumyndandi hvítblæði eða beinmergseyðingu sem undanfara beinmergsígræðslu. Nýgengi hita og skráðra sýkinga minnkaði í hvorugu tilvikinu. Ekki dró úr tímalengd hita hjá sjúklingum sem gengust undir beinmergseyðingu sem undanfara beinmergsígræðslu.

Notkun filgrastims eins sér eða eftir krabbameinslyfjameðferð losar stofnfrumur blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðrásina. Þessum samgena stofnfrumum blóðmyndandi frumna er unnt að safna og gefa síðan sjúklingnum með innrennsli í kjölfar háskammta krabbameinslyfjameðferðar,

annaðhvort í stað eða til viðbótar beinmergsígræðslu. Með því að gefa stofnfrumur blóðmyndandi frumna með innrennsli batnar blóðmyndun hraðar og því dregur úr lengd þess tíma sem hættu er á blæðingafylgikvillum og þörf fyrir blóðflagnagjöf.

Þeir sem fengu ósamgena stofnfrumur blóðmyndandi frumna sem losaðar voru með filgrastimi náðu mun hraðar eðlilegum blóðfræðilegum gildum á ný sem leiddi til verulega styttri tíma fram að eðlilegum blóðflögugildum án stuðnings samanborið við ósamgena beinmergsígræðslu.

Í einni aftursýnni evrópskri rannsókn, þar sem mat var lagt á notkun hvítkornavaxtarþátta eftir ósamgena beinmergsígræðslu hjá sjúklingum með brátt hvítblæði, bentu niðurstöður til aukinnar hættu á hýsilssótt, meðferðartengdum dauða og dauða þegar hvítkornavaxtarþáttur var gefinn. Í annarri aftursýnni alþjóðlegri rannsókn á sjúklingum með brátt eða langvarandi mergfrumumyndandi hvítblæði var ekki sýnt fram á nein áhrif á hættu á hýsilssótt, meðferðartengdum dauða né dauða. Í safngreiningu á rannsóknum á ósamgena ígræðslum sem tók til niðurstaðna úr níu framsýnum slembiröðuðum rannsóknum, 8 aftursýnum rannsóknum og 1 tilfella-viðmiðarannsókn, var ekki sýnt fram á áhrif á hættu á bráðri hýsilssótt, langvinnri hýsilssótt eða snemmkomnum meðferðartengdum dauða.

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

^a Greiningin felur í sér rannsóknir varðandi beinmergsígræðslur á þessu tímabili; í sumum rannsóknum var stuðst við GM-CSF

^b Rannsóknin felur í sér sjúklinga sem fengu beinmergsígræðslu á þessu tímabili

Notkun filgrastim við losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna hjá heilbrigðum gjöfum á undan ósamgena ígræðslu stofnfrumna blóðmyndandi frumna

Hjá heilbrigðum gjöfum nægir skammtur sem nemur 10 míkrógrömm/kg/dag undir húð í 4 til 5 daga í röð til að safna sem nemur $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ frumur/kg líkamsþyngdar þega hjá flestum gjöfum eftir tvær hvítfrumusafnanir.

Notkun filgrastims hjá sjúklingum, börnum eða fullorðnum, með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð (alvarlega meðfædda, lotubundna eða sjálfvakta daufkyrningafæð) veldur viðvarandi aukningu á heildarfjölda daufkyrninga í blóðrásinni og dregur úr sýkingum og tengdum atvikum.

Notkun filgrastims handa sjúklingum með HIV sýkingu viðheldur eðlilegum fjölda daufkyrninga en tilgangur þess er að gera mögulega viðeigandi skömmtun veirulyfja og/eða annarra mergbælandi meðferða. Engar vísbendingar eru um að sjúklingar með HIV sýkingu sem fá filgrastim sýni aukna eftirmyndun HIV.

Eins og með aðra vaxtarþætti blóðfrumna hafa prófanir *in vitro* sýnt fram á örvandi eiginleika G-CSF á innþekjufrumur í fólki.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Í kjölfar lyfjagjafar ráðlagðra skammta undir húð helst styrkur í sermi hærrí en 10 ng/ml í 8 – 16 klst.

Dreifing

Dreifingarrúmmálið í blóði er u.þ.b. 150 ml/kg.

Brotthvarf

Komið hefur í ljós að úthreinsun filgrastims fer fram samkvæmt fyrsta stigs lyfjahvörfum bæði í kjölfar lyfjagjafar undir húð og í bláæð. Helmingunartími filgrastims í sermi er u.þ.b. 3,5 klst. og úthreinsunartíðnin u.þ.b. 0,6 ml/mín/kg. Við stöðugt innrennsli með filgrastimi í allt að 28 daga hjá sjúklingum sem voru að jafna sig eftir samgena beinmergsígræðslu, komu ekki fram nein merki um uppsöfnun lyfs og helmingunartími brotthvarfs var svipaður.

Línuleiki

Það er jákvæð línuleg fylgni milli skammts og styrks filgrastims í sermi, hvort sem lyfjagjöf fór fram í bláæð eða undir húð.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum á eituráhrifum endurtekinna skammta af filgrastimi, sem stóðu í allt að 1 ár, komu í ljós breytingar sem rekja mátti til væntrar lyfjafræðilegrar verkunar, þ.m.t. fjölgun hvítfrumna, offjölgun mergfrumna (myeloid hyperplasia) í beinmerg, kyrningamyndun utan beinmergs (extramedullary granulopoiesis) og stækkun á milta. Þessar breytingar gengu allar til baka eftir að meðferð var hætt.

Áhrif filgrastims á þroskun fyrir fæðingu hafa verið rannsökuð hjá rottum og kaninum. Gjöf filgrastims (80 µg/kg/dag) í æð hjá kaninum meðan á líffæramyndun stóð hafði eituráhrif á móðurina og jók tíðni fósturláta og fósturmíssis eftir hreiðrun (post-implantation loss), auk þess að draga úr fjölda lifandi fæddra unga og fæðingarþyngd.

Í gögnum um annað lyf sem er svipað Grastofil og inniheldur filgrastim, má sjá sambærileg áhrif, ásamt auknum vansköpunum fóstura við skammta sem námu 100 µg/kg/dag, en þeir skammtar hafa eituráhrif á móðurina og jafngilda altækri útsetningu sem er u.þ.b. 50-90 sinnum sú útsetning sem næst hjá sjúklingum sem fá klíníska skammta sem nema 5 µg/kg/dag. Mörk engra merkjanlegra skaðlegra áhrifa (no observed adverse effect level) fyrir eituráhrif á fóstur eða fósturvísa í rannsókninni voru 10 µg/kg/dag, sem jafngildir altækri útsetningu sem er u.þ.b. 3-5 sinnum sú útsetning sem næst hjá sjúklingum sem fá klíníska skammta.

Hjá unगाfullum rottum sáust engin eituráhrif á móður eða fóstur við skammta allt að 575 µg/kg/dag. Afkvæmi rottna sem fengu filgrastim á tímabilinu kringum fæðingu og meðan ungar voru á spena sýndu seinkun í ytri aðgreiningu (external differentiation) og skertan vöxt (≥ 20 µg/kg/dag), auk lítillega skertrar lifunar (100 µg/kg/dag).

Filgrastim hafði engin merkjanleg áhrif á frjósemi hjá karlkyns eða kvenkyns rottum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Ísediksýra
Natríum hýdroxíð
Sorbitól (E420)
Pólýsorbitat 80
Vatn fyrir stungulyf.

6.2 Ósamrýmanleiki

Filgrastim getur aðsogast á gler og plastefni eftir þynningu.

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

6.3 Geymsluþol

3 ár.

Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika þynntrar innrennslislausnar í 24 klst. við 2 °C til 8 °C. Með hliðsjón af hugsanlegri örverumengun skal nota lyfið tafarlaust. Ef það er ekki notað tafarlaust eru geymslutími við notkun og ástand fyrir notkun á ábyrgð notanda og yfirleitt ekki lengri en 24 klst við 2 °C til 8 °C, nema þynning hafi farið fram við staðlaða og gildaða smitgát.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C). Má ekki frjósa.

Geymið sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Stöðugleiki Grastofil minnkar ekki þó það frjósi einu sinni fyrir slysi. Ef Grastofil hefur verið í frosti í meira en 24 klst. eða frýs oftari en einu sinni skal ekki nota það.

Í samræmi við fyrningu og ef ferðast þarf með lyfið, má sjúklingur taka Grastofil úr kæli og geyma það við stofuhita (ekki yfir 25°C) í eitt skipti í allt að 15 daga. Í lok þessa tímabils má ekki setja Grastofil aftur inn í kæli og skal því fargað í samræmi við gildandi reglur.

Geymsluskiyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Áfyllt sprauta úr gleri af gerð I með áfastri nál úr ryðfríu stáli á endanum sem ekki er hægt að fjarlægja og með áprentuðum kvarðamerkingum frá 1 til 40 fyrir allt frá 0.1 ml og 1 ml á bol sprautunnar. Nálarhlíf áfylltu sprautunnar inniheldur þurrtt náttúrulegt gúmmí (latex, sjá kafla 4.4). Hver áfyllt sprauta inniheldur 0,5 ml af lausn.

Pakkningastærðir: Öskjur sem innihalda 1 eða 5 áfylltar sprautur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Ef á þarf að halda má þynna Grastofil með 5% glúkósa í formi stungulyfs/innrennslislyfs, lausnar. Aldrei er mælt með svo mikilli þynningu að hún veiti endanlegum styrk sem nemur innan við 0,2 milljón einingar (2 µg) á ml.

Skoða skal útlit lausnarinnar fyrir notkun. Aðeins skal nota tærar lausnir sem eru lausar við agnir. Hristið ekki.

Hjá sjúklingum sem fá filgrastim þynnt niður í styrk sem nemur minna en 1,5 milljón einingar (15 µg) á ml, skal bæta við albúminí úr sermi manna (HSA) þannig að endanlegur styrkur verði 2 mg/ml. Dæmi: Ef endanlegt rúmmál er 20 ml skal, ef heildarskammtur af filgrastimi er minni en 30 milljón einingar (300 µg), bæta út í 0,2 ml af 200 mg/ml (20%) albúminlausn úr sermi manna. Grastofil inniheldur engin rotvarnarefni. Vegna hættu á örverusmiti eru áfylltu Grastofil-sprauturnar aðeins einnota.

Við þynningu með 5% glúkósa má nota Grastofil með gleri og ýmsum tegundum af plasti, svo sem PVC, pólýólefíni (samfjöllidu úr pólýprópýleni og pólýetýleni) og pólýprópýleni.

Förgun

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18 október 2013
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

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

1. HEITI LYFS

Grastofil 48 milljón einingar/0,5 ml stungulyf/innrennslislyf, lausn í áfylltri sprautu

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af lausn inniheldur 96 milljón einingar (milljón einingar) (jafngildir 960 míkrogrömmum [μg]) af filgrastimi.

Hver sprauta með 0,5 ml af lausn inniheldur 48 milljón einingar (480 míkrogrömm) af filgrastimi (960 míkrogrömm/ml).

Filgrastim er raðbrigða metiónýl kyrningavaxtarþáttur manna framleiddur í *Escherichia coli* (BL21) með raðbrigða DNA tækni.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver ml af lausn inniheldur 50 mg af sorbitóli (E420) (sjá kafla 4.4).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf /innrennslislyf, lausn

Tær, litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Grastofil er ætlað til þess að draga úr lengd daufkyrningafæðar og nýgengi daufkyrningafæðar ásamt hita hjá sjúklingum sem fá meðferð með viðurkenndum frumudrepandi krabbameinslyfjum við illkynja sjúkdómi (nema langvinnu kyrningahvítblæði og mergmisþroskaheilkenni) og til þess að draga úr lengd daufkyrningafæðar hjá fullorðnum sjúklingum sem gangast undir beinmergseyðandi meðferð og síðan beinmergsígræðslu sem talið er að eigi langvarandi alvarlega daufkyrningafæð á hættu.

Öryggi og verkun Grastofil eru svipuð hjá fullorðnum, börnum og unglingum sem fá frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð.

Grastofil er ætlað til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið (PBPC).

Hjá sjúklingum, börnum eða fullorðnum, með alvarlega meðfædda, lotubundna eða sjálfvakna daufkyrningafæð með heildar daufkyrningafjölda (ANC) sem nemur $0,5 \times 10^9/l$ og sögu um alvarlegar eða endurteknar sýkingar, er langtíma lyfjagjöf með Grastofil ætluð til þess að auka daufkyrningafjölda og draga úr nýgengi og tímalengd atvika sem tengjast sýkingum.

Grastofil er ætlað til meðferðar við þrálátri daufkyrningafæð (ANC innan við eða sem nemur $1,0 \times 10^9/l$) hjá sjúklingum með langt gengna HIV sýkingu til þess að draga úr hættu á bakteríusýkingum þegar aðrar leiðir til að meðhöndla daufkyrningafæð eiga ekki við.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Grastofil meðferð skal aðeins veita í samstarfi við sérfræðideild á sviði krabbameinslækninga sem hefur reynslu á sviði meðferðar með kyrningavaxtarþætti (G-CSF) og blóðmeinafræði og býr yfir nauðsynlegri aðstöðu til sjúkdómsgreiningar. Losunar- og blóðskiljunarferli skulu framkvæmd í samstarfi við krabbameins- og blóðmeinafræðideild með viðunandi reynslu á þessu sviði þar sem hægt er að hafa viðeigandi eftirlit með blóðmyndandi frumum.

Viðurkennd frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð

Skammtar

Ráðlagður skammtur Grastofil er 0,5 milljón einingar/kg/dag (5 míkrogrömm/kg/dag). Ekki skal gefa fyrsta skammtinn af Grastofil fyrr en a.m.k. 24 klst. eftir frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð. Í slembiröðuðum klínískum rannsóknum var gefinn skammtur undir húð sem nam 230 míkrogrömm/m²/dag (4,0 til 8,4 míkrogrömm/kg/dag).

Halda skal daglegri skömmtun Grastofil áfram þar til áætluðu lággildi daufkyrninga hefur verið náð og daufkyrningafjöldi er orðinn eðlilegur á ný. Í kjölfar viðurkenndrar krabbameinslyfjameðferðar við föstum æxlum, eitlaæxlum og hvítblæði af eitilfrumugerð er búist við að það þurfi allt að 14 daga meðferð til þess að uppfylla þessar kröfur. Í kjölfar innleiðingar- og upprætíngarmeðferðar gegn bráðu kyrningahvítblæði er hugsanlegt að meðferðin verði nokkuð lengri (allt að 38 dagar) byggt á tegund, skammti og áætlun þeirrar frumudrepandi krabbameinslyfjameðferðar sem notuð er.

Hjá sjúklingum sem fá frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð verður yfirleitt vart við aukningu daufkyrningafjölda 1-2 dögum eftir að Grastofil meðferð er hafin. Til þess að fá áframhaldandi meðferðarsvörun skal hins vegar ekki hætta Grastofil meðferð fyrr en áætluðu lággildi hefur verið náð og daufkyrningagildi hafa náð eðlilegu bili á ný. Ekki er mælt með því að hætta Grastofil meðferð of snemma, eða áður en áætluðu lággildi er náð.

Lyfjagjöf

Grastofil má gefa sem daglega inndælingu undir húð eða sem daglegt innrennsli í bláæð, þynnt í 5% glúkósalausn sem gefin er á 30 mínútum (sjá kafla 6.6). Yfirleitt er ákjósanlegast að gefa lyfið undir húð. Rannsókn á lyfjagjöf með stökum skömmtum gaf til kynna að skömmtun í bláæð stytta hugsanlega þann tíma sem áhrifin vara. Ekki er ljóst hversu mikið klínískt gildi þessar niðurstöður hafa með tilliti til lyfjagjafar í fleiri skömmtum. Val á íkomuleið skal fara eftir hverjum einstökum klínískum aðstæðum.

Hjá sjúklingum sem fá beinmergseyðandi meðferð og síðan beinmergsígræðslu

Skammtar

Ráðlagður upphafsskammtur Grastofil er 1,0 milljón einingar/kg/dag (10 míkrogrömm/kg/dag). Fyrsti skammtur af Grastofil á að gefa að minnsta kosti 24 klukkustundum eftir krabbameinslyfjameðferð og að minnsta kosti 24 klukkustundum eftir beinmergsinnrennsli.

Þegar lágildi daufkyrninga hefur verið náð skal stilla daglegan skammt Grastofil smám saman með hliðsjón af svörun daufkyrninga sem nemur:

Heildar daufkyrningafjöldi (ANC)	Aðlögun skammta Grastofil
ANC > $1,0 \times 10^9/l$ í 3 daga samfleytt	Minnkað í 0,5 milljón einingar/kg/dag (5 míkrogrömm/kg/dag)
Að því loknu, ef ANC helst > $1,0 \times 10^9/l$ í 3 daga samfleytt	Notkun Grastofil hætt
Ef ANC minnkar í $< 1,0 \times 10^9/l$ meðan á meðferðartímabilinu stendur skal hækka skammt Grastofil aftur í samræmi við ofantalin skref	
ANC = heildar daufkyrningafjöldi	

Lyfjagjöf

Grastofil má gefa sem innrennsli í bláæð á 30 mínútum eða 24 klst. eða gefið með stöðugu 24 klst. innrennsli undir húð. Grastofil skal þynna með 20 ml af 5% glúkósalausn (sjá kafla 6.6).

Við losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið (PBPC) hjá sjúklingum í mergbælandi eða beinmergseyðandi meðferð sem fá samgena ígræðslu stofnfrumna blóðmyndandi frumna í kjölfarið

Skammtar

Ráðlagður skammtur Grastofil þegar það er notað eitt og sér við losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið er 1,0 milljón einingar/kg/dag (10 míkrogrömm/kg/dag) í 5-7 daga samfleytt. Tímasetning hvítfrumusöfnunar: ein eða tvær hvítfrumusafnanir á dögum 5 og 6, sem nægir oft. Við aðrar kringumstæður getur þurft á fleiri hvítfrumusöfnunum að halda. Halda skal áfram að gefa sömu skammta Grastofil fram að síðustu hvítfrumusöfnun.

Ráðlagður skammtur Grastofil við losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið eftir beinmergsbælandi krabbameinslyfjameðferð er 0,5 milljón einingar/kg/dag (5 míkrogrömm/kg/dag) frá fyrsta degi eftir að krabbameinslyfjameðferð lýkur þar til að magn daufkyrninga hefur náð áætluðu lágildi og daufkyrningafjöldi hefur náð eðlilegu bili á ný. Hvítfrumusöfnun á að fara fram á þeim tíma sem ANC hækkar úr $< 0,5 \times 10^9/l$ í $> 5,0 \times 10^9/l$. Hjá sjúklingum sem hafa ekki farið í umfangsmikla krabbameinslyfjameðferð nægir ein hvítfrumusöfnun oft. Við aðrar kringumstæður er mælt með aukalegum hvítfrumusöfnunum.

Lyfjagjöf

Grastofil þegar það er notað eitt og sér við losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið

Grastofil má gefa sem innrennsli í bláæð á 24 klst. eða með inndælingu undir húð. Fyrir innrennsli skal þynna Grastofil með 20 ml af 5% glúkósalausn (sjá kafla 6.6).

Grastofil við losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið eftir beinmergsbælandi krabbameinslyfjameðferð

Grastofil skal gefið með inndælingu undir húð.

Við losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið hjá heilbrigðum gjöfum fyrir ósamgena ígræðslu stofnfrumna blóðmyndandi frumna

Skammtar

Ef um er að ræða losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðrás hjá heilbrigðum gjöfum skal gefa Grastofil sem nemur 1,0 milljón einingum/kg/dag (10 míkrogrömm/kg/dag) í 4-5

daga samfleytt. Hefja skal hvítfrumusöfnun á degi 5 og halda áfram fram að degi 6 ef á þarf að halda til þess að safna 4×10^6 CD34⁺ frumum/kg líkamsþyngdar þegans.

Lyfjagjöf

Grastofil skal gefið með inndælingu undir húð.

Hjá sjúklingum með alvarlega, langvinna daufkyrningafæð (SCN)

Skammtar

Meðfædd daufkyrningafæð: ráðlagður upphafsskammtur er 1,2 milljón einingar/kg/dag (12 míkrogrömm/kg/dag) sem stakur skammtur eða í fleiri skömmtum.

Sjálfvakin eða lotubundin daufkyrningafæð: ráðlagður upphafsskammtur er 0,5 milljón einingar/kg/dag (5 míkrogrömm/kg/dag) sem stakur skammtur eða í fleiri skömmtum.

Skammtaaðlögun: Grastofil skal gefa daglega með inndælingu undir húð þar til daufkyrningafjöldi nær og viðhelt hærri en $1,5 \times 10^9/l$. Þegar svörun hefur verið náð skal ákvarða lægsta árangursríka skammt til þess að viðhalda þessu gildi. Langtíma dagleg lyfjagjöf er nauðsynleg til að viðhalda nægilegum daufkyrningafjölda. Eftir einnar til tveggja vikna meðferð má tvöfalda eða helminga upphafsskammtinn eftir svörun sjúklings. Í kjölfarið má aðlaga skammtinn einstaklingsbundið á 1-2 vikna fresti til að viðhalda meðaltali daufkyrningafjölda á bilinu $1,5 \times 10^9/l$ til $10 \times 10^9/l$. Íhuga má að hækka skammta hraðar hjá sjúklingum með alvarlegar sýkingar. Í klínískum rannsóknum fengu 97% sjúklinga sem sýndu svörun fullkomna svörun við skammta sem námu $\leq 2,4$ milljón einingar/kg/dag (24 míkrogrömm/kg/dag). Langtíma öryggi lyfjagjafar með Grastofil sem nemur herra en 2,4 milljón einingar/kg/dag (24 míkrogrömm/kg/dag) hjá sjúklingum með alvarlega, langvinna daufkyrningafæð hefur ekki verið staðfest.

Lyfjagjöf

Meðfædd, sjálfvakin eða lotubundin daufkyrningafæð: Grastofil skal gefið með inndælingu undir húð.

Hjá sjúklingum með HIV sýkingu

Meðferð daufkyrningafæðar

Ráðlagður upphafsskammtur Grastofil er 0,1 milljón einingar/kg/dag (1 míkrogrömm/kg/dag) og skal auka skammta smám saman í mest 0,4 milljón einingar/kg/dag (4 míkrogrömm/kg/dag) þar til eðlilegum fjölda daufkyrninga er náð og hægt er að viðhalda honum ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). Í klínískum rannsóknum svöruðu > 90% sjúklinga þessum skömmtum og náðu eðlilegum fjölda daufkyrninga eftir 2 daga (miðgildi).

Hjá fáeinum sjúklingum (<10%) þurfti skammta allt að 1,0 milljón einingar/kg/dag (10 míkrogrömm/kg/dag) til að ná eðlilegum fjölda daufkyrninga.

Viðhald eðlilegs daufkyrningafjölda

Þegar daufkyrningafæð er horfin skal ákvarða minnsta árangursríka skammtinn til að viðhalda eðlilegum daufkyrningafjölda. Mælt er með því að fyrst sé skammti breytt þannig að gefnar séu 30 milljón einingar/dag (300 míkrogrömm/dag) annan hvorn dag. Frekari skammtaaðlögun getur reynst nauðsynleg samkvæmt ANC gildi sjúklings, til þess að viðhalda daufkyrningafjölda sem nemur $> 2,0 \times 10^9/l$. Í klínískum rannsóknum þurfti skömmtun sem nam 30 milljón einingar/dag (300 míkrogrömm/dag) 1-7 daga í viku til að viðhalda $ANC > 2,0 \times 10^9/l$ og var miðgildi skömmtunartíðni 3 dagar í viku. Langtíma lyfjagjöf getur reynst nauðsynleg til að viðhalda $ANC > 2,0 \times 10^9/l$.

Lyfjagjöf

Afturköllun daufkyrningafæðar og viðhald eðlilegs daufkyrningafjölda: Grastofil skal gefið með inndælingu undir húð.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir sjúklingar

Fáir aldraðir sjúklinga tóku þátt í klínískum rannsóknum á filgrastimi en engar sérstakar rannsóknir hafa verið framkvæmdar hjá þessum hópi og því er ekki hægt að mæla með sérstakri skömmtun.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi/lifrarstarfsemi

Rannsóknir á filgrastimi hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi sýna fram á svipað mynstur hvað varðar lyfjahvörf og lyfhrif og hjá heilbrigðum einstaklingum. Ekki þarf á skammtaáðlögun að halda við þessar aðstæður.

Börn með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð eða krabbamein

Sextíu og fimm prósent sjúklinganna sem þátt tóku í rannsóknum á alvarlegri, langvarandi daufkyrningafæð voru yngri en 18 ára. Áhrif meðferðarinnar voru greinileg hjá þessum aldurshópi, þar sem meirihluti sjúklinga var með meðfædda daufkyrningafæð. Enginn munur reyndist vera á börnum og fullorðnum hvað varðar öryggi hjá börnum sem fengu meðferð vegna alvarlegrar, langvarandi daufkyrningafæðar.

Gögn úr klínískum rannsóknum á börnum gefa til kynna að öryggi og verkun filgrastims séu svipuð hjá fullorðnum, börnum og unglingum sem fá frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð.

Ráðleggingar varðandi skammta hjá börnum eru þær sömu og hjá fullorðnum sem fá mergbælandi frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal skrá greinilega heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er.

Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur varðandi allar ábendingar

Ofnæmi

Greint hefur verið frá ofnæmi, þ.m.t. bráðaofnæmisviðbrögðum, við upphaflega meðferð eða síðari meðferðir hjá sjúklingum sem fá meðferð með filgrastimi. Hætta á meðferð með filgrastimi fyrir fullt og allt hjá sjúklingum með ofnæmi sem skiptir máli klínískt. Sjúklingar með sögu um ofnæmi fyrir filgrastimi eða pegfilgrastimi mega ekki fá filgrastim.

Aukaverkanir á lungu

Tilkynnt hefur verið um aukaverkanir á lungu, einkum millivefslungnasjúkdóm, í kjölfar lyfjagjafar með G-CSF. Sjúklingar með nýlega sögu um lungnaíferð eða lungnabólgu kunna að vera í meiri áhættu. Ef vart verður við lungnaeinkenni á borð við hósta, hita og mæði ásamt merki um lungnaíferð við myndgreiningu og versnun lungnastarfsemi er mögulega um að ræða fyrstu einkenni um brátt andnauðarheilkenni (ARDS, *Acute Respiratory Distress Syndrome*). Hætta skal notkun filgrastims og veita viðeigandi meðferð í slíkum tilvikum.

Nýrnahnoðrabólga

Greint hefur verið frá nýrnahnoðrabólgu hjá sjúklingum sem fengu filgrastim eða pegfilgrastim. Almennt ganga tilvik nýrnahnoðrabólgu til baka eftir skammtaminnkun eða stöðvun meðferðar með filgrastimi eða pegfilgrastimi. Mælt er með eftirliti með þvagi.

Háræðalekaheilkenni

Háræðalekaheilkenni, sem getur verið lífshættulegt ef það er ekki meðhöndlað strax, hefur verið tilkynnt eftir að hvítkornavaxtarþáttur (granulocyte colony-stimulating factor G-CSF) hefur verið gefið inn og kemur fram í lágþrýstingi, bjúgmyndun og blóðstyrk. Fylgjast þarf vel með sjúklingum sem þróa með sér einkenni háráðalekaheilkennis, jafnvel í gjörgæslu (Sjá lið 4.8).

Miltisstækkun og miltisrof

Greint hefur verið frá yfirleitt einkennalausum tilvikum um miltisstækkun og tilvikum um miltisrof hjá sjúklingum og heilbrigðum gjöfum eftir gjöf filgrastims. Í sumum tilvikum leiddi miltisrof til dauða. Því skal fylgjast náið með stærð milta (t.d. klínísk skoðun, ómskoðun). Íhuga skal möguleika á miltisrofi hjá gjöfum og/eða sjúklingum sem greina frá verkjum vinstra megin í ofanverðu kviðarholi eða yst í öxl. Komið hefur fram að minnkun skammta filgrastims hægir á eða stöðvar miltisstækkun hjá sjúklingum með alvarlega langvinna daufkyrningafæð og miltisnám reyndist nauðsynlegt hjá 3% sjúklinga.

Illkynja frumuvöxtur

Hvítkornavaxtarþáttur getur örvað vöxt mergfrumna *in vitro* og svipuð áhrif kunna að koma fram í sumum frumum öðrum en mergfrumum *in vitro*.

Mergmisproskaheilkenni og langvarandi kyrningahvítblæði

Öryggi og verkun við lyfjagjöf filgrastims hjá sjúklingum með mergmisproskaheilkenni eða langvarandi mergfrumumyndandi hvítblæði (chronic myelogenous leukaemia) hafa ekki verið staðfest. Filgrastim ekki ætlað til notkunar þegar þessir sjúkdómar eru til staðar. Þess skal sérstaklega gætt að greina kímmyndun (blast transformation) langvarandi kyrningahvítblæðis frá bráðu kyrningahvítblæði.

Brátt kyrningahvítblæði

Í ljósi þess að takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun hjá sjúklingum með síðkomið brátt kyrningahvítblæði skal gæta varúðar við lyfjagjöf filgrastims. Öryggi og verkun við lyfjagjöf filgrastims hjá *de novo* sjúklingum með brátt kyrningahvítblæði á aldrinum < 55 ára með góða frumuferðafræðilega eiginleika [t (8;21), t (15;17), og inv (16)] hafa ekki verið staðfest.

Blóðflagnafæð

Greint hefur verið frá mjög algengum tilvikum um blóðflagnafæð hjá sjúklingum sem fá filgrastim. Fylgjast skal því náið með fjölda blóðflagna. Íhuga skal að hætta tímabundið notkun filgrastims eða minnka skammta hjá sjúklingum með alvarlega langvinna daufkyrningafæð sem fá blóðflagnafæð (blóðflagnafjöldi < 100 x 10⁹/l).

Hvítfrumnafjölgun

Fjöldi hvíttra blóðkorna sem nemur 100 x 10⁹/l eða meira hefur komið fram hjá innan við 5% krabbameinssjúklinga sem fengu stærri skammta af filgrastim en 0,3 milljón einingar/kg/dag (3 µg/kg/dag). Ekki hefur verið greint frá neinum aukaverkunum sem rekja má beint til þessarar hvítfrumnafjölgunar. Þó er mælt með því að fylgst sé reglulega með fjölda hvíttra blóðkorna meðan á meðferð með filgrastim stendur vegna hugsanlegrar hættu samfara alvarlegri hvítfrumnafjölgun. Ef fjöldi hvíttra blóðkorna fer yfir 50 x 10⁹/l í kjölfar áætlaðs lággildis skal þegar í stað hætta notkun filgrastims. Þegar filgrastim er gefið til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið skal hætta notkun þess eða minnka skammt þess ef fjöldi hvítkorna hækkar í > 70 x 10⁹/l.

Mótefnamyndun

Eins og við á um öll prótein sem notuð eru í lækningaskyni er hugsanlegt að mótefni myndist gegn þeim. Tíðni myndunar mótefna gegn filgrastimi er yfirleitt lág. Mótefni sem bindast lyfinu koma

fram, eins og búast má við með öll lífefnalyf, en þau hafa enn sem komið er ekki verið tengd hlutleysingu á virkni lyfsins.

Ósæðarbólga

Greint hefur verið frá ósæðarbólgu í kjölfar lyfjagjafar með kyrningavaxtaþætti (G-CSF) hjá heilbrigðum einstaklingum (gjöfum) og hjá krabbameinssjúklingum. Einkennin sem komu fram voru m.a. hiti, kviðverkir, lasleiki, bakverkur og fjölgun bólguvísa (t.d. CRP (C-reactive protein) og fjölgun hvíttra blóðkorna). Oftast greindist ósæðabólgan við sneiðmyndatöku (CT scan) og gekk yfirleitt til baka eftir að lyfjagjöf með kyrningavaxtaþætti (G-CSF) var hætt. Sjá einnig kafla 4.8.

Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur varðandi samhliða sjúkdóma

Sérstakar varúðarráðstafanir vegna sigðkornahneigðar (sickle cell trait) og sigðkornasjúkdóms

Tilkynnt hefur verið um sigðkornakreppu, í sumum tilvikum banvæna, við notkun filgrastims hjá sjúklingum með sigðkornahneigð eða sigðkornasjúkdóm. Læknar eiga að gæta varúðar þegar filgrastimi er ávísað handa sjúklingum með sigðkornahneigð eða sigðkornasjúkdóm.

Beinþynning

Eftirlit með beinþéttni getur átt við hjá sjúklingum með undirliggjandi beinþynningarsjúkdóma sem fá samfellda meðferð með filgrastimi í meira en 6 mánuði.

Sérstakar varúðarráðstafanir hjá krabbameinssjúklingum

Ekki skal nota filgrastim til að auka skammt frumdrepani krabbameinslyfjameðferðar fram úr viðurkenndum skammtaáætlunum.

Áhætta í tengslum við aukna skammta krabbameinslyfja

Gæta skal sérstakrar varúðar við meðferð sjúklinga sem fá háskammta krabbameinslyfjameðferð þar sem ekki hefur verið sýnt fram á betri niðurstöður hvað varðar æxli og auknir skammtar af krabbameinslyfjum geta haft í för með sér auknar eiturvekanir, þ.á m. áhrif á hjarta, lungu, taugakerfi og húð (sjá upplýsingar varðandi ávísun þeirra krabbameinslyfja sem eru notuð).

Áhrif krabbameinslyfjameðferðar á rauðkorn og blóðflögur

Meðferð með filgrastimi einu sér kemur ekki í veg fyrir blóðflagnafæð og blóðleysi vegna mergbælandi krabbameinslyfjameðferðar. Vegna þess að mögulegt er að meðhöndla sjúklinga með stærri skömmtum af krabbameinslyfjum (t.d. óskertir skammtar í meðferðaráætlun) geta þeir verið í meiri hættu á að fá blóðflagnafæð og blóðleysi. Mælt er með reglulegri talningu á fjölda blóðflagna og blóðkornaskilum. Gæta skal sérstakrar varúðar þegar gefin eru krabbameinslyf, hvort heldur eitt eða fleiri samtímis, sem vitað er að geta valdið alvarlegri blóðflagnafæð.

Sýnt hefur verið fram á að stofnfrumur blóðmyndandi frumna sem hafa verið losaðar með filgrastimi úr beinmerg út í blóðið, minnka blóðflagnafæð og stytta þann tíma sem hún varir, í kjölfar beinmergsbælingar eða beinmergseyðingar með krabbameinslyfjum.

Aðrar sérstakar varúðarráðstafanir

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

Stöku sinnum hefur verið tilkynnt um æðaraskanir, svo sem teppusjúkdóm í bláæðum og raskanir á vökvarúmmáli hjá sjúklingum sem fá háskammta krabbameinslyfjameðferð og síðan ígræðslu.

Greint hefur verið frá hýsilssótt (GvHD) og dauðsföllum hjá sjúklingum sem fengu hvítkornavaxtaþætti (G-CSF) eftir ósamgena beinmergsígræðslu (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Aukin blóðmyndandi virkni í beinmerg sem svörun við meðferð með vaxtarþáttum hefur verið sett í samhengi við tímabundin frávik á beinaskönnun. Þetta ber að hafa í huga þegar niðurstöður á myndum af beinum eru túlkaðar.

Sérstakar varúðarráðstafanir hjá sjúklingum sem gangast undir losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið

Losun út í blóðið

Ekki liggur fyrir neinn framsýnn samanburður á ráðlögðu losunaraðferðunum tveimur (filgrastim eitt og sér eða ásamt beinmergsbælandi krabbameinslyfjameðferð) innan sama sjúklingahóps. Mikill munur á sjúklingum innbyrðis og á rannsóknarprófum á CD34⁺ frumum táknar að erfitt er að bera saman mismunandi rannsóknir. Því er erfitt að mæla með ákjósanlegustu aðferðinni. Valið um losunaraðferð þarf að íhuga með hliðsjón af heildar markmiðum meðferðar hjá hverjum sjúklingi fyrir sig.

Fyrri meðferð með frumudrepani lyfjum

Ekki er víst að sjúklingar sem hafa gengist undir mjög umfangsmikla beinmergsbælandi meðferð nái nægilegri losun blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið til þess að ná þeim lágmarks afrakstri sem mælt er með ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ frumur/kg) eða jafn mikilli hröðun við að ná eðlilegum blóðflagnafjölda á ný.

Sum frumueyðandi lyf hafa sérlega miklar eiturverkanir á stofnfrumur blóðmyndandi frumna og geta haft neikvæð áhrif á losun þeirra. Lyf á borð við melfalan, karmústín (BCNU) og karbóplatín geta dregið úr afrakstri stofnfrumna blóðmyndandi frumna, séu þau gefin í langan tíma áður en reynt er að losa stofnfrumurnar. Hins vegar hefur verið sýnt fram á að notkun melfalans, karbóplatíns eða karmústín (BCNU) samhliða filgrastimi er árangursrík til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna. Þegar fyrirséð er ígræðsla eigin stofnfrumna blóðmyndandi frumna er mælt með því að undirbúa losun stofnfrumnanna snemma í meðferðaráætlun sjúklingsins. Sérstaklega verður að fylgjast með fjölda losaðra stofnfrumna blóðmyndandi frumna hjá slíkum sjúklingum áður en háskammtameðferð með krabbameinslyfjum hefst. Ef afrakstur er ófullnægjandi samkvæmt fyrrgreindum forsendum skal íhuga aðrar meðferðarleiðir sem ekki kalla á stuðningsmeðferð með stofnfrumum.

Mat á afrakstri stofnfrumna

Við mat á fjölda þeirra stofnfrumna blóðmyndandi frumna sem er safnað frá sjúklingum sem fá filgrastim þarf að gæta sérstaklega vel að magngreiningaraðferðinni. Niðurstöður flæðisfrumugreiningar á fjölda CD34⁺ frumna eru breytilegar eftir þeirri tilteknu aðferð sem notuð er og ráðleggingar varðandi fjölda sem byggjast á rannsóknnum í öðrum rannsóknastofum skal því túlka með varúð.

Tölfræðileg greining á tengslum milli fjölda CD34⁺ frumna sem gefnar voru á ný með innrennsli og þess hve hratt blóðflögum fjölgar eftir háskammtameðferð með krabbameinslyfjum bendir til flókinna en samfelldra tengsla.

Ráðlagður lágmarks afrakstur sem nemur $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ frumur/kg byggist á reynslu samkvæmt birtum heimildum sem leitt hefur til viðunandi blóðmyndunar að nýju. Svo virðist sem fylgni sé milli afraksturs umfram þetta og hraðari bata, en minni afrakstur virðist hafa fylgni við hægari bata.

Sérstakar varúðarráðstafanir hjá heilbrigðum gjöfum sem gangast undir losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið

Losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið veitir ekki beinan klínískan ávinning fyrir heilbrigða gjafa og skal einungis notuð til undirbúnings fyrir ósamgena stofnfrumuígræðslu.

Losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðrás skal einungis eiga sér stað hjá gjöfum sem uppfylla venjuleg klínísk og rannsóknarskilyrði fyrir stofnfrumugjöf með sérstaka áherslu á blóðgildi og smitsjúkdóma.

Öryggi og verkun filgrastim hefur ekki verið metið hjá heilbrigðum gjöfum yngri en 16 ára eða eldri en 60 ára.

Tímabundin blóðflagnafæð (blóðflögur $< 100 \times 10^9/l$) í kjölfar notkunar filgrastims og hvítfrumusöfnunar sást hjá 35% einstaklinga sem þátt tóku í rannsóknum. Þar á meðal var tilkynnt um tvö tilvik þar sem blóðflögur voru $< 50 \times 10^9/l$ og var þetta tengt hvítfrumusöfnuninni.

Ef fleiri en ein hvítfrumusöfnun er nauðsynleg skal fylgjast sérstaklega grannt með gjöfum með $< 100 \times 10^9/l$ blóðflögur fyrir hvítfrumusöfnunina. Almennt á ekki að framkvæma söfnun ef blóðflagnafjöldi er $< 75 \times 10^9/l$.

Ekki skal framkvæma hvítfrumusöfnun hjá gjöfum sem eru í meðferð með segavarnarlyfjum eða eru með þekkta storkugalla.

Fylgjast skal með gjöfum sem fá G-CFS til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðrás þar til blóðgildi eru orðin eðlileg.

Tímabundnar breytingar á frumumyndun hafa komið fram hjá heilbrigðum gjöfum í kjölfar notkunar G-CSF. Ekki er vitað fyrir víst um gildi þessara breytinga. Engu að síður er ekki hægt að útiloka að fram komi illkynja kyrningaklón. Mælt er með að deildir sem annast hvítfrumusöfnun safni reglubundið og kerfisbundið upplýsingum um stofnfrumugjafa að lágmarki í 10 ár til að tryggja að fylgst sé með langtíma öryggi.

Sérstakar varúðarráðstafanir hjá viðtakendum ósamgena stofnfrumna blóðmyndandi frumna sem voru losaðar með filgrastimi

Nýjustu upplýsingar benda til að ónæmismilliverkanir milli ósamgena ígræðslu stofnfrumna blóðmyndandi frumna og viðtakandans kunni að tengjast aukinni hættu á bráðri eða langvinnri hýsilssótt, samanborið við beinmergsígræðslu.

Sérstakar varúðarráðstafanir hjá sjúklingum með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð

Ekki skal gefa filgrastim sjúklingum með alvarlega meðfædda daufkyrningafæð sem fá hvítblæði eða sýna merki um myndun hvítblæðis.

Blóðfrumnafjöldi

Aðrar breytingar á blóðfrumum geta átt sér stað, þ.á m. blóðleysi og tímabundin fjölgun kyrningastofnfrumna og þá þarf að hafa náði eftirlit með frumutalningu.

Umbreyting yfir í hvítblæði eða mergmisþroskaheilkenni

Þess skal sérstaklega gætt við greiningu á alvarlegri, langvarandi daufkyrningafæð að hún sé aðgreind frá öðrum blóðmyndunarsjúkdómum t.d. vanmyndunarblóðleysi, mergmisþroska og kyrningahvítblæði. Áður en meðferð er hafin á að gera heildstæða talningu á blóðfrumum með deili- og blóðflagnatalningu, auk þess sem leggja skal mat á formgerð beinmergs og litningagerð.

Hjá sjúklingum með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð sem fengu meðferð með filgrastimi í klínískum rannsóknum sást lág tíðni (um það bil 3%) mergmisþroskaheilkennis eða hvítblæðis. Þessa hefur einungis orðið vart hjá sjúklingum með meðfædda daufkyrningafæð. Mergmisþroski og hvítblæði eru þekktir fylgikvillar sjúkdómsins og tengsl við meðferð með filgrastimi eru óljós. Undirhópur u.þ.b. 12% sjúklinga sem í upphafi höfðu eðlilega frumumyndun, sýndu síðar við endurteknar venjubundnar rannsóknir fram á frávik, þ.á.m. á einstæðu 7. Sem stendur er óljóst hvort langtíma meðferð sjúklinga með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð muni auka hættu á afbrigðilegri frumumyndun eða umbreytingu yfir í mergmisþroska eða hvítblæði. Mælt er með því

að rannsóknir á formgerð og frummyndun beinmergs séu gerðar með reglulegu millibili (á um það bil 12 mánaða fresti).

Aðrar sérstakar varúðarráðstafanir

Útiloka skal orsakir tímabundinnar daufkyrningafæðar, svo sem veirusýkingar.

Blóðmiga var algeng og próteinmiga kom fram hjá fáeinum sjúklingum. Reglulega skal rannsaka þvag með tilliti til þessa.

Öryggi og verkun hjá nýburum og sjúklingum með daufkyrningafæð af völdum sjálfsnæmis hefur ekki verið staðfest.

Sérstakar varúðarráðstafanir hjá sjúklingum með HIV sýkingu

Blóðfrumna fjöldi

Fylgjast skal náið með heildarfjölda daufkyrninga (ANC), einkum fyrstu vikur meðferðar með filgrastimi. Hjá sumum sjúklingum getur komið fram mjög hröð svörun og daufkyrningum fjölgað umtalsvert í tengslum við fyrsta skammt af filgrastimi. Ráðlagt er að mæla ANC daglega fyrstu 2 til 3 daga lyfjagjafar með filgrastimi. Síðan er mælt með að ANC sé mælt að minnsta kosti tvisvar sinnum í viku fyrstu tvær vikurnar og síðan vikulega eða aðra hvora viku sem viðhaldsmeðferð. Við meðferð sem gefin er með hléum, þar sem hver skammtur er 30 milljón einingar/dag (300 míkrógrömm/dag) af filgrastimi, getur ANC-gildi sjúklings sveiflast mjög mikið. Til að ákvarða lágsta punkt eða lággildi ANC hjá sjúklingnum er mælt með því að blóðsýni til ákvörðunar á ANC séu tekin rétt áður en gjöf filgrastims skv. skammtaáætlun er fyrirhuguð.

Áhætta sem tengist auknum skömmtum beinmergsbælandi lyfja

Meðferð með filgrastim einu og sér kemur ekki í veg fyrir blóðflagnafæð og blóðleysi af völdum mergbælandi lyfja. Þar sem unnt er að gefa stærri skammta eða fleiri gerðir þessara lyfja þegar veitt er meðferð með filgrastimi kann að vera meiri hættan á að fram komi blóðflagnafæð eða blóðleysi. Mælt er með reglulegri talningu blóðfrumna (sjá hér að framan).

Sýkingar og illkynja sjúkdómar sem valda beinmergsbælingu

Daufkyrningafæð getur verið af völdum tækifærissýkingar í beinmerg, t.d. *Mycobacterium avium* fléttu, eða af völdum illkynja sjúkdóma á borð við eitlaæxli. Hjá sjúklingum með þekktar sýkingar í beinmerg eða illkynja sjúkdóm í beinmerg, skal íhuga viðeigandi meðferð við undirliggjandi sjúkdómi auk filgrastim til meðferðar við daufkyrningafæð. Ekki hefur með óbyggjandi hætti verið sýnt fram á áhrif filgrastims á daufkyrningafæð af völdum sýkingar í beinmerg eða illkynja sjúkdóms.

Allir sjúklingar

Lyfið inniheldur 50 mg af sorbitóli. Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol mega ekki fá lyfið nema það sé mjög nauðsynlegt.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. nær laust við natríum .

Nálarhlíf áfylltu sprautunnar inniheldur þurrt náttúrulegt gúmmí (latexafleiðu), sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Öryggi og verkun filgrastims sem gefið er á sama degi og beinmergsbælandi krabbameinslyfjameðferð með frumueyðandi lyfjum, hefur ekki verið ákvarðað nákvæmlega. Vegna þess hversu kyrningafrumur í hraðri skiptingu eru nærmar fyrir beinmergsbælandi, frumueyðandi krabbameinslyfjameðferð, er ekki mælt með því að veita meðferð með filgrastim í 24 klst. fyrir og í 24 klst. eftir krabbameinslyfjameðferð. Bráðabirgðaniðurstöður vegna nokkurra sjúklinga sem fengu

filgrastim samhliða 5-flúórúrasili benda til þess að daufkyrningafæð geti versnað.

Hugsanlegar milliverkanir við aðra vaxtarþætti blóðfrumna og við cýtókín hafa ekki enn verið rannsakaðar í klínískum rannsóknum.

Vegna þess að litíum stuðlar að losun daufkyrninga er líklegt að litíum auki verkun filgrastims. Enda þótt þessi milliverkun hafi ekki verið rannsökuð formlega liggja ekki fyrir neinar vísbendingar um að hún sé skaðleg.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun filgrastims á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun. Vart hefur orðið við aukna tíðni þess að fósturvísar tapist hjá kaninum við hátt margfeldi klínískrar útsetningar og þegar um er að ræða eiturvekanir á móður (sjá kafla 5.3). Greint hefur verið frá því í birtum heimildum að sýnt hafi verið fram á að filgrastim fari yfir fylgju hjá þunguðum konum.

Filgrastim er ekki ætlað til notkunar á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort filgrastim/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með filgrastim.

Frjósemi

Filgrastim hafði ekki áhrif á æxlunargetu né frjósemi hjá karlkyns eða kvenkyns rottum (sjá kafla 5.3).

Áhrif filgrastims á frjósemi manna eru ekki þekkt.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Filgrastim hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hugsanlega getur orðið vart við sundl eftir gjöf filgrastims (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Alvarlegustu aukaverkanirnar sem kunna að koma fram við meðferð með filgrastimi eru meðal annars: bráðaofnæmisviðbrögð, alvarlegar aukaverkanir í lungum (m.a. millivefslungnabólga og brátt andnauðarheilkenni), háráðalekaheilkenni, alvarleg miltisstækkun/ miltisrof, þróun yfir í mergmisþroskaheilkenni eða hvítblæði hjá sjúklingum með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð, hýsilssótt hjá sjúklingum sem fá ósamgena beinmergsígræðslu eða gjöf blóðmyndandi stofnfrumna úr beinmerg út í blóðið og sigðkornakreppa hjá sjúklingum með sigðkornasjúkdóm. Þær aukaverkanir sem algengast var að tilkynnt væri um voru sóthiti, stoðkerfisverkir (þ.m.t. beinverkir, bakverkir, liðverkir, vöðvaverkir, verkir í útlimum, stoðkerfisverkir, stoðkerfisverkir fyrir brjósti, verkir á hálsi), blóðleysi, uppköst og ógleði. Í klínískum rannsóknum á krabbameinssjúklingum reyndust stoðkerfisverkir vægir eða í meðallagi alvarlegir hjá 10% og alvarlegir hjá 3% sjúklinga.

Tafla með lista yfir aukaverkanir

Upplýsingarnar á töflunum hér á eftir lýsa aukaverkunum sem tilkynnt var um í klínískum

rannsóknnum og sem einstaklingar tilkynntu um af sjálfsdáðum. Innan hvers tíðniflokks eru algengustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

MedDRA líffæraflokkur	Aukaverkanir			
	Mjög algengar (≥ 1/10)	Algengar (≥ 1/100 til < 1/10)	Sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100)	Mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Sýklasótt Berkjubólga Sýking í efri hluta öndunarfæra Þvagrásarsýking		
Blóð og eitlar	Blóðflagnafæð Blóðleysi ^e	Miltisstækkun ^a Minnkaður blóðrauði ^e	Hvítfrumna fjölgun ^a	Miltisrof ^a Sigðkornablóðleysi ásamt sigðkornakreppu ^a
Ónæmiskerfi			Ofnæmi Lyfjaofnæmi ^a Hýsilssótt ^b	Bráðaofnæmisviðbrögð
Efnaskipti og næring		Minnkuð matarlyst ^a Aukinn laktat dehydrógenasi í blóði	Þvagsýrudreyri Aukin þvagsýra í blóði	Lækkaður blóðsykur Kristallagigt ^b (pýrófosfatsbrjósk kölkun) Raskanir á vökvarúmmáli
Geðræn vandamál		Svefnleysi		
Taugakerfi	Höfuðverkur ^a	Sundl Skert húðskyn Náladofi		
Æðar		Háþrýstingur Lágþrýstingur	Bláæðastífla ^d	Háræðalekaheilken ni ^a Ósæðarbólga
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Blóðhósti Mæði Hósti ^a Verkir í munni og koki ^{a, e} Blóðnasir	Brátt andnauðarheilkenni ^a Öndunarbílun ^a Lungnabjúgur ^a Lungnablæðing Millivefjarlungna-sjúkdómur ^a	

MedDRA líffæraflokkur	Aukaverkanir			
	Mjög algengar (≥ 1/10)	Algengar (≥ 1/100 til < 1/10)	Sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100)	Mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)
			Lungnaíferð ^a Súrefnisskortur Lungnablæðing	
Meltingarfæri	Niðurgangur ^{a, e} Uppköst ^{a, e} Ógleði ^a	Verkir í munni Hægðatregða ^e		
Lifur og gall		Lifrarstækkun Aukinn alkalískur fosfatasi í blóði	Aukinn aspartat amínótransferasi Aukinn gamma-glutamýl transferasi	
Húð og undirhúð	Skalli ^a	Útbrot ^a Húðroði	Dröfnuörðuútbrot	Æðabólga í húð ^a Sweets heilkenni (bráður daufkyrningahúðsjúkdómur ásamt hita)
Stoðkerfi og stoðvefur	Verkir í stoðkerfi ^c	Vöðvakrampar	Beinþynning	Minnkuð beinþéttni Versnun iktsýki
Nýru og þvaghæri		Sársauki við þvagliát Blóðmiga	Prótínmiga	Nýrnaþroðabólga Óeðlileg þvagliát
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta ^a Bólga í slímhúð ^a Sóthiti	Verkir fyrir brjósti ^a Verkir ^a Þróttleysi ^a Vanlíðan ^e Útlimabjúgur ^e	Viðbrögð á stungustað	
Áverkar og eitranir		Viðbrögð við blóðgjöf ^e		

^aSjá kaflann: Lýsing á völdum aukaverkunum

^bTilkynnt hefur verið um hýsilssótt og dauðsföll hjá sjúklingum í kjölfar ósamgena beinmergsígræðslu (sjá kaflann Lýsing á völdum aukaverkunum)

^cÞar með talið beinverkir, bakverkir, liðverkir, vöðvaverkir, verkir í útlim, verkir í stoðkerfi, verkir í stoðkerfi fyrir brjósti, verkir í hálsi

^dTilvik komu fram eftir markaðssetningu hjá sjúklingum sem gengust undir beinmergsígræðslu eða losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmergi út í blóðið

^eAukaverkanir með hærra nýgengi hjá sjúklingum sem fengu filgrastim en lyfleysu og sem tengjast afleiðingum undirliggjandi illkynja sjúkdóms eða frumskemmandi krabbameinsmeðferðar

Lýsing á völdum aukaverkunum

Ofnæmi

Hjá krabbameinssjúklingum var tilkynnt um viðbrögð af ofnæmisgerð svo sem bráðaofnæmi, útbrot, ofsakláða, ofsabjúg, mæði og lágþrýsting við fyrstu eða síðari meðferð í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu. Á heildina litið var oftast tilkynnt um slíkt í kjölfar lyfjagjafar í bláæð. Í sumum tilvikum hafa einkenni komið aftur þegar lyfið er gefið á ný sem gefur til kynna orsakasamhengi. Hætta skal notkun filgrastims fyrir fullt og allt hjá sjúklingum sem fá alvarleg ofnæmisviðbrögð.

Aukaverkanir á lungu

Í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um aukaverkanir í lungum á borð við millivefjalungnasjúkdóm, lungabjúg og lungnaíferð sem stundum enduðu með öndunarbílun eða bráðu andnaðarheilkenni (ARDS), sem kunnir að reynast banvænt. (sjá kafla 4.4).

Miltisstækkun og miltisrof

Greint hefur verið frá tilvikum um miltisstækkun og miltisrof eftir gjöf filgrastims. Sum tilvik miltisrofs leiddu til dauða (sjá kafla 4.4).

Háræðalekaheilkenni

Tilfelli háráðalekaheilkennis hafa verið tilkynnt eftir markaðssetningu með notkun hvítkornavaxtarþátta (G-CSFs). Tilfelli hafa yfirleitt komið fyrir hjá sjúklingum með illkynja sjúkdóma með meinvörpum, sýklasótt og hjá sjúklingum á lyfjameðferð með mörgum krabbameinslyfjum eða undirgangast blóðskiljun (sjá lið 4.4.)

Æðabólga í húð

Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um tilvik æðabólgu í húð hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með filgrastimi. Virknihátturinn að baki æðabólgu hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með filgrastimi er ekki þekktur. Tilkynnt var um æðabólgu í húð við langtímanotkun hjá 2% sjúklinga með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð

Hvítfrumna fjölgun

Vart varð við hvítfrumna fjölgun ($WBC > 50 \times 10^9/l$) hjá 41% gjafa og tímabundna blóðflagnafæð (blóðflögur $< 100 \times 10^9/l$) hjá 35% gjafa í kjölfar meðferðar með filgrastimi og hvítfrumnasöfnun (sjá kafla 4.4).

Sweets heilkenni

Tilkynnt hefur verið um tilvik um Sweets heilkenni (bráður daufkyrningahúðsjúkdómur ásamt hita) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með filgrastimi.

Kristallagigt (pýrófosfatsbrjóskkölkun)

Tilkynnt hefur verið um kristallagigt (pýrófosfatsbrjóskkölkun) hjá krabbameinssjúklingum sem eru meðhöndlaðir með filgrastimi.

Hýsilssótt

Tilkynnt hefur verið um hýsilssótt og dauðsföll hjá sjúklingum sem fengu G-CSF í kjölfar ósamgena beinmergsígræðslu (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Börn

Gögn úr klínískum rannsóknum á börnum gefa til kynna að öryggi og verkun filgrastims séu svipuð hjá fullorðnum, börnum og unglíngum sem fá frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð, sem gefur til kynna að enginn aldurstengdur munur sé á lyfjahvörfum filgrastims. Eina aukaverkunin sem tilkynnt var um með samræmdum hætti var verkir í stoðkerfi, en það er ekki frábrugðið þeirri reynslu sem fram kom hjá fullorðnum.

Ekki liggja fyrir nægileg gögn til að meta nánar notkun filgrastims hjá börnum.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Engin munur á öryggi eða verkun kom fram á milli einstaklinga eldri en 65 ára samanborið við yngri fullorðnum (> 18 ára) sem fengu frumueyðandi krabbameinslyfjameðferð og klínísk reynsla hefur ekki greint mismun í svörun milli aldraðra og yngri fullorðinna sjúklinga. Ekki liggja fyrir nægileg gögn til að meta filgrastim notkun hjá öldruðum einstaklingum við öðrum samþykktum Grastofil ábendingum.

Börn með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð

Tilvik minni beinþéttni og beinþynningar hafa verið skráð hjá börnum með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð sem fengu langvarandi meðferð með filgrastim.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Áhrif ofskömmtnunar Grastofil hafa ekki verið staðfest. Þegar meðferð með filgrastimi er hætt veldur það venjulega 50% fækkun daufkyrninga í blóðrás innan 1 til 2 daga en eðlilegum gildum er náð á 1 til 7 dögum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisörvar, þættir til örvunar, ATC-flokkur: L03AA02
Grastofil er samheitalíftæknilyf. Ítarlegar upplýsingar eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Lyfhrif

Hvítkornavaxtarþáttur manna (Human G-CSF) er glýkóprótín sem stjórnar myndun og losun virkra daufkyrninga úr beinmerg. Grastofil inniheldur r-metHuG-CSF (filgrastim) og eykur fjölda daufkyrninga í blóðrás verulega innan 24 klst. en einkjörnungum fjölga óverulega. Hjá sumum sjúklingum með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð getur filgrastim einnig valdið lítilsháttar fjölgun rauðkyrninga og basakyrninga í blóðrásinni, miðað við upphafsgildi. Sumir þessara sjúklinga kunna að hafa verið með rauðkyrningager eða basakyrningager áður en meðferð hófst. Fjölgun daufkyrninga er skammtaháð við ráðlagða skammta. Daufkyrningar sem verða til vegna svörunar gagnvart filgrastimi hafa eðlilega eða aukna virkni samkvæmt prófum á efnasækni og átfrumuvirkni. Þegar meðferð með filgrastimi er hætt veldur það venjulega 50% fækkun daufkyrninga í blóðrás innan 1 til 2 daga en eðlilegum gildum er náð á 1 til 7 dögum.

Notkun filgrastims hjá sjúklingum sem gangast undir frumudrepani krabbameinslyfjameðferð dregur marktækt úr nýgengi, alvarleika og tímalengd daufkyrningafæðar og daufkyrningafæðar með hita. Meðferð með filgrastimi dregur marktækt úr tímalengd daufkyrningafæðar með hita, notkun sýklalyfja og sjúkrahúsvist eftir innleiðslu krabbameinslyfjameðferðar gegn bráðu mergfrumumyndandi hvítblæði eða beinmergseyðingu sem undanfara beinmergsígræðslu. Nýgengi hita og skráðra sýkinga minnkaði í hvorugu tilvikinu. Ekki dró úr tímalengd hita hjá sjúklingum sem gengust undir beinmergseyðingu sem undanfara beinmergsígræðslu.

Notkun filgrastims eins sér eða eftir krabbameinslyfjameðferð losar stofnfrumur blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðrásina. Þessum samgena stofnfrumum blóðmyndandi frumna er unnt að safna og gefa síðan sjúklingnum með innrennsli í kjölfar háskammta krabbameinslyfjameðferðar, annaðhvort í stað eða til viðbótar beinmergsígræðslu. Með því að gefa stofnfrumur blóðmyndandi frumna með innrennsli batnar blóðmyndun hraðar og því dregur úr lengd þess tíma sem hætta er á blæðingafylgikvillum og þörf fyrir blóðflagnagjöf.

Þeir sem fengu ósamgena stofnfrumur blóðmyndandi frumna sem losaðar voru með filgrastimi náðu mun hraðar eðlilegum blóðfræðilegum gildum á ný sem leiddi til verulega styttri tíma fram að eðlilegum blóðflögugildum án stuðnings samanborið við ósamgena beinmergsígræðslu.

Í einni aftursýnni evrópskri rannsókn, þar sem mat var lagt á notkun hvítkornavaxtarþátta eftir ósamgena beinmergsígræðslu hjá sjúklingum með brátt hvítblæði, bentu niðurstöður til aukinnar hættu á hýsilssótt, meðferðartengdum dauða og dauða þegar hvítkornavaxtarþáttur var gefinn. Í annarri aftursýnni alþjóðlegri rannsókn á sjúklingum með brátt eða langvarandi mergfrumumyndandi hvítblæði var ekki sýnt fram á nein áhrif á hættu á hýsilssótt, meðferðartengdum dauða né dauða. Í safngreiningu á rannsóknum á ósamgena ígræðslum sem tók til niðurstaðna úr níu framsýnum slembiröðuðum rannsóknum, 8 aftursýnum rannsóknum og 1 tilfella-viðmiðarannsókn, var ekki sýnt fram á áhrif á hættu á bráðri hýsilssótt, langvinnri hýsilssótt eða snemmkomnum meðferðartengdum dauða.

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

^a Greiningin felur í sér rannsóknir varðandi beinmergsígræðslur á þessu tímabili; í sumum rannsóknum var stuðst við GM-CSF

^b Rannsóknin felur í sér sjúklinga sem fengu beinmergsígræðslu á þessu tímabili

Notkun filgrastim við losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna hjá heilbrigðum gjöfum á undan ósamgena ígræðslu stofnfrumna blóðmyndandi frumna

Hjá heilbrigðum gjöfum nægir skammtur sem nemur 10 míkrogrömm/kg/dag undir húð í 4 til 5 daga í röð til að safna sem nemur $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ frumur/kg líkamsþyngdar þega hjá flestum gjöfum eftir tvær hvítfrumusafnanir.

Notkun filgrastims hjá sjúklingum, börnum eða fullorðnum, með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð (alvarlega meðfædda, lotubundna eða sjálfvakta daufkyrningafæð) veldur viðvarandi aukningu á heildarfjölda daufkyrninga í blóðrásinni og dregur úr sýkingum og tengdum atvikum.

Notkun filgrastims handa sjúklingum með HIV sýkingu viðheldur eðlilegum fjölda daufkyrninga en tilgangur þess er að gera mögulega viðeigandi skömmtun veirulyfja og/eða annarra mergbælandi meðferða. Engar vísbendingar eru um að sjúklingar með HIV sýkingu sem fá filgrastim sýni aukna eftirmyndun HIV.

Eins og með aðra vaxtarþætti blóðfrumna hafa prófanir *in vitro* sýnt fram á örvandi eiginleika G-CSF á innþekjufrumur í fólki.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Í kjölfar lyfjagjafar ráðlagðra skammta undir húð hélst styrkur í sermi hærrí en 10 ng/ml í 8 – 16 klst.

Dreifing

Dreifingarrúmmálið í blóði er u.þ.b. 150 ml/kg.

Brotthvarf

Komið hefur í ljós að úthreinsun filgrastims fer fram samkvæmt fyrsta stigs lyfjahvörfum bæði í kjölfar lyfjagjafar undir húð og í bláæð. Helmingunartími filgrastims í sermi er u.þ.b. 3,5 klst. og úthreinsunartíðnin u.þ.b. 0,6 ml/mín/kg. Við stöðugt innrennsli með filgrastimi í allt að 28 daga hjá sjúklingum sem voru að jafna sig eftir samgena beinmergsígræðslu, komu ekki fram nein merki um uppsöfnun lyfs og helmingunartími brotthvarfs var svipaður.

Línuleiki

Það er jákvæð línuleg fylgni milli skammts og styrks filgrastims í sermi, hvort sem lyfjagjöf fór fram í bláæð eða undir húð.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum á eituráhrifum endurtekinna skammta af filgrastimi, sem stóðu í allt að 1 ár, komu í ljós breytingar sem rekja mátti til væntrar lyfjafræðilegrar verkunar, þ.m.t. fjölgun hvítfrumna, offjölgun mergfrumna (myeloid hyperplasia) í beinmerg, kyrningamyndun utan beinmergs (extramedullary granulopoiesis) og stækkun á milta. Þessar breytingar gengu allar til baka eftir að meðferð var hætt.

Áhrif filgrastims á þroskun fyrir fæðingu hafa verið rannsökuð hjá rottum og kanínum. Gjölf filgrastims (80 µg/kg/dag) í æð hjá kanínum meðan á líffæramyndun stóð hafði eituráhrif á móðurina og jók tíðni fósturláta og fósturmíssis eftir hreiðrun (post-implantation loss), auk þess að draga úr fjölda lifandi fæðdra unga og fæðingarþyngd.

Í gögnum um annað lyf sem er svipað Grastofil og inniheldur filgrastim, má sjá sambærileg áhrif, ásamt auknum vansköpunum fóstura við skammta sem námu 100 µg/kg/dag, en þeir skammtar hafa eituráhrif á móðurina og jafngilda altækri útsetningu sem er u.þ.b. 50-90 sinnum sú útsetning sem næst hjá sjúklingum sem fá klínísku skammta sem nema 5 µg/kg/dag. Mörk engra merkjanlegra skaðlegra áhrifa (no observed adverse effect level) fyrir eituráhrif á fóstur eða fósturvísa í rannsókninni voru 10 µg/kg/dag, sem jafngildir altækri útsetningu sem er u.þ.b. 3-5 sinnum sú útsetning sem næst hjá sjúklingum sem fá klínísku skammta.

Hjá ungasfullum rottum sáust engin eituráhrif á móður eða fóstur við skammta allt að 575 µg/kg/dag. Afkvæmi rottna sem fengu filgrastim á tímabilinu kringum fæðingu og meðan ungar voru á spena sýndu seinkun í ytri aðgreiningu (external differentiation) og skertan vöxt (≥ 20 µg/kg/dag), auk lítillaga skertrar lifunar (100 µg/kg/dag).

Filgrastim hafði engin merkjanleg áhrif á frjósemi hjá karlkyns eða kvenkyns rottum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Ísediksýra
Natríum hýdroxíð
Sorbitól (E420)
Pólýsorbat 80
Vatn fyrir stungulyf.

6.2 Ósamrýmanleiki

Filgrastim getur aðsogast á gler og plastefni eftir þynningu.

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

6.3 Geymsluþol

3 ár.

Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika þynntrar innrennislislausnar í 24 klst. við 2 °C til 8 °C. Með hliðsjón af hugsanlegri örverumengun skal nota lyfið tafarlaust. Ef það er ekki notað tafarlaust eru geymslutími við notkun og ástand fyrir notkun á ábyrgð notanda og yfirleitt ekki lengri en 24 klst við 2 °C til 8 °C, nema þynning hafi farið fram við staðlaða og gildaða smitgát.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C). Má ekki frjósa.

Geymið sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Stöðugleiki Grastofil minnkar ekki þó það frjósi einu sinni fyrir slysi. Ef Grastofil hefur verið í frosti í meira en 24 klst. eða frýs oftari en einu sinni skal ekki nota það.

Í samræmi við fyrningu og ef ferðast þarf með lyfið, má sjúklingur taka Grastofil úr kæli og geyma það við stofuhita (ekki yfir 25°C) í eitt skipti í allt að 15 daga. Í lok þessa tímabils má ekki setja Grastofil aftur inn í kæli og skal því fargað í samræmi við gildandi reglur.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Áfyllt sprauta úr gleri af gerð I með áfastri nál úr ryðfríu stáli á endanum sem ekki er hægt að fjarlægja og með áprentuðum kvarðamerkingum frá 1 til 40 fyrir allt frá 0.1 ml og 1 ml á bol sprautunnar. Nálarhlíf áfylltu sprautunnar inniheldur þurrat náttúrulegt gúmmí (latex, sjá kafla 4.4). Hver áfyllt sprauta inniheldur 0,5 ml af lausn.

Pakkningastærðir: Öskjur sem innihalda 1 eða 5 áfylltar sprautur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Ef á þarf að halda má þynna Grastofil með 5% glúkósa í formi stungulyfs/innrennislislyfs, lausnar. Aldrei er mælt með svo mikilli þynningu að hún veiti endanlegum styrk sem nemur innan við 0,2 milljón einingar (2 µg) á ml.

Skoða skal útlit lausnarinnar fyrir notkun. Aðeins skal nota tærar lausnir sem eru lausar við agnir. Hristið ekki.

Hjá sjúklingum sem fá filgrastim þynnt niður í styrk sem nemur minna en 1,5 milljón einingar (15 µg) á ml, skal bæta við albúmíni úr sermi manna (HSA) þannig að endanlegur styrkur verði 2 mg/ml.

Dæmi: Ef endanlegt rúmmál er 20 ml skal, ef heildarskammtur af filgrastimi er minni en 30 milljón einingar (300 µg), bæta út í 0,2 ml af 200 mg/ml (20%) albúmínlausn úr sermi manna. Grastofil inniheldur engin rotvarnarefni. Vegna hættu á örverusmiti eru áfylltu Grastofil-sprauturnar aðeins einnota.

Við þynningu með 5% glúkósa má nota Grastofil með gleri og ýmsum tegundum af plasti, svo sem PVC, pólýólefini (samfjöllidu úr pólýprópýleni og pólýetýleni) og pólýprópýleni.

Förgun

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18 október 2013
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

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

VIÐAUKI II

- A. **FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. **FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. **AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. **FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Grastofil 30 milljón ein./0,5 ml stungulyf/innrennslislyf, lausn í áfylltri sprautu
filgrastim

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta með 0,5 ml inniheldur 30 milljón ein. (300 míkrogrömm) filgrastims
(600 míkrogrömmum/ml).

3. HJÁLPAEFNI

Ísediksýra, natríum hýdroxíð, sorbitól (E420), pólýsorbat 80 og vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari
upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf/innrennslislyf, lausn
1 áfyllt sprauta (0,5 ml)
5 áfylltar sprautur (0,5 ml)

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Eingöngu einnota.
Hristið ekki.
Til notkunar undir húð og í bláæð.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

Nota skal þynnta lausn af Grastofil til innrennslis innan 24 klst. þegar hún er geymd við 2°C til 8°C.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.

Geymið sprautuna í öskjunni til varnar gegn ljósi.

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

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/877/001 1 áfyllt sprauta

EU/1/13/877/002 5 áfylltar sprautur

13. LOTUNÚMER

Lotunr.:

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

Grastofil 30 milljón ein./0,5 ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:

SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁFYLLT SPRAUTA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Grastofil 30 milljón ein./0,5 ml stungulyf/innrennslislyf, lausn í áfylltri sprautu
filgrastim
s.c./i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lotunr.

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

0,5 ml

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Grastofil 48 milljón ein./0,5 ml stungulyf/innrennslislyf, lausn í áfylltri sprautu
filgrastim

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta með 0,5 ml af lausn inniheldur 48 milljón ein. (480 míkrógrömm) filgrastims
(960 míkrógrömm/ml).

3. HJÁLPAEFNI

Ísediksýra, natríum hýdroxíð, sorbitól (E420), pólýsorbat 80 og vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari
upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf/innrennslislyf, lausn
1 áfyllt sprauta (0,5 ml)
5 áfylltar sprautur (0,5 ml)

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Eingöngu einnota.
Hristið ekki.
Til notkunar undir húð og í bláæð.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.

Geymið sprautuna í öskjunni til varnar gegn ljósi.

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/877/003 1 áfyllt sprauta
EU/1/13/877/004 5 áfylltar sprautur

13. LOTUNÚMER

Lotunr.:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Grastofil 48 milljón ein./0,5 ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁFYLLT SPRAUTA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Grastofil 48 milljón ein./0,5 ml stungulyf/innrennslislyf, lausn í áfylltri sprautu
filgrastim
s.c./i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lotunr.

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

0,5 ml

6. ANNAD

B. FYLGISEDILL

FYLGISEÐILL: UPPLÝSINGAR FYRIR NOTANDA LYFSINS

Grastofil 30 milljón einingar/0,5 ml stungulyf/innrennslislyf, lausn í áfylltri sprautu filgrastim

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, eða lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum:

1. Upplýsingar um Grastofil og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Grastofil
3. Hvernig nota á Grastofil
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Grastofil
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Grastofil og við hverju það er notað

Upplýsingar um Grastofil

Grastofil inniheldur virka efnið filgrastim. Grastofil er hvítkornavaxtarþáttur (granulocyte colony stimulating factor) og tilheyrir flokki lyfja sem kallast cýtókín. Vaxtarþættir eru prótín sem eru framleidd á náttúrulegan hátt í líkamanum, en þau geta einnig verið framleidd með líftækni til að nota sem lyf. Grastofil virkar með því að örva beinmerginn til þess að framleiða fleiri hvítar blóðfrumur.

Fækkun hvítra blóðfrumna (daufkyrningafæð) getur komið fram af nokkrum ástæðum og veldur því að líkaminn á erfiðara með að berjast gegn sýkingum. Filgrastim örvar beinmerginn (vefinn þar sem nýjar blóðfrumur eru framleiddar) til þess að framleiða fleiri hvítar blóðfrumur sem hjálpa til við að berjast sýkingum.

Við hverju Grastofil er notað

Læknirinn hefur ávísað Grastofil sem er notað til þess að meðhöndla daufkyrningafæð, en það er ástand þar sem líkaminn framleiðir of lítið magn daufkyrninga. Daufkyrningafæð getur annaðhvort verið langvarandi ástand þar sem líkaminn framleiðir ekki nægilega mikið magn daufkyrninga eða stafað af lyfjum sem notuð eru til að meðhöndla krabbamein. Í sumum tilfellum er mögulegt að líkaminn framleiði nægilega mikið magn daufkyrninga en æskilegt sé, meðan á krabbameinsmeðferð stendur, að fjölga tilteknum blóðfrumum (CD34 frumum) og safna þeim. Frumunum er safnað með ferli sem nefnist blóðfrumuskiþjun. Að lokinni krabbameinsmeðferð með stórum skömmtum verða þér gefnar frumurnar aftur sem safnað var til þess að blóðgildi þín nái hraðar eðilegum gildum á ný. Læknirinn mun útskýra fyrir þér af hverju þú færð meðferð með Grastofil.

Grastofil má nota:

- til að fjölga hvítum blóðfrumum eftir krabbameinslyfjameðferð til að hjálpa til við að koma í veg fyrir sýkingar,

- til að fjölga hvítum blóðfrumum eftir beinmergsígræðslu til að hjálpa til við að koma í veg fyrir sýkingar,
- til að fjölga hvítum blóðfrumum ef þú ert með alvarlega, langvinna daufkyrningafæð til að hjálpa til við að koma í veg fyrir sýkingar,
- hjá sjúklingum með langt gengna HIV sýkingu sem mun hjálpa til við að draga úr hættu á sýkingum,
- áður en háskammta krabbameinslyfjameðferð er hafin til að fá beinmergin til að framleiða fleiri stofnfrumur, sem síðan er hægt að safna og gefa þér aftur eftir meðferðina. Hægt er að safna þeim frá þér eða frá gjafa. Stofnfrumurnar fara síðan aftur inn í beinmergin og framleiða blóðfrumur.

2. Áður en byrjað er að nota Grastofil

Ekki má nota Grastofil

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir filgrastimi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6 “Pakkningar og aðrar upplýsingar”).

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Grastofil

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkunarfræðingnum áður en Grastofil er notað.

Látið lækinn vita áður en meðferð er hafin **ef þú ert með:**

- beinþynningu (sjúkdóm í beinum),
- sigðkornablóðleysi, þar sem filgrastim getur valdið sigðkornakreppu.

Látið lækinn tafarlaust vita meðan á meðferð stendur með Grastofil ef þú:

- færð skyndileg ofnæmiseinkenni eins og útbrot, kláða eða ofsakláða í húð, bólgu í andliti, vörum, tungu eða öðrum hlutum líkamans, mæði, hvæsandi öndun eða öndunarerfiðleika, þar sem þetta gætu verið merki um alvarleg ofnæmisviðbrögð (ofnæmi),
- finnur fyrir þrota í andliti eða ökklum, tekur eftir blóði í þvagi eða brúnu þvagi eða því að þú hefur þvaglát sjaldnar en venjulega (nýrnahnoðrabólga).
- færð verk vinstra megin í ofanverðum maga (kviðverk), verk neðan við rifbeinin vinstra megin eða efst í vinstri öxl (þetta geta verið einkenni um stækkun milta eða hugsanlega rifið milta).
- tekur eftir óvenjulegri blæðingu eða marblettum (þetta geta verið einkenni um fækkun blóðflagna sem dregur úr getu til blóðstorknunar).

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá ósæðabólgu (bólgu í stóru æðinni sem flytur blóð frá hjartanu um líkamann) hjá krabbameinssjúklingum og heilbrigðum einstaklingum (gjöfum). Einkenni geta m.a. verið hiti, kviðverkir, lasleiki, bakverkur og fjölgun bólguvísa. Láttu lækinn vita ef þú finnur fyrir þessum einkennum.

Tap á svörun við filgrastimi

Ef þú finnur tapi á svörun eða ef ekki tekst að viðhalda svörun við meðferð með filgrastimi mun lækinn rannsaka ástæður þess, m.a. hvort þú hafir myndað mótefni sem valda því að filgrastim tapar virkni sinni.

Hugsanlegt er að lækinn vilji hafa náðið eftirlit með þér, sjá kafla 4 í fylgiseðli.

Ef þú ert sjúklingur með alvarlega, langvinna daufkyrningafæð gætir þú átt hættu á að fá krabbamein í blóði (hvítblæði, mergmisþroskaheilkenni (MDS)). Leitið ráða hjá læknum varðandi hættu á að fá krabbamein í blóði og hvaða próf skuli framkvæma. Ef þú færð eða líklegt er að þú fái krabbamein í blóði skaltu ekki nota Grastofil nema lækinn ráðleggi það.

Ef þú ert stofnfrumugjafi verður þú að vera á aldrinum 16 til 60 ára.

Gættu sérstakrar varúðar við notkun annarra lyfja sem örva hvít blóðkorn

Grastofil er úr hópi lyfja sem örva myndun hvítra blóðkorna. Heilbrigðisstarfsmaðurinn á alltaf að skrá niður nákvæmlega hvaða lyf þú notar.

Notkun annarra lyfja

Þú átt hvorki að fá Grastofil innan 24 klst. fyrir, né í 24 klst. eftir krabbameinslyfjameðferð.

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga og brjóstgjöf

Grastofil hefur ekki verið prófað hjá þunguðum konum eða hjá konum með barn á brjósti.

Mikilvægt er að láta lækninn vita:

- um meðgöngu eða brjóstgjöf,
- um grun um þungun,
- ef þungun er fyrirhuguð.

Láttu lækninn vita ef þú verður þunguð meðan á meðferð með Grastofil stendur.

Þú verður að hætta brjóstgjöf ef þú notar Grastofil, nema læknirinn ráðleggi þér annað.

Akstur og notkun véla

Grastofil getur haft lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Lyfið getur valdið sundli. Ráðlegt er að bíða og sjá hvernig þér líður eftir að þú færð Grastofil áður en þú ekur og stjórnar vélum.

Grastofil inniheldur sorbitól

Grastofil inniheldur 50 mg af sorbitóli í hverjum ml.

Sorbitól breytist í frúktósa. Þeir sem eru með arfgengt frúktósaóþol, sem er mjög sjaldgæfur erfðagalli, mega ekki nota lyfið. Þetta á við um bæði börn og fullorðna. Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol geta ekki brotið niður frúktósa sem getur valdið alvarlegum aukaverkunum.

Áður en lyfið er notað verður að segja læknum frá arfgengu frúktósaóþoli eða því ef barn getur ekki lengur neytt sætrar fæðu eða drykkja vegna ógleði, uppkasta eða óþægilegra áhrifa eins og uppþembu, magakrampa eða niðurgangs.

Grastofil inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Áfyllt sprauta með Grastofil inniheldur þurrt náttúrulegt gúmmí

Nálarhlífín á áfylltu sprautunni inniheldur þurrt náttúrulegt gúmmí (latex afleiðu), sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

3. Hvernig nota á Grastofil

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, hjúkrunarfræðingnum eða lyfjafræðingi.

Venjulegur skammtur af Grastofil er breytilegur eftir sjúkdómnum og líkamsþyngd þinni. Læknirinn segir þér hversu mikið Grastofil þú átt að taka.

Skammtur

Grastofil og daufkyrningafæð (lítill fjöldi tiltekinna hvítra blóðfrumna) í tengslum við krabbameinslyfjameðferð

Venjulegur skammtur er 0,5 milljón einingar (5 míkrógrömm) á kíló líkamsþyngdar á hverjum degi. Ef þú vegur t.d. 60 kíló verður dagsskammturinn 30 milljón einingar (300 míkrógrömm). Meðferðin með Grastofil varir venjulega u.þ.b. 14 daga. Við sumum sjúkdómum kann þó að reynast þörf á lengri meðferð sem varir allt að einn mánuð.

Grastofil og beinmergsígræðsla

Venjulegur upphafsskammtur er 1 milljón einingar (10 míkrógrömm) á kíló líkamsþyngdar á hverjum degi, gefinn sem innrennsli. Ef þú vegur t.d. 60 kg verður dagsskammturinn 60 milljón einingar (600 míkrógrömm). Venjulega er fyrsti skammturinn af Grastofil gefinn að minnsta kosti 24 klst. eftir krabbameinslyfjameðferðina og a.m.k. 24 klst. eftir beinmergsígræðsluna. Hugsanlegt er að lækningin rannsaki svo blóðið til þess að sjá hversu vel meðferðin virkar og hversu lengi hún á að standa.

Grastofil og alvarleg, langvinn daufkyrningafæð (lítill fjöldi tiltekinna tegundar hvítra blóðfrumna)

Venjulegur upphafsskammtur er á bilinu 0,5 milljón einingar (5 míkrógrömm) til 1,2 milljón einingar (12 míkrógrömm) á kíló líkamsþyngdar á hverjum degi, gefinn í stökum eða aðskildum skömmtum. Hugsanlegt er að lækningin rannsaki svo blóðið til þess að sjá hversu vel Grastofil virkar og til að ákvarða þann skammt sem hentar þér best. Langtíma meðferð með Grastofil er nauðsynleg til þess að draga úr daufkyrningafæð.

Grastofil og daufkyrningafæð (lítill fjöldi tiltekinna tegundar hvítra blóðfrumna) hjá sjúklingum með HIV sýkingu

Venjulegur upphafsskammtur er á bilinu 0,1 milljón einingar (1 míkrógrömm) til 0,4 milljón einingar (4 míkrógrömm) á kíló líkamsþyngdar á hverjum degi. Hugsanlegt er að lækningin rannsaki blóðið með reglulegu millibili til þess að sjá hversu vel Grastofil meðferðin virkar. Þegar fjöldi hvítra blóðfrumna er orðinn eðlilegur á ný má minnka tíðni skammta í færri skammta en einn á dag. Langtíma meðferð með Grastofil getur reynst nauðsynleg til þess að viðhalda fjölda tiltekinna hvítra blóðfrumna í blóðinu.

Grastofil og ígræðsla stofnfrumna blóðmyndandi frumna (stofnfrumum safnað í blóði til þess að nota við beinmergsígræðslu)

Ef þú gefur frumur fyrir eigin notkun er venjulegur skammtur 0,5 milljón einingar (5 míkrógrömm) til 1 milljón einingar (10 míkrógrömm) á kíló líkamsþyngdar á hverjum degi. Grastofil meðferð varir allt að 2 vikur. Lækningin mun hafa eftirlit með blóðinu til þess að ákvarða hvenær sé best að safna stofnfrumunum. Ef þú ert stofnfrumugjafi fyrir annan einstakling er venjulegur skammtur 1 milljón einingar (10 míkrógrömm) á kíló líkamsþyngdar á hverjum degi. Grastofil meðferð varir 4 til 5 daga. Lækningin mun rannsaka blóðið með reglulegu millibili til þess að ákvarða hvenær sé best að safna stofnfrumunum.

Hvernig Grastofil er gefið

Grastofil er venjulega gefið með daglegri inndælingu í vefinn rétt undir húðinni (kallast inndæling undir húð). Einnig má gefa það með hægri, daglegri inndælingu í bláæð (kallast innrennsli í bláæð).

Ef þú færð þetta lyf með inndælingu undir húð leggur lækningin hugsanlega til að þú lærir að sprauta þig sjálf/ur. Lækningin eða hjúkrunarfræðingur munu veita þér leiðbeiningar um hvernig þetta skuli gert (sjá upplýsingar um lyfjagjöf í lok fylgiseðilsins). Ekki skal reyna að gefa lyfið sjálfur án þessarar þjálfunar. Sumar af þeim upplýsingum sem á þarf að halda koma fram í lok þessa fylgiseðils en til þess að veita rétta meðferð er þörf á nánu og samfelldu samstarfi við lækningu.

Hversu lengi þarf ég að taka Grastofil?

Þú þarft að taka Grastofil þar til fjöldi hvíttra blóðkorna er orðinn eðlilegur. Teknar verða reglulegar blóðprufur til að fylgjast með fjölda hvíttra blóðkorna í líkamanum. Læknirinn mun segja þér hversu lengi þú þarft að taka Grastofil.

Notkun handa börnum og unglungum

Grastofil er notað til að meðhöndla börn og unglunga sem fá krabbameinslyfjameðferð eða sem eru með alvarlega fækkun hvíttra blóðfrumna (daufkyrningafæð). Skömmtunin hjá börnum og unglungum sem fá krabbameinslyfjameðferð er sú sama og hjá fullorðnum.

Leiðbeiningar um inndælingu Grastofil

Þessi kafli inniheldur upplýsingar um hvernig gefa skuli inndælingu með Grastofil sjálf/ur.

Mikilvægt: reyndu ekki að sprauta þig sjálf/ur nema hafa fengið sérstaka þjálfun hjá lækni eða hjúkrunarfræðingi.

Grastofil er sprautað í vefinn rétt undir húðinni. Þetta kallast inndæling undir húð.

Nauðsynlegur búnaður

Til þess að framkvæma inndælingu sjálf/ur þarf á eftirfarandi að halda:

- Ný áfyllt sprauta með Grastofil og
- Sprittþurrkur eða eitthvað áþekkt.

Hvað þarf ég að gera áður en ég framkvæmi inndælingu undir húð með Grastofil?

1. Taktu sprautuna úr kæli. Láttu sprautuna standa við stofuhita (15°C til 25°C) í 30 mínútur eða haltu áfylltu sprautunni varlega í höndunum í nokkrar mínútur. Á þennan hátt verður inndælingin þægilegri. Ekki hita Grastofil á neinn annan hátt (til dæmis skal ekki hita það í örbylgjuofni eða heitu vatni).
2. Ekki hrista áfylltu sprautuna.
3. Ekki fjarlægja nálarhlífina fyrr en þú ert reiðubúin/n til inndælingar.
4. Þvoðu þér vandlega um hendurnar.
5. Finndu þér þægilegan, vel upplýstan og hreinan stað og hafðu allt sem þú þarft við hendina.

Hvernig undirbý ég inndælinguna með Grastofil?

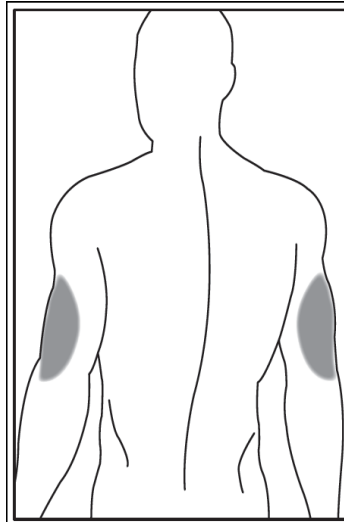
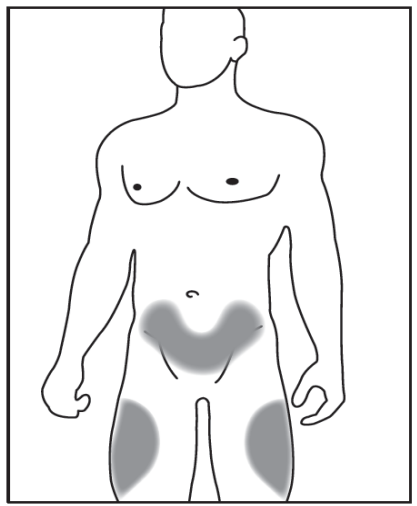
Áður en þú sprautar Grastofil þarf að framkvæma eftirfarandi:

1. Til þess að forðast að beygja nálina skaltu toga hlífina varlega af nálinni án þess að snúa upp á hana.
2. Ekki snerta nálina eða þrýsta á bulluna.
3. Vart kann að verða við litla loftbóluna í áfylltu sprautunni. Þú þarft ekki að fjarlægja loftbóluna áður en inndæling fer fram. Það er skaðlaust að sprauta lausninni með loftbólunni.
4. Grastofil sprautan er með kvarða á bol sprautunnar. Haltu á sprautunni þannig að nálin vísi upp. Þrýstu stimplinum hægt upp að þeirri tölu (gefin í ml) sem samræmist skammtinum af Grastofil sem læknirinn hefur ávísað.
5. Nú geturðu notað áfylltu sprautuna.

Hvar á ég að gefa inndælinguna?

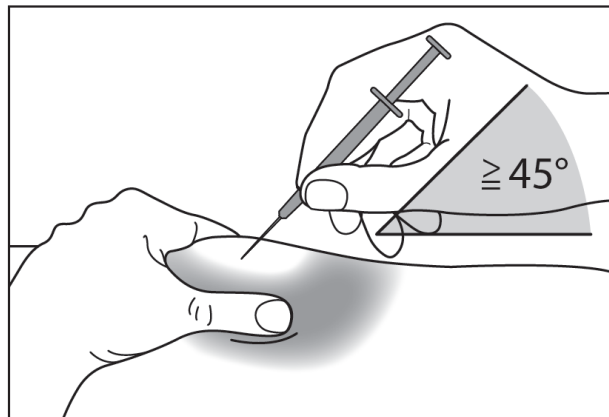
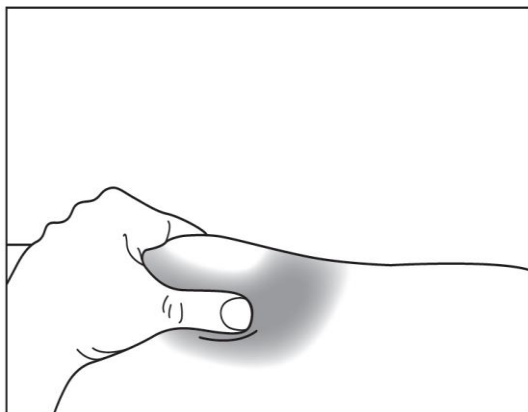
Heppilegustu staðirnir til inndælingar eru efst í lærin og kviðurinn. Ef einhver annar framkvæmir inndælinguna getur viðkomandi sprautað í aftanverða handlegg.

Skipta má um inndælingarstað ef vart verður við að svæðið sé rautt eða aumt.



Hvernig gef ég inndælinguna?

1. Sóttreinsaðu húðina með sprittþurrku og klíptu (án þess að kreista) húðina milli þumals og vísifingurs.
2. Stingdu nálinni inn í húðina eins og hjúkrunarfræðingurinn eða læknirinn sýndi þér.
3. Togaðu varlega í stimpilinn til þess að ganga úr skugga um að æð hafi ekki rofnað. Ef vart verður við blóð í sprautunni skaltu draga nálina út og stinga henni inn á öðrum stað.
4. Þrýstu jafnt og rólega á stimpilinn og klíptu áfram í húðina þar til sprautan er tóm.
5. Fjarlægðu nálina og slepptu húðinni. Ekki setja hlífina aftur á notaðar nálar þar sem þú gætir stungið þig fyrir slysi.
6. Ef vart verður við blóðblett má þurrka hann varlega burt með bómullarhnoðra eða þurrku. Ekki nudda stungustaðinn. Ef á þarf að halda má setja plástur á stungustaðinn.
7. Notaðu hverja sprautu aðeins fyrir eina inndælingu. Ekki nota það magn Grastofil sem verður eftir í sprautunni.



Hafðu hugfast: Ef þú ert í einhverjum vanda, vertu þá ekki smeykur/smeyk við biðja lækinn eða hjúkrunarfræðinginn um aðstoð og ráð.

Ef notaður er stærri skammtur Grastofil en mælt er fyrir um

Ef þú notar meira af Grastofil en mælt er fyrir um skaltu hafa samband við lækinn eða lyfjafraeðing eins fljótt og mögulegt er.

Ef gleymist að nota Grastofil

Ef þú hefur gleymt inndælingu skaltu hafa samband við lækinn eins fljótt og auðið er.

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp inndælingu sem gleymst hefur að framkvæma. Hafðu samband við lækinn til þess að ræða hvenær skuli sprauta næsta skammti.

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

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Láttu lækinn vita tafarlaust meðan á meðferð stendur ef:

- þú færð ofnæmisviðbrögð á borð við slappleika, blóðþrýstingsfall, öndunarerfiðleika, þrota í andliti (bráðaofnæmi), húðútbrot, útbrot ásamt kláða (ofsakláða), þrota í andliti, vörum, munni, tungu eða hálsi (ofsabjúg) og mæði (andnaud).
- þú færð hósta, hita og öndunarerfiðleika (andnaud) þar sem það getur verið merki um brátt andnaðarheilkenni (ARDS).
- þú færð nýrnaskaða (nýrnahnoðrabólgu). Nýrnaskaði hefur komið fyrir hjá sjúklingum sem fengu filgrastim. Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef þú finnur fyrir þrota í andliti eða ökkum, tekur eftir blóði í þvagi eða brúnu þvagi eða því að þú hefur þvaglát sjaldnar en venjulega.
- þú færð einhverja eða einhverjar af eftirtöldum aukaverkunum:
 - Þroti eða bólgur, sem geta tengst minnkuðum þvaglátum, öndunarerfiðleikar, bólgur í kviðarholi og seddutilfinning og almenn þreytutilfinning. Þessi einkenni koma yfirleitt hratt fram. Þau geta verið einkenni ástands sem kallast „háráðalekaheilkenni“ sem veldur því að blóðið lekur úr smáum æðum út í líkamann og krefst tafalausrar meðhöndlunar læknis.
- þú færð fleiri en eitt af eftirfarandi einkennum:
 - hiti, skjálfti eða mikil kuldatilfinning, hraður hjartsláttur, rugl eða vistarfíring, mæði, verulegir verkir eða óþægindi og þvöl eða sveitt húð.Þetta geta verið einkenni um sjúkdóm sem nefnist „sýklasótt“ (nefnist einnig „blóðeitrun“), en það er alvarleg sýking þar sem bólgusvörun á sér stað í öllum líkamanum og slíkt getur reynst lífshættulegt og kallar tafarlaust á lækniástoð.
- þú færð verk vinstra megin í ofanverðum maga (kviðverk), verk neðan við rifbeinin eða efst í öxl því kvilli getur verið til staðar í milta (stækkun milta eða rífið milta).
- þú færð meðferð við alvarlegri, langvinnri dauðkyrningafæð og blóð kemur fram í þvagi (blóðmiga). Hugsanlegt er að læknirinn framkvæmi regluleg þvagpróf ef vart verður við þessa aukaverkun eða ef prótín kemur fram í þvagi (prótínmiga).

Algeng aukaverkun við notkun Grastofil er verkir í vöðvum eða beinum (verkir í stoðkerfi) sem vinna má gegn með því að taka hefðbundin verkjalyf (verkjastillandi lyf). Hjá sjúklingum sem gangast undir stofnfrumu- eða beinmergsígræðslu getur orðið vart við hýsilssótt (GvHD), en um er að ræða viðbrögð gjafafrumna gagnvart sjúklingi sem fær ígræðsluna; merki og einkenni eru meðal annars útbrot á lófum eða iljum og sáramyndun og blöðrur í munni, þörmum, lifur, húð eða augum, lungum, leggöngum og liðum.

Hjá heilbrigðum stofnfrumugjöfum getur orðið vart við fjölgun hvítra blóðfrumna og fækkun blóðflagna og það dregur úr getu til blóðstorkunar, en læknirinn mun hafa eftirlit með þessu.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Fækkun blóðflagna sem dregur úr getu til blóðstorkunar (blóðflagnafæð)
- Lítil fjöldi rauðra blóðfrumna (blóðleysi)
- Höfuðverkur
- Niðurgangur
- Uppköst
- Ógleði

- Óvenjulegt hárlós eða þynning hárs (skalli)
- Þreyta
- Eymsli og bólga í slímhúð meltingarvegjar sem liggur frá munni að endaparmi (slímhúðarbólga)
- Hiti (sótthiti)

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Bólga í lungum (berkjubólga)
- Sýking í efri hluta öndunarfæra
- Þvagrásarsýking
- Minnkuð matarlyst
- Erfiðleikar í tengslum við svefn (svefnleysi)
- Sundl
- Minnkað skynnæmi, einkum í húð (skert húðskyn)
- Smástingir eða dofi í höndum eða fótum (náladofi)
- Lágur blóðþrýstingur (lágþrýstingur)
- Hár blóðþrýstingur (háþrýstingur)
- Hósti
- Blóðhósti
- Verkir í munni og hálsi (verkir í munni og koki)
- Blóðnasir
- Hægðatregða
- Verkir í munni
- Lifrarstækkun
- Útbrot
- Húðroði
- Vöðvakrampar
- Sársaukafull þvagliát
- Verkir fyrir brjósti
- Verkir
- Almennur slappleiki (þróttleysi)
- Almenn vanlíðan (vanlíðan)
- Þroti í höndum og fótum (útlímabjúgur)
- Aukning tiltekinna ensíma í blóðinu
- Breytingar á blóðefnafræði
- Viðbrögð við blóðgjöf

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Fjölgun hvítra blóðfrumna
- Ofnæmisviðbrögð (ofnæmi)
- Höfnun ígrædds beinmergs (hýsilssótt)
- Há gildi þvagsýru í blóðinu, sem geta valdið þvagsýrugigt (þvagsýrudreyri) (aukin þvagsýra í blóði)
- Lifrarskemmdir af völdum teppu í litlum bláæðum í lifur (teppusjúkdómur í bláæðum)
- Lungu virka ekki sem skyldi, veldur andnauð (öndunarbílun)
- Þroti og/eða vökvi í lungum (lungnabjúgur)
- Bólga í lungum (millivefjarlungnasjúkdómur)
- Óeðlileg röntgenmynd af lungum (lungnaíferð)
- Blæðing frá lungum (lungnablæðing)
- Skortur á súrefnisupptöku í lungum (súrefniskortur)
- Upphleypt útbrot á húð (dröfnu-örðuútbrot)
- Sjúkdómur sem þynnir bein, sem veldur því að bein verða veikbyggðari, stökkari og brotthættari (beinþynning)
- Viðbrögð á stungustað

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- Miklir verkir í beinum, brjósti, meltingarvegi eða liðamótum (sigðfrumublóðleysi ásamt sigðfrumukreppu)
- Skyndileg, lífshættuleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmisviðbrögð)
- Verkir og þroti í liðum, svipað þvagsýrugigt (kristallagigt)
- Breyting á vökvastjórnun líkamans sem kann að valda þrota (raskanir á vökvarúmmáli)
- Bólga í æðum húðarinnar (æðabólga í húð)
- Plómulit, upphækkuð, sársaukafull sár á útlimum, og stundum á andliti og hálsi, ásamt hita (Sweets heilkenni)
- Versnun iktsýki
- Óvenjulegar breytingar í þvagi
- Minnkuð beinþéttni
- ósæðarbólga (bólga í stóru æðinni sem flytur blóðið frá hjartanu um líkamann), sjá kafla 2.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi** sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Grastofil

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

Geymið í kæli (2 °C - 8 °C), má ekki frjósa.

Geymið áfylltu sprautuna í öskjunni til varnar gegn ljósi.

Grastofil má taka úr kæli og geyma það við stofuhita (ekki yfir 25°C) í eitt skipti í allt að 15 daga tímabil sem endar innan fyrningartíma lyfsins sem merkt er á umbúðum. Þegar Grastofil hefur staðið við stofuhita má ekki setja það aftur inn í kæli. Sprautur með Grastofil sem hafa verið lengur en 15 daga utan kælis skal ekki nota og þeim skal fargað í samræmi við gildandi reglur.

Ekki nota Grastofil ef þú tekur eftir að það sé skýjað eða það sé aflitun eða agnir í því.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Grastofil inniheldur

- Virka innihaldsefnið er filgrastim. Hver ml af lausn inniheldur 60 milljón einingar (sem jafngildir 600 míkrogrömmum [µg]) af filgrastimi. Hver áfyllt sprauta inniheldur 30 milljón einingar (300 µg) af filgrastimi í 0,5 ml lausn.
- Önnur innihaldsefni eru ísediksýra, natríumhýdroxíð, sorbitól (E420), pólýsorbat 80 og vatn fyrir stungulyf. Sjá kafla 2 „Áður en byrjað er að nota Grastofil“.

Lýsing á útliti X og pakkningastærðir

Grastofil er tær litlaus lausn fyrir stungulyf eða innrennslislyf. Það kemur fyrir í áfylltri sprautu sem merktir eru með 1/40 prentuðum merkingar frá 0.1 ml og 1,0 ml á bol sprautunnar með nál. Hver áfyllt sprauta inniheldur 0,5 ml af lausn.

Grastofil er fáanlegt í pakkningum sem innihalda 1 og 5 áfylltar sprautur.

Ekki víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Eurogenerics SA/NV
Sími +32/2.479.78.78

Lietuva

STADA Arzneimittel AG
Sími +49/6101.603.0

България

STADA Arzneimittel AG
Sími +49/6101.603.0

Luxembourg/Luxemburg

Eurogenerics SA/NV
Sími +32/2.479.78.78

Česká republika

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

Magyarország

STADA Arzneimittel AG
Sími +49/6101.603.0

Danmark

STADA Nordic ApS
Sími +45/44.85.99.99

Malta

PharmaMt Ltd.
Telephone +356/21337008

Deutschland

STADAPHARM GmbH.
Sími +49/6101.603.0

Nederland

Centrafarm BV
Sími +31/7650.81.000

Eesti

STADA Arzneimittel AG
Sími +49/6101.603.0

Norge

STADA Arzneimittel AG
Sími +49/6101.603.0

Ελλάδα

Rafarm AEBE
Κορίνθου 12, Ν. Ψυχικό, 15451, Αθήνα

Österreich

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

Sími +30/2106776550

España

Laboratorio STADA S.L.
Sími +34/93-473.88.89

France

EG LABO-Laboratoires Eurogenerics SAS
Sími +33/1-46.94.86.86

Hrvatska

STADA d.o.o.
Sími +385/1.3764.111

Ireland

CLONMEL Healthcare Ltd.
Sími + 353/52.61.77.777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími +49/6101.603.0

Italia

CRINOS SpA
Sími +39/02-89.421721

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Sími +49/6101.603.0

Latvija

STADA Arzneimittel AG
Sími +49/6101.603.0

Polska

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

Portugal

Apotex Europe B.V.
Sími (31) 71. 565.77. 77

România

STADA Arzneimittel AG
Sími +49/6101.603.0

Slovenija

STADA d.o.o.
Sími + 386/1-589.67.10

Slovenská republika

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

Suomi

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Sími +358/207.416.888

Sverige

STADA Nordic ApS
Sími +45/44.85.99.99

United Kingdom

Thornton & Ross Ltd.
Sími +44/1484-842.217

Pessi fylgiseðill var síðast uppfærður: MM/ÁÁÁÁ

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

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

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal skrá greinilega heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er.

Ef á þarf að halda má þynna Grastofil með 5% glúkósa. Aldrei er mælt með svo mikilli þynningu að hún veiti endanlegum styrk sem nemur innan við 0,2 milljón einingar (2 µg) á ml. Skoða skal útlit lausnarinnar fyrir notkun. Aðeins skal nota tærar lausnir sem eru lausar við agnir.

Hjá sjúklingum sem fá filgrastim þynnt niður í styrk sem nemur minna en 1,5 milljón einingar (15 µg) á ml, skal bæta við albúmíni úr sermi manna (HSA) þannig að endanlegur styrkur verði 2 mg/ml. Dæmi: Ef endanlegt rúmmál er 20 ml skal, ef heildarskammtur af filgrastimi er minni en 30 milljón einingar (300 µg), bæta út í 0,2 ml af 200 mg/ml (20%) albúmínlausn úr sermi manna.

Við þynningu með 5% glúkósa má nota Grastofil með gleri og ýmsum tegundum af plasti, svo sem PVC, pólýólefíni (samfjöllliðu úr pólýprópýleni og pólýtýleni) og pólýprópýleni.

FYLGISEÐILL: UPPLÝSINGAR FYRIR NOTANDA LYFSINS

Grastofil 48 milljón einingar/0,5 ml stungulyf/innrennslislyf, lausn í áfylltri sprautu filgrastim

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, eða lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum:

1. Upplýsingar um Grastofil og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Grastofil
3. Hvernig nota á Grastofil
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Grastofil
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Grastofil og við hverju það er notað

Upplýsingar um Grastofil

Grastofil inniheldur virka efnið filgrastim. Grastofil er hvítkornavaxtarþáttur (granulocyte colony stimulating factor) og tilheyrir flokki lyfja sem kallast cýtókín. Vaxtarþættir eru prótín sem eru framleidd á náttúrulegan hátt í líkamanum, en þau geta einnig verið framleidd með líftækni til að nota sem lyf. Grastofil virkar með því að örva beinmerginn til þess að framleiða fleiri hvítar blóðfrumur.

Fækkun hvítra blóðfrumna (daufkyrningafæð) getur komið fram af nokkrum ástæðum og veldur því að líkaminn á erfiðara með að berjast gegn sýkingum. Filgrastim örvar beinmerginn (vefinn þar sem nýjar blóðfrumur eru framleiddar) til þess að framleiða fleiri hvítar blóðfrumur sem hjálpa til við að berjast sýkingum.

Við hverju Grastofil er notað

Læknirinn hefur ávísað Grastofil sem er notað til þess að meðhöndla daufkyrningafæð, en það er ástand þar sem líkaminn framleiðir of lítið magn daufkyrninga. Daufkyrningafæð getur annaðhvort verið langvarandi ástand þar sem líkaminn framleiðir ekki nægilega mikið magn daufkyrninga eða hún getur stafað af lyfjum sem notuð eru til að meðhöndla krabbamein. Í sumum tilfellum er mögulegt að líkaminn framleiði nægilega mikið magn daufkyrninga en æskilegt sé, meðan á krabbameinsmeðferð stendur, að fjölga tilteknum blóðfrumum (CD34 frumum) og safna þeim. Frumunum er safnað með ferli sem nefnist blóðfrumuskiðjun. Að lokinni krabbameinsmeðferð með stórum skömmtum verða þér gefnar frumurnar aftur sem safnað var til þess að blóðgildi þín nái hraðar eðilegum gildum á ný. Læknirinn mun útskýra fyrir þér af hverju þú færð meðferð með Grastofil.

Grastofil má nota:

- til að fjölga hvítum blóðfrumum eftir krabbameinslyfjameðferð til að hjálpa til við að koma í veg fyrir sýkingar,

- til að fjölga hvítum blóðfrumum eftir beinmergsígræðslu til að hjálpa til við að koma í veg fyrir sýkingar,
- til að fjölga hvítum blóðfrumum ef þú ert með alvarlega, langvinna daufkyrningafæð til að hjálpa til við að koma í veg fyrir sýkingar,
- hjá sjúklingum með langt gengna HIV sýkingu sem mun hjálpa til við að draga úr hættu á sýkingum,
- áður en háskammta krabbameinslyfjameðferð er hafin til að fá beinmergin til að framleiða fleiri stofnfrumur, sem síðan er hægt að safna og gefa þér aftur eftir meðferðina. Hægt er að safna þeim frá þér eða frá gjafa. Stofnfrumurnar fara síðan aftur inn í beinmergin og framleiða blóðfrumur.

2. Áður en byrjað er að nota Grastofil

Ekki má nota Grastofil

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir filgrastimi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6 “Pakkningar og aðrar upplýsingar“).

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Grastofil

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Grastofil er notað.

Látið lækinn vita áður en meðferð er hafin **ef þú ert með:**

- beinþynningu (sjúkdóm í beinum),
- sigðkornablóðleysi, þar sem filgrastim getur valdið sigðkornakreppu.

Látið lækinn tafarlaust vita meðan á meðferð stendur með Grastofil ef þú:

- færð skyndileg ofnæmiseinkenni eins og útbrot, kláða eða ofsakláða í húð, bólgu í andliti, vörum, tungu eða öðrum hlutum líkamans, mæði, hvæsandi öndun eða öndunarerfiðleika, þar sem þetta gætu verið merki um alvarleg ofnæmisviðbrögð (ofnæmi),
- finnur fyrir þrota í andliti eða ökklum, tekur eftir blóði í þvagi eða brúnu þvagi eða því að þú hefur þvaglát sjaldnar en venjulega (nýrnahnoðrabólga).
- færð verk vinstra megin í ofanverðum maga (kviðverk), verk neðan við rifbeinin vinstra megin eða efst í vinstri öxl (þetta geta verið einkenni um stækkun milta eða hugsanlega rifið milta).
- tekur eftir óvenjulegri blæðingu eða marblettum (þetta geta verið einkenni um fækkun blóðflagna sem dregur úr getu til blóðstorkunar).

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá ósæðabólgu (bólgu í stóru æðinni sem flytur blóð frá hjartanu um líkamann) hjá krabbameinssjúklingum og heilbrigðum einstaklingum (gjöfum). Einkenni geta m.a. verið hiti, kviðverkir, lasleiki, bakverkur og fjölgun bólguvísa. Láttu lækinn vita ef þú finnur fyrir þessum einkennum.

Tap á svörun við filgrastimi

Ef þú finnur tapi á svörun eða ef ekki tekst að viðhalda svörun við meðferð með filgrastimi mun lækinn rannsaka ástæður þess, m.a. hvort þú hafir myndað mótefni sem valda því að filgrastim tapar virkni sinni.

Hugsanlegt er að lækinn vilji hafa náðið eftirlit með þér, sjá kafla 4 í fylgiseðli.

Ef þú ert sjúklingur með alvarlega, langvinna daufkyrningafæð gætir þú átt hættu á að fá krabbamein í blóði (hvítblæði, mergmisþroskaheilkenni (MDS)). Leitið ráða hjá læknum varðandi hættu á að fá krabbamein í blóði og hvaða próf skuli framkvæma. Ef þú færð eða líklegt er að þú fái krabbamein í blóði skaltu ekki nota Grastofil nema lækinn ráðleggi það.

Ef þú ert stofnfrumugjafi verður þú að vera á aldrinum 16 til 60 ára.

Gættu sérstakrar varúðar við notkun annarra lyfja sem örva hvít blóðkorn

Grastofil er úr hópi lyfja sem örva myndun hvítra blóðkorna. Heilbrigðisstarfsmaðurinn á alltaf að skrá niður nákvæmlega hvaða lyf þú notar.

Nálarhlífín á áfylltu sprautunni inniheldur þurrt náttúrulegt gúmmí (latex afleiðu), sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

Notkun annarra lyfja

Þú átt hvorki að fá Grastofil innan 24 klst. fyrir, né í eða 24 klst. eftir krabbameinslyfjameðferð.

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga og brjóstgjöf

Grastofil hefur ekki verið prófað hjá þunguðum konum eða hjá konum með barn á brjósti.

Mikilvægt er að láta lækinn vita:

- um meðgöngu eða brjóstgjöf,
- um grun um þungun,
- ef þungun er fyrirhuguð.

Láttu lækinn vita ef þú verður þunguð meðan á meðferð með Grastofil stendur.

Þú verður að hætta brjóstgjöf ef þú notar Grastofil, nema lækinn ráðleggi þér annað.

Akstur og notkun véla

Grastofil getur haft lítiláhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Lyfið getur valdið sundli. Ráðlegt er að bíða og sjá hvernig þér líður eftir að þú færð Grastofil áður en þú ekur og stjórnar vélum.

Grastofil inniheldur sorbitól

Grastofil inniheldur 50 mg af sorbitóli í hverjum ml.

Sorbitól breytist í frúktósa. Þeir sem eru með arfgengt frúktósaóþol, sem er mjög sjaldgæfur erfðagalli, mega ekki nota lyfið. Þetta á við um bæði börn og fullorðna. Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol geta ekki brotið niður frúktósa og það getur valdið alvarlegum aukaverkunum.

Áður en lyfið er notað verður að segja læknum frá arfgengu frúktósaóþoli eða því ef barn getur ekki lengur neytt sætrar fæðu eða drykkja vegna ógleði, uppkasta eða óþægilegra áhrifa eins og uppþembu, magakrampa eða niðurgangs.

Grastofil inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríum laust.

Áfyllt sprauta með Grastofil inniheldur þurrt náttúrulegt gúmmí

Nálarhlífín á áfylltu sprautunni inniheldur þurrt náttúrulegt gúmmí (latex afleiðu), sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

3. Hvernig nota á Grastofil

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, hjúkrunarfræðingnum eða lyfjafræðingi.

Venjulegur skammtur af Grastofil er breytilegur eftir sjúkdómnum og líkamsþyngd þinni. Lækinn segir þér hversu mikið Grastofil þú átt að taka.

Skammtur

Grastofil og daufkyrningafæð (lítill fjöldi tiltekinna hvítra blóðfrumna) í tengslum við krabbameinslyfjameðferð

Venjulegur skammtur er 0,5 milljón einingar (5 míkrógrömm) á kíló líkamsþyngdar á hverjum degi. Ef þú vegur t.d. 60 kíló verður dagsskammturinn 30 milljón einingar (300 míkrógrömm). Meðferðin með Grastofil varir venjulega u.þ.b. 14 daga. Við sumum sjúkdómum kann þó að reynast þörf á lengri meðferð sem varir allt að einn mánuð.

Grastofil og beinmergsígræðsla

Venjulegur upphafsskammtur er 1 milljón einingar (10 míkrógrömm) á kíló líkamsþyngdar á hverjum degi, gefinn sem innrennsli. Ef þú vegur t.d. 60 kg verður dagsskammturinn 60 milljón einingar (600 míkrógrömm). Venjulega er fyrsti skammturinn af Grastofil gefinn að minnsta kosti 24 klst. eftir krabbameinslyfjameðferðina og a.m.k. 24 klst. eftir beinmergsígræðsluna. Hugsanlegt er að lækningin rannsaki svo blóðið til þess að sjá hversu vel meðferðin virkar og hversu lengi hún á að standa.

Grastofil og alvarleg, langvinn daufkyrningafæð (lítill fjöldi tiltekinna tegundar hvítra blóðfrumna)

Venjulegur upphafsskammtur er á bilinu 0,5 milljón einingar (5 míkrógrömm) til 1,2 milljón einingar (12 míkrógrömm) á kíló líkamsþyngdar á hverjum degi, gefinn í stökum eða aðskildum skömmtum. Hugsanlegt er að lækningin rannsaki svo blóðið til þess að sjá hversu vel Grastofil virkar og til að ákvarða þann skammt sem hentar þér best. Langtíma meðferð með Grastofil er nauðsynleg til þess að draga úr daufkyrningafæð.

Grastofil og daufkyrningafæð (lítill fjöldi tiltekinna tegundar hvítra blóðfrumna) hjá sjúklingum með HIV sýkingu

Venjulegur upphafsskammtur er á bilinu 0,1 milljón einingar (1 míkrógrömm) til 0,4 milljón einingar (4 míkrógrömm) á kíló líkamsþyngdar á hverjum degi. Hugsanlegt er að lækningin rannsaki blóðið með reglulegu millibili til þess að sjá hversu vel Grastofil meðferðin virkar. Þegar fjöldi hvítra blóðfrumna er orðinn eðlilegur á ný má minnka tíðni skammta í færri skammta en einn á dag. Langtíma meðferð með Grastofil getur reynst nauðsynleg til þess að viðhalda fjölda tiltekinna hvítra blóðfrumna í blóðinu.

Grastofil og ígræðsla stofnfrumna blóðmyndandi frumna (stofnfrumum safnað í blóði til þess að nota við beinmergsígræðslu)

Ef þú gefur frumur fyrir eigin notkun er venjulegur skammtur 0,5 milljón einingar (5 míkrógrömm) til 1 milljón einingar (10 míkrógrömm) á kíló líkamsþyngdar á hverjum degi. Grastofil meðferð varir allt að 2 vikur. Lækningin mun hafa eftirlit með blóðinu til þess að ákvarða hvenær sé best að safna stofnfrumunum. Ef þú ert stofnfrumugjafi fyrir annan einstakling er venjulegur skammtur 1 milljón einingar (10 míkrógrömm) á kíló líkamsþyngdar á hverjum degi. Grastofil meðferð varir 4 til 5 daga. Lækningin mun rannsaka blóðið með reglulegu millibili til þess að ákvarða hvenær sé best að safna stofnfrumunum.

Hvernig Grastofil er gefið

Grastofil er venjulega gefið með daglegri inndælingu í vefinn rétt undir húðinni (kallast inndæling undir húð). Einnig má gefa það með hægri, daglegri inndælingu í bláæð (kallast innrennsli í bláæð).

Ef þú færð þetta lyf með inndælingu undir húð leggur lækningin hugsanlega til að þú lærir að sprauta þig sjálf/ur. Lækningin eða hjúkrunarfræðingur munu veita þér leiðbeiningar um hvernig þetta skuli gert (sjá upplýsingar um lyfjagjöf í lok fylgiseðilsins). Ekki skal reyna að gefa lyfið sjálfur án þessarar þjálfunar. Sumar af þeim upplýsingum sem á þarf að halda koma fram í lok þessa fylgiseðils en til þess að veita rétta meðferð er þörf á nánu og samfelldu samstarfi við lækningu.

Hversu lengi þarf ég að taka Grastofil?

Þú þarft að taka Grastofil þar til fjöldi hvíttra blóðkorna er orðinn eðlilegur. Teknar verða reglulegar blóðprufur til að fylgjast með fjölda hvíttra blóðkorna í líkamanum. Læknirinn mun segja þér hversu lengi þú þarft að taka Grastofil.

Notkun handa börnum og unglingum

Grastofil er notað til að meðhöndla börn og unglinga sem fá krabbameinslyfjameðferð eða sem eru með alvarlega fækkun hvíttra blóðfrumna (daufkyrningafæð). Skömmtunin hjá börnum og unglingum sem fá krabbameinslyfjameðferð er sú sama og hjá fullorðnum.

Leiðbeiningar um inndælingu Grastofil

Þessi kafli inniheldur upplýsingar um hvernig gefa skuli inndælingu með Grastofil sjálf/ur.

Mikilvægt: reyndu ekki að sprauta þig sjálf/ur nema hafa fengið sérstaka þjálfun hjá lækni eða hjúkrunarfræðingi.

Grastofil er sprautað í vefinn rétt undir húðinni. Þetta kallast inndæling undir húð.

Nauðsynlegur búnaður

Til þess að framkvæma inndælingu sjálf/ur þarf á eftirfarandi að halda:

- Ný áfyllt sprauta með Grastofil og
- Sprittþurrkur eða eitthvað áþekkt.

Hvað þarf ég að gera áður en ég framkvæmi inndælingu undir húð með Grastofil?

1. Taktu sprautuna úr kæli. Láttu sprautuna standa við stofuhita (15°C til 25°C) í 30 mínútur eða haltu áfylltu sprautunni varlega í höndunum í nokkrar mínútur. Á þennan hátt verður inndælingin þægilegri. Ekki hita Grastofil á neinn annan hátt (til dæmis skal ekki hita það í örbylgjuofni eða heitu vatni).
2. Ekki hrista áfylltu sprautuna.
3. Ekki fjarlægja nálarhlífina fyrr en þú ert reiðubúin/n til inndælingar.
4. Þvoðu þér vandlega um hendurnar.
5. Finndu þér þægilegan, vel upplýstan og hreinan stað og hafðu allt sem þú þarft við hendina.

Hvernig undirbý ég inndælinguna með Grastofil?

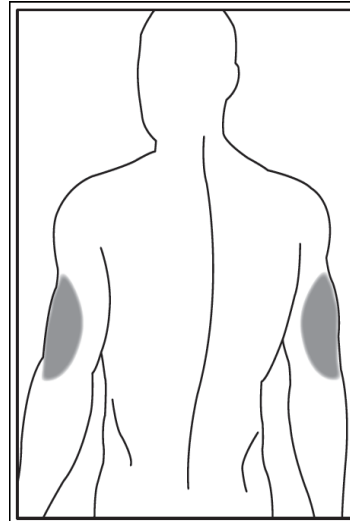
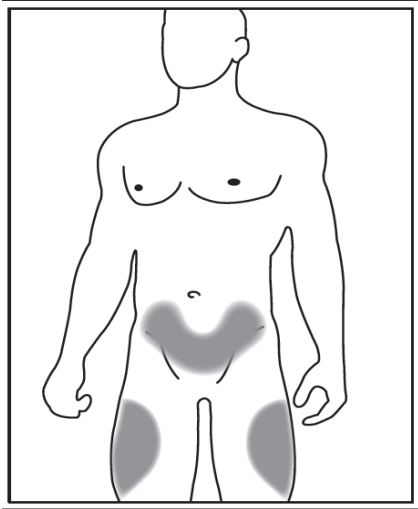
Áður en þú sprautar Grastofil þarf að framkvæma eftirfarandi:

1. Til þess að forðast að beygja nálina skaltu toga hlífina varlega af nálinni án þess að snúa upp á hana.
2. Ekki snerta nálina eða þrýsta á bulluna.
3. Vart kann að verða við litla loftbóluna í áfylltu sprautunni. Þú þarft ekki að fjarlægja loftbóluna áður en inndæling fer fram. Það er skaðlaust að sprauta lausninni með loftbólunni.
4. Grastofil sprautan er með kvarða á bol sprautunnar. Haltu á sprautunni þannig að nálin snúi upp. Þrýstu stimplinum hægt upp að þeirri tölu (gefin í ml) sem samræmist skammtinum af Grastofil sem læknirinn hefur ávísað.
5. Nú geturðu notað áfylltu sprautuna.

Hvar á ég að gefa inndælinguna?

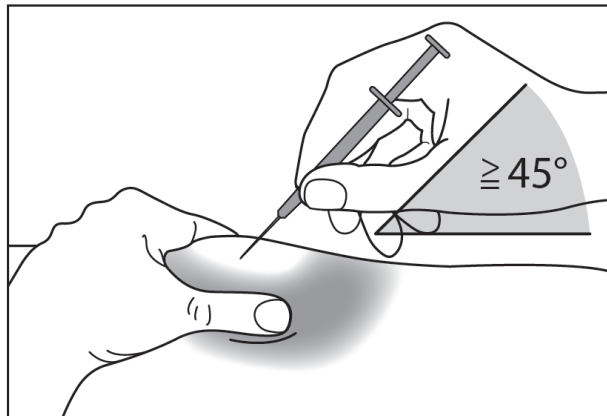
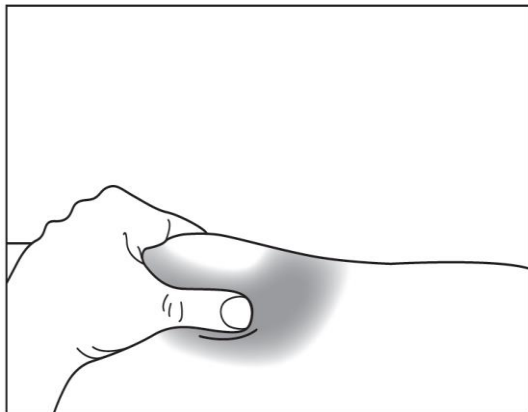
Heppilegustu staðirnir til inndælingar eru efst í lærin og kviðurinn. Ef einhver annar framkvæmir inndælinguna getur viðkomandi sprautað í aftanverða handlegg.

Skipta má um inndælingarstað ef vart verður við að svæðið sé rautt eða aumt.



Hvernig gef ég inndælinguna?

1. Sótthreinsaðu húðina með sprittþurrku og klíptu (án þess að kreista) húðina milli þumals og vísifingurs.
2. Stingdu nálinni inn í húðina eins og hjúkrunarfræðingurinn eða læknirinn sýndi þér.
3. Togaðu varlega í stimpilinn til þess að ganga úr skugga um að æð hafi ekki rofnað. Ef vart verður við blóð í sprautunni skaltu draga nálina út og stinga henni inn á öðrum stað.
4. Þrýstu jafnt og rólega á stimpilinn og klíptu áfram í húðina þar til sprautan er tóm.
5. Fjarlægðu nálina og slepptu húðinni. Ekki setja hlífina aftur á notaðar nálar þar sem þú gætir stungið þig fyrir slysi.
6. Ef vart verður við blóðblett má þurrka hann varlega burt með bómullarhnoðra eða þurrku. Ekki nudda stungustaðinn. Ef á þarf að halda má setja plástur á stungustaðinn.
7. Notaðu hverja sprautu aðeins fyrir eina inndælingu. Ekki nota það magn Grastofil sem verður eftir í sprautunni.



Hafðu hugfast: Ef þú ert í einhverjum vanda, vertu þá ekki smeykur/smeyk við biðja lækinn eða hjúkrunarfræðinginn um aðstoð og ráð.

Ef notaður er stærri skammtur Grastofil en mælt er fyrir um

Ef þú notar meira af Grastofil en mælt er fyrir um skaltu hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing eins fljótt og mögulegt er.

Ef gleymist að nota Grastofil

Ef þú hefur gleymt inndælingu skaltu hafa samband við lækinn eins fljótt og auðið er.

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp inndælingu sem gleymst hefur að framkvæma. Hafðu samband við lækinn til þess að ræða hvenær skuli sprauta næsta skammti.

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

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Láttu lækinn vita tafarlaust meðan á meðferð stendur ef:

- þú færð ofnæmisviðbrögð á borð við slappleika, blóðþrýstingsfall, öndunarerfiðleika, þrota í andliti (bráðaofnæmi), húðútbrot, útbrot ásamt kláða (ofsakláða), þrota í andliti, vörum, munni, tungu eða hálsi (ofsabjúg) og mæði (andnaud).
- þú færð hósta, hita og öndunarerfiðleika (andnaud) þar sem það getur verið merki um brátt andnaðarheilkenni (ARDS).
- þú færð nýrnaskaða (nýrnahnoðrabólgu). Nýrnaskaði hefur komið fyrir hjá sjúklingum sem fengu filgrastim. Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef þú finnur fyrir þrota í andliti eða ökklum, tekur eftir blóði í þvagi eða brúnu þvagi eða því að þú hefur þvaglát sjaldnar en venjulega.
- þú færð einhverja eða einhverjar af eftirtöldum aukaverkunum:
 - Þroti eða bólgur, sem geta tengst minnkuðum þvaglátum, öndunarerfiðleikar, bólgur í kviðarholi og seddutilfinning og almenn þreytutilfinning. Þessi einkenni koma yfirleitt hratt fram. Þau geta verið einkenni ástands sem kallast „háræðalekaheilkenni“ sem veldur því að blóðið lekur úr smáum æðum út í líkamann og krefst tafalausrar meðhöndlunar læknis.
- þú færð fleiri en eitt af eftirfarandi einkennum:
 - hiti, skjálfti eða mikil kuldatilfinning, hraður hjartsláttur, rugl eða vistarfíring, mæði, verulegir verkir eða óþægindi og þvöl eða sveitt húð. Þetta geta verið einkenni um sjúkdóm sem nefnist „sýklasótt“ (nefnist einnig „blóðeitrun“), en það er alvarleg sýking þar sem bólgusvörun á sér stað í öllum líkamanum og slíkt getur reynst lífshættulegt og kallar tafarlaust á lækniástoð.
- þú færð verk vinstra megin í ofanverðum maga (kviðverk), verk neðan við rifbeinin eða efst í öxl því kvilli getur verið til staðar í milta (stækkun milta eða rífið milta).
- þú færð meðferð við alvarlegri, langvinnri daufkyrningafæð og blóð kemur fram í þvagi (blóðmiga). Hugsanlegt er að læknirinn framkvæmi regluleg þvagpróf ef vart verður við þessa aukaverkun eða ef prótín kemur fram í þvagi (prótínmiga).

Algeng aukaverkun við notkun Grastofil er verkir í vöðvum eða beinum (verkir í stoðkerfi) sem vinna má gegn með því að taka hefðbundin verkjalyf (verkjastillandi lyf). Hjá sjúklingum sem gangast undir stofnfrumu- eða beinmergsígræðslu getur orðið vart við hýsilssótt (GvHD), en um er að ræða viðbrögð gjafafrumna gagnvart sjúklingi sem fær ígræðsluna; merki og einkenni eru meðal annars útbrot á lófum eða iljum og sáramyndun og blóðrur í munni, þörmum, lifur, húð eða augum, lungum, leggöngum og liðum.

Hjá heilbrigðum stofnfrumugjöfum getur orðið vart við fjölgun hvítra blóðfrumna og fækkun blóðflagna og það dregur úr getu til blóðstorkunar, en læknirinn mun hafa eftirlit með þessu.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Fækkun blóðflagna sem dregur úr getu til blóðstorkunar (blóðflagnafæð)
- Lítil fjöldi rauðra blóðfrumna (blóðleysi)
- Höfuðverkur
- Niðurgangur
- Uppköst
- Ógleði
- Óvenjulegt hárlos eða þynning hárs (skalli)

- Preyta
- Eymsli og bólga í slímhúð meltingarvegar sem liggur frá munni að endaparmi (slímhúðarbólga)
- Hiti (sótthiti)

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Bólga í lungum (berkjubólga)
- Sýking í efri hluta öndunarfæra
- Þvagrásarsýking
- Minnkuð matarlyst
- Erfiðleikar í tengslum við svefn (svefnleysi)
- Sundl
- Minnkað skynnæmi, einkum í húð (skert húðskyn)
- Smástingir eða dofi í höndum eða fótum (náladofi)
- Lágur blóðþrýstingur (lágþrýstingur)
- Hár blóðþrýstingur (háþrýstingur)
- Hósti
- Blóðhósti
- Verkir í munni og hálsi (verkir í munni og koki)
- Blóðnasir
- Hægðatregða
- Verkir í munni
- Lifrarstækkun
- Útbrot
- Húðroði
- Vöðvakrampar
- Sársaukafull þvaglát
- Verkir fyrir brjósti
- Verkir
- Almennur slappleiki (þróttleysi)
- Almenn vanlíðan (vanlíðan)
- Þroti í höndum og fótum (útlímabjúgur)
- Aukning tiltekinna ensíma í blóðinu
- Breytingar á blóðefnafræði
- Viðbrögð við blóðgjöf

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Fjölgun hvítra blóðfrumna
- Ofnæmisviðbrögð (ofnæmi)
- Höfnun ígrædds beinmergs (hýsilssótt)
- Há gildi þvagsýru í blóðinu, sem geta valdið þvagsýrugigt (þvagsýrudreyri) (aukin þvagsýra í blóði)
- Lifrarskemmdir af völdum teppu í litlum bláæðum í lifur (teppusjúkdómur í bláæðum)
- Lungu virka ekki sem skyldi, veldur andnauð (öndunarbílun)
- Þroti og/eða vökvi í lungum (lungnabjúgur)
- Bólga í lungum (millivefjarlungnasjúkdómur)
- Óeðlileg röntgenmynd af lungum (lungnaíferð)
- Blæðing frá lungum (lungnablæðing)
- Skortur á súrefnisupptöku í lungum (súrefnisskortur)
- Upphleyp útbrot á húð (dröfnu-örðuútbrot)
- Sjúkdómur sem þynnir bein, sem veldur því að bein verða veikbyggðari, stökkari og brotthættari (beinþynning)
- Viðbrögð á stungustað

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- Miklir verkir í beinum, brjósti, meltingarvegi eða liðamótum (sigðfrumublóðleysi ásamt sigðfrumukreppu)
- Skyndileg, lífshættuleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmisviðbrögð)
- Verkir og þroti í liðum, svipað þvagsýrugigt (kristallagigt)
- Breyting á vökvastjórnun líkamans sem kann að valda þrota (raskanir á vökvarúmmáli)
- Bólga í æðum húðarinnar (æðabólga í húð)
- Plómulit, upphækkuð, sársaukafull sár á útlimum, og stundum á andliti og hálsi, ásamt hita (Sweets heilkenni)
- Versnun iktsýki
- Óvenjulegar breytingar í þvagi
- Minnkuð beinþéttni
- ósæðarbólga (bólga í stóru æðinni sem flytur blóðið frá hjartanu um líkamann), sjá kafla 2.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi** sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Grastofil

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

Geymið í kæli (2 °C-8 °C), má ekki frjósa.

Geymið áfylltu sprautuna í öskjunni til varnar gegn ljósi.

Grastofil má taka úr kæli og geyma það við stofuhita (ekki yfir 25°C) í eitt skipti í allt að 15 daga tímabil sem endar innan fyrningartíma lyfsins sem merkt er á umbúðum. Þegar Grastofil hefur staðið við stofuhita má ekki setja það aftur inn í kæli. Sprautur með Grastofil sem hafa verið lengur en 15 daga utan kælis skal ekki nota og þeim skal fargað í samræmi við gildandi reglur.

Ekki nota Grastofil ef þú tekur eftir að það sé skýjað eða það sé aflitun eða agnir í því.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Grastofil inniheldur

- Virka innihaldsefnið er filgrastim. Hver ml af lausn inniheldur 96 milljón einingar (sem jafngildir 960 míkrogrömmum [µg]) af filgrastimi. Hver áfyllt sprauta inniheldur 48 milljón einingar (480 µg) af filgrastimi í 0,5 ml lausn.
- Önnur innihaldsefni eru ísediksýra, natriúmhýdroxíð, sorbitól (E420), pólýsorbat 80 og vatn fyrir stungulyf. Sjá kafla 2 „Áður en byrjað er að nota Grastofil“.

Lýsing á útliti X og pakkningastærðir

Grastofil er tær litlaus lausn fyrir stungulyf eða innrennslislyf. Það kemur fyrir í áfylltri sprautu sem merktir eru með 1/40 prentuðum merkingar frá 0.1 ml og 1,0 ml á bol sprautunnar með nál. Hver áfyllt sprauta inniheldur 0,5 ml af lausn.

Grastofil er fáanlegt í pakkningum sem innihalda 1 og 5 áfylltar sprautur.

Ekki víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Eurogenerics SA/NV
Sími +32/2.479.78.78

Lietuva

STADA Arzneimittel AG
Sími +49/6101.603.0

България

STADA Arzneimittel AG
Sími +49/6101.603.0

Luxembourg/Luxemburg

Eurogenerics SA/NV
Sími +32/2.479.78.78

Česká republika

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

Magyarország

STADA Arzneimittel AG
Sími +49/6101.603.0

Danmark

STADA Nordic ApS
Sími +45/44.85.99.99

Malta

PharmaMt Ltd.
Telephone +356/21337008

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Sími +49/6101.603.0

Nederland

Centrafarm BV
Sími +31/7650.81.000

Eesti

STADA Arzneimittel AG
Sími +49/6101.603.0

Norge

STADA Arzneimittel AG
Sími +49/6101.603.0

Ελλάδα

Rafarm AEBE
Κορίνθου 12, Ν. Ψυχικό, 15451, Αθήνα

Österreich

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

Sími +30/2106776550

España

Laboratorio STADA S.L.
Sími +34/93-473.88.89

France

EG LABO-Laboratoires Eurogenerics SAS
Sími +33/1-46.94.86.86

Hrvatska

STADA d.o.o.
Sími +385/1.3764.111

Ireland

CLONMEL Healthcare Ltd.
Sími + 353/52.61.77.777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími +49/6101.603.0

Italia

CRINOS SpA
Sími +39/02-89.421721

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Sími +49/6101.603.0

Latvija

STADA Arzneimittel AG
Sími +49/6101.603.0

Polska

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

Portugal

Apotex Europe B.V.
Sími (31) 71. 565.77. 77

România

STADA Arzneimittel AG
Sími +49/6101.603.0

Slovenija

STADA d.o.o.
Sími + 386/1-589.67.10

Slovenská republika

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

Suomi

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Sími +358/207.416.888

Sverige

STADA Nordic ApS
Sími +45/44.85.99.99

United Kingdom

Thornton & Ross Ltd.
Sími +44/1484-842.217

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður: MM/ÁÁÁÁ

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

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

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal skrá greinilega heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er.

Ef á þarf að halda má þynna Grastofil með 5% glúkósa. Aldrei er mælt með svo mikilli þynningu að hún veiti endanlegum styrk sem nemur innan við 0,2 milljón einingar (2 µg) á ml.

Skoða skal útlit lausnarinnar fyrir notkun. Aðeins skal nota tærar lausnir sem eru lausar við agnir.

Hjá sjúklingum sem fá filgrastim þynnt niður í styrk sem nemur minna en 1,5 milljón einingar (15 µg) á ml, skal bæta við albúmíni úr sermi manna (HSA) þannig að endanlegur styrkur verði 2 mg/ml. Dæmi: Ef endanlegt rúmmál er 20 ml skal, ef heildarskammtur af filgrastimi er minni en 30 milljón einingar (300 µg), bæta út í 0,2 ml af 200 mg/ml (20%) albúmínlusn úr sermi manna.

Við þynningu með 5% glúkósa má nota Grastofil með gleri og ýmsum tegundum af plasti, svo sem PVC, pólýólefíni (samfjöllidu úr pólýprópýleni og pólýetýleni) og pólýprópýleni.