

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Grastofil 30 ME/0,5 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml oppløsning inneholder 60 millioner enheter (ME) (tilsvarende 600 mikrogram (μg)) filgrastim.

Hver sprøyte med 0,5 ml oppløsning inneholder 30 ME (300 mikrogram) filgrastim (600 mikrogram/ml).

Filgrastim er en rekombinant metionylert human granulocyttkolonistimulerende faktor produsert i *Escherichia coli* (BL21) ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver ml oppløsning inneholder 50 mg sorbitol (E420) (se pkt. 4.4).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Grastofil er indisert for reduksjon i varigheten av nøytropeni og forekomst av febril nøytropeni hos pasienter behandlet med konvensjonell cytotoksisk kjemoterapi for malignitet (bortsett fra kronisk myeloid leukemi og myelodysplastiske syndromer) og for reduksjon i varigheten av nøytropeni hos pasienter som gjennomgår myeloablativ behandling etterfulgt av benmargstransplantasjon, hvor man anser at det finnes en økt risiko for forlenget, alvorlig nøytropeni.

Sikkerhet og effekt av Grastofil er lik hos voksne, barn og ungdom som mottar cytotoksisk kjemoterapi.

Grastofil er indisert for mobilisering av perifere blodprogenitorceller (PBPC).

Hos pasienter, barn eller voksne, med alvorlig kongenital, syklisk eller idiopatisk nøytropeni med et absolutt nøytrofilitall (ANC) på $\leq 0,5 \times 10^9/l$, og med en historie med alvorlige eller tilbakevendende infeksjoner, er langvarig administrasjon av Grastofil indisert for å øke nøytrofilitallet og for å redusere forekomsten og varigheten av infeksjonsrelaterte hendelser.

Grastofil er indisert for behandling av vedvarende nøytropeni (ANC mindre eller lik $1,0 \times 10^9/l$) hos pasienter med fremskreden HIV-infeksjon, for å redusere risikoen for bakterielle infeksjoner når andre alternativer for håndtering av nøytropeni er uegnet.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Grastofil behandling skal bare gis i samarbeid med et onkologisenter som har erfaring med behandling med granulocytstolonistimulerende faktor (G-CSF) og hematologi, og som har den nødvendige diagnostiske utrustningen. Mobiliserings- og afereseprosedyrene bør utføres i samarbeid med et onkologi- /hematologisenter med akseptabel erfaring på dette området, og hvor overvåking av hematopoetiske progenitorceller kan utføres korrekt.

Konvensjonell cytotoxisk kjemoterapi

Dosering

Den anbefalte dosen av Grastofil er 0,5 ME/kg/dag (5 mikrogram/kg/dag). Første Grastofildose skal administreres minst 24 timer etter cytotoxisk kjemoterapi. I randomiserte kliniske studier ble det brukt en subkutan dose på 230 mikrogram/m²/dag (4-8,4 mikrogram/kg/dag).

Daglig dosering med Grastofil bør fortsettes til forventet nøytrofil nadir er passert, og nøytrofiltallet har restituert seg til normalområdet. Etter konvensjonell kjemoterapi av solide tumorer, lymfomer og lymfoide leukemier forventes det at varigheten av nødvendig behandling for å oppfylle disse kriteriene vil være inntil 14 dager. Etter induksjon og konsoliderende behandling av akutt myeloid leukemi kan behandlingens varighet være vesentlig lenger (inntil 38 dager), avhengig av type, dosering og tidsplanen for den anvendte cytotoxiske kjemoterapien.

Hos pasienter som får cytotoxisk kjemoterapi, vil det vanligvis observeres en økning i nøytrofiltallet 1-2 dager etter oppstart av behandlingen med Grastofil. For å oppnå en vedvarende terapeutisk respons, bør ikke behandlingen med Grastofil seponeres før forventet nadir er passert og nøytrofiltallet har restituert seg til sitt normale område igjen. For tidlig seponering av behandlingen med Grastofil, før tidspunktet for forventet nøytrofil nadir, anbefales ikke.

Administrasjonsmåte

Grastofil kan gis som daglig subkutan injeksjon eller daglig intravenøs infusjon fortynnet i 5 % glukoseoppløsning gitt over en periode på 30 minutter (se pkt. 6.6). Subkutan injeksjon er å foretrekke i de fleste tilfeller. En enkeltdose-studie tyder på at intravenøs dosering kan redusere varigheten av virkningen. Det er ikke klarlagt hvilken klinisk relevans dette funnet har for administrasjon ved gjentatte doser. Valg av administrasjonsmåte må avgjøres på bakgrunn av individuelle kliniske forhold.

Pasienter som behandles med myeloablativ behandling etterfulgt av benmargstransplantasjon

Dosering

Anbefalt oppstartsdose av Grastofil er 1,0 ME/kg/dag (10 mikrogram/kg/dag). Den første dosen med Grastofil bør gis minst 24 timer etter cytotoxisk kjemoterapi og minst 24 timer etter benmargsinfusjon.

Så snart nøytrofil nadir er passert, skal den daglige Grastofildosen titreres opp mot nøytrofil respons på følgende måte:

Absolutt nøytrofiltall (ANC)	Dosejustering av Grastofil
ANC > 1,0 x 10 ⁹ /l i 3 påfølgende dager	Reduser til 0,5 ME/kg/dag (5 mikrogram/kg/dag)
Deretter, dersom ANC forblir > 1,0 x 10 ⁹ /l i ytterligere 3 påfølgende dager	Seponer Grastofil
Dersom ANC avtar til < 1,0 x 10 ⁹ /l i løpet av behandlingsperioden, bør Grastofildosen økes på nytt i samsvar med punktene ovenfor.	
ANC = absolutt nøytrofiltall	

Administrasjonsmåte

Grastofil kan gis over 30 minutter eller som 24-timers intravenøs infusjon, eller som kontinuerlig 24-timers subkutan infusjon. Grastofil fortynnes i 20 mL med 5 % glukoseoppløsning (se pkt. 6.6).

For mobilisering av perifere blodprogenitorceller (PBPC) hos pasienter som gjennomgår myelosuppressiv eller myeloablativ behandling etterfulgt av autolog PBPC-transplantasjon

Dosering

Anbefalt Grastofildose for PBPC-mobilisering når brukt alene, er 1,0 ME/kg/dag (10 mikrogram/kg/dag) i 5-7 påfølgende dager. Timing av leukaferese: én eller to leukafereser på dag 5 og 6, noe som ofte vil være tilstrekkelig. I andre tilfeller kan andre leukafereser være nødvendige i tillegg.

Doseringen av Grastofil skal vedlikeholdes frem til den siste leukaferesen.

Anbefalt Grastofildose for PBPC-mobilisering etter myelosuppressiv kjemoterapi er 0,5 ME/kg/dag (5 mikrogram/kg/dag) fra første dag etter at kjemoterapien er fullført og frem til forventet nøytrofil nadir er passert, og nøytrofiltallet har restituert seg til normalområdet igjen. Det bør utføres leukaferese i løpet av perioden dersom ANC øker fra $< 0,5 \times 10^9/l$ til $> 5,0 \times 10^9/l$. For pasienter som ikke har fått omfattende kjemoterapi, vil én leukaferese ofte være tilstrekkelig. I andre tilfeller anbefales flere leukafereser i tillegg.

Administrasjonsmåte

Grastofil for PBPC-mobilisering når denne brukes alene:

Grastofil kan gis som kontinuerlig 24-timers subkutan infusjon eller subkutan injeksjon. For infusjoner fortynnes Grastofil i 20 ml 5 % glukoseoppløsning (se pkt. 6.6).

Grastofil for PBPC-mobilisering etter myelosuppressiv kjemoterapi:
Grastofil skal gis ved subkutan injeksjon.

For mobilisering av PBPCer hos normale donorer før allogen transplantasjon av PBPCer

Dosering

For PBPC-mobilisering hos normale donorer skal Grastofil administreres med 1,0 ME/kg/dag (10 mikrogram/kg/dag) i 4-5 påfølgende dager. Leukaferese skal startes på dag 5, og fortsettes til dag 6 ved behov, for å samle inn 4×10^6 CD34⁺ -celler/kg mottakers kroppsvekt.

Administrasjonsmåte

Grastofil skal gis ved subkutan injeksjon.

Hos pasienter med alvorlig kronisk nøytropeni (SCN)

Dosering

Kongenital nøytropeni: anbefalt startdose er 1,2 ME/kg/dag (12 mikrogram/kg/dag) som en enkeltdose eller som oppdelte doser.

Idiopatisk eller syklisk nøytropeni: anbefalt startdose er 0,5 ME/kg/dag (5 mikrogram/kg/dag) som en enkeltdose eller som oppdelte doser.

Dosejusteringer: Grastofil skal administreres daglig ved subkutan injeksjon helt til nøytrofiltallet har nådd, og kan vedlikeholdes på mer enn $1,5 \times 10^9/l$. Når responsen er oppnådd, skal minste effektive

dose som vedlikeholder dette nivået etableres. Det kreves langvarig daglig administrering for å vedlikeholde et adekvat nøytrofiltall. Etter 1-2 ukers behandling kan den opprinnelige dosen dobles eller halveres, avhengig av pasientens respons. Deretter kan dosen justeres individuelt hver eller annenhver uke for å vedlikeholde et gjennomsnittlig nøytrofiltall mellom $1,5 \times 10^9/l$ og $10 \times 10^9/l$. En raskere plan for doseøkning kan vurderes hos pasienter som har alvorlige infeksjoner. I kliniske studier hadde 97 % av pasientene som responderte, en komplett respons ved doser på $\leq 2,4$ ME/kg/dag (24 mikrogram/kg/dag). Langvarig sikkerhet for administrering av Grastofil over 2,4 ME/kg/dag (24 mikrogram/kg/dag) har ikke blitt fastslått hos pasienter med SCN.

Administrasjonsmåte

Kongenital, idiopatisk eller syklisk nøytropeni: Grastofil skal gis ved subkutan injeksjon.

Hos pasienter med HIV-infeksjon

Dosering

For reversering av nøytropeni

Den anbefalte startdosen med Grastofil er 0,1 ME/kg/dag (1 mikrogram/kg/dag), med titrering opp til maksimalt 0,4 ME/kg/dag (4 mikrogram/kg/dag) til en normal verdi av nøytrofile er oppnådd og kan opprettholdes ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). I kliniske studier responderte > 90 % av pasientene ved disse dosene, og oppnådde en reversering av nøytropeni i løpet av gjennomsnittlig 2 dager.

Hos et lite antall pasienter (< 10 %), var det nødvendig med doser opptil 1,0 ME/kg/dag (10 mikrogram/kg/dag) for å oppnå reversering av nøytropeni.

For vedlikehold av normale nøytrofiltall

Når reversering av nøytropeni er oppnådd, skal minste effektive dose for å vedlikeholde et normalt nøytrofiltall etableres. Det anbefales en første dosejustering til alternerende daglig dosering på 30 ME/dag (300 mikrogram/dag). Ytterligere dosejustering kan være nødvendig, avhengig av pasientens ANC, for å vedlikeholde et nøytrofiltall på $> 2,0 \times 10^9/l$. I kliniske studier var det nødvendig med dosering på 30 ME/dag (300 mikrogram/dag) 1-7 dager i uken for å vedlikeholde $ANC > 2,0 \times 10^9/l$, mens median dosefrekvens var 3 dager i uken. Langvarig administrering kan være nødvendig for å vedlikeholde $ANC > 2,0 \times 10^9/l$.

Administrasjonsmåte

Reversering av nøytropeni eller opprettholdelse av normale nøytrofiltall: Grastofil skal gis ved subkutan injeksjon.

Spesielle populasjoner

Eldre

Kliniske studier med filgrastim har inkludert et lite antall eldre pasienter. Imidlertid er ingen spesifikke studier utført i denne gruppen, og det kan derfor ikke gis spesifikke anbefalinger om dosering.

Pasienter med nedsatt nyre-/leverfunksjon

Studier av filgrastim hos pasienter med alvorlig nedsatt nyre- eller leverfunksjon viser at det har en liknende farmakokinetisk og farmakodynamisk profil som den som observeres hos normale individer. Det kreves ikke dosejustering i slike tilfeller.

Pediatrike pasienter i settinger med SCN og kreft

65 % av pasientene som ble undersøkt i SCN-studien, var under 18 år gamle. Effekten av behandlingen var klarlagt for denne aldersgruppen, som omfattet flest pasienter med kongenital nøytropeni. Det var ingen forskjeller i sikkerhetsprofilene for pediatrike pasienter behandlet for SCN.

Data fra kliniske studier hos pediatriske pasienter indikerer at sikkerhet og effekt av filgrastim er lik hos både voksne, barn og ungdom som mottar cytotoxisk kjemoterapi.

Doseanbefalingene til pediatriske pasienter er de samme som for voksne som mottar myelosuppressiv cytotoxisk kjemoterapi.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For forbedret sporbarhet av biologiske legemidler, skal det administrerte legemidlets navn og batchnummer tydelig journalføres.

Spesielle advarsler og forsiktighetsregler for alle indikasjoner

Overfølsomhet

Overfølsomhet, inkludert anafylaktiske reaksjoner, som oppstår ved innledende eller påfølgende behandling, er blitt rapportert hos pasienter som behandles med filgrastim. Filgrastim må seponeres permanent hos pasienter med klinisk signifikant overfølsomhet. Filgrastim må ikke administreres til pasienter med overfølsomhet for filgrastim eller pegfilgrastim i anamnesen.

Pulmonære bivirkninger

Det er rapportert pulmonære bivirkninger, særlig interstitiell lungesykdom, etter administrering av G-CSF. Pasienter med en nylig historie med lungeinfiltrater eller pneumoni kan være utsatt for høyere risiko. Utbrudd av pulmonære tegn, som for eksempel hoste, feber og dyspné, i forbindelse med radiologiske tegn på pulmonære infiltrater og forringelse av lungefunksjonen kan være de første tegnene på «Acute Respiratory Distress Syndrome» (ARDS). Filgrastim skal seponeres, og det skal gis egnet behandling.

Glomerulonefritt

Glomerulonefritt har blitt rapportert hos pasienter som har fått filgrastim og pegfilgrastim. Hendelsene med glomerulonefritt opphørte vanligvis etter dosereduksjon eller seponering av filgrastim og pegfilgrastim. Observasjon ved hjelp av urinprøver anbefales.

Kapillærlekkasjesyndrom

Kapillærlekkasjesyndrom, som kan være livstruende hvis behandling forsinkes, er rapportert etter administrasjon av granulocyt-kolonistimulerende faktor, og kjennetegnes av hypotensjon, hypoalbuminemi, ødem og hemokonsentrasjon. Pasienter som utvikler symptomer på kapillærlekkasjesyndrom bør overvåkes nøye, og motta standard symptomatisk behandling, som kan innebære behov for intensiv pleie (se pkt. 4.8).

Splenomegali og miltruptur

Generelt asymptomatiske tilfeller av splenomegali samt tilfeller av miltruptur er rapportert hos pasienter og normale donorer etter administrasjon av filgrastim. Noen tilfeller av miltruptur hadde dødelig utgang. Derfor bør miltenes størrelse overvåkes nøye (f.eks. klinisk undersøkelse, ultralyd). Diagnosen miltruptur bør vurderes hos donorer og/eller pasienter som rapporterer smerte i øverste del av venstre mageregion eller i skulderspiss. Dosereduksjoner av filgrastim viste seg å forsinke eller stoppe progresjonen av miltforstørrelse hos pasienter med alvorlig kronisk nøyotropeni, og hos 3 % av pasientene var det nødvendig med splenektomi.

Malign cellevekst

Granulocyt-kolonistimulerende faktor kan fremme vekst av myeloide celler *in vitro* og tilsvarende

effekter kan ses på enkelte ikke-myeloide celler *in vitro*.

Myelodysplastisk syndrom eller kronisk myelogen leukemi

Sikkerhet og effekt ved administrering av filgrastim til pasienter med myelodysplastisk syndrom eller kronisk myelogen leukemi har ikke blitt fastslått. Filgrastim er ikke indisert for bruk ved slike tilstander. Spesiell forsiktighet bør utvises for å skille diagnosen blast-celle-transformasjon ved kronisk myelogen leukemi fra akutt myelogen leukemi.

Akutt myelogen leukemi

På grunn av begrensede data om sikkerhet og effekt hos pasienter med sekundær AML, bør filgrastim administreres med forsiktighet. Sikkerhet og effekt av filgrastim-administrasjon til *de novo* AML-pasienter i alderen < 55 år med god cytogenetikk [t (8;21), t (15;17) og inv (16)] har ikke blitt fastslått.

Trombocytopeni

Trombocytopeni er rapportert hos pasienter som mottar filgrastim. Blodplatetallet bør derfor overvåkes nøye, særlig under de første ukene med filgrastimbehandling. Midlertidig seponering eller dosereduksjon av filgrastim bør vurderes hos pasienter med alvorlig kronisk nøytropeni som utvikler trombocytopeni (blodplatetall < 100 x 10⁹/l).

Leukocytose

Det er observert et antall hvite blodceller på 100 x 10⁹/l eller høyere hos færre enn 5 % av kreftpasientene som mottar filgrastim i doser på over 0,3 ME/kg/dag (3 mikrogram/kg/dag). Det er ikke rapportert bivirkninger som direkte kan tilskrives denne graden av leukocytose. Men med henblikk på de mulige risikoene som er assosiert med alvorlig leukocytose, bør det utføres en telling av de hvite blodcellene med jevne mellomrom under behandling med filgrastim. Dersom leukocyttantallet overskrider 50 x 10⁹/l etter forventet nadir, skal filgrastim umiddelbart seponeres. Ved administrering til PBPC-mobilisering skal det seponeres, eller dosen skal reduseres, dersom leukocyttantallet øker til > 70 x 10⁹/l.

Immunogenisitet

Som med alle terapeutiske proteiner er det et potensial for immunogenisitet. Ratene for generering av antistoffer mot filgrastim er generelt lave. Bindende antistoffer forekommer som forventet med alle biologiske legemidler, men de er foreløpig ikke blitt knyttet til nøytraliserende aktivitet.

Aortitt

Aortitt har blitt rapportert etter administrering av G-CSF hos friske personer og kreftpasienter. Symptomene omfatter feber, magesmerter, sykdomsfølelse, ryggsmerte og økning i inflammatoriske markører (for eksempel CRP og antall hvite blodceller). I de fleste tilfellene ble aortitt diagnostisert med CT-skanning og ble vanligvis borte etter seponering av G-CSF. Se også pkt. 4.8.

Spesielle advarsler og forsiktighetsregler forbundet med komorbiditeter

Spesielle forsiktighetsregler hos bærere av sigdcellegen og ved sigdcellesykdom

Det er rapportert sigdcellekriser, i noen tilfeller dødelig, ved bruk av filgrastim hos pasienter som er bærere av sigdcellegen eller har sigdcellesykdom. Leger skal utøve varsomhet når de forskriver filgrastim til pasienter som er bærere av sigdcellegen eller har sigdcellesykdom.

Osteoporose

Overvåkning av bentetthet kan være indisert hos pasienter med underliggende osteoporotiske bensykdommer som gjennomgår behandling med filgrastim i mer enn 6 måneder sammenhengende.

Spesielle forsiktighetsregler hos kreftpasienter

Filgrastim skal ikke brukes til å øke doseringen av cytotoxisk kjemoterapi utover det etablerte doseringsregimet.

Risikoer som er assosiert med økt kjemoterapidosering

Det må utøves spesiell varsomhet under behandling av pasienter som får kjemoterapi i høye doser, fordi forbedret tumorresultat ikke er påvist, og fordi mer intense doseringer av kjemoterapeutiske legemidler kan føre til økt toksisitet, herunder virkninger på hjerte og lunger, samt neurologiske og dermatologiske effekter (vennligst se informasjonen på resepten for de spesielle kjemoterapeutiske legemidlene som brukes).

Effekt av kjemoterapi på erytrocytter og trombocytter

Behandling med bare filgrastim er ikke i seg selv nok til å utelukke trombocytopeni og anemi på grunn av myelosuppressiv kjemoterapi. På grunn av muligheten for å få høyere doser kjemoterapi (for eksempel fulle doser i den foreskrevne tidsplanen), kan pasienten være utsatt for høyere risiko for trombocytopeni og anemi. Regelmessig overvåkning av blodplateantall og hematokrit anbefales. Det bør utvises spesiell varsomhet når det administreres et enkelt eller en kombinasjon av kjemoterapeutiske legemidler som er kjent for å forårsake alvorlig trombocytopeni.

Bruken av filgrastim mobiliserte PBPCer er påvist å redusere dybden og varigheten av trombocytopeni etter myelosuppressiv eller myeloablative kjemoterapi.

Andre spesielle forsiktighetsregler

Effekten av filgrastim hos pasienter med betydelig reduserte myeloide progenitorer er ikke studert. Filgrastim virker primært inn på nøytrofilprekursorer for å utøve sin virkning med å heve nøytrofiltallene. Derfor kan nøytrofilresponsen være redusert hos pasienter med reduserte prekursorer (for eksempel pasienter som behandles med omfattende radioterapi eller kjemoterapi, eller pasienter med benmargsinfiltrasjon ved tumor).

Karsykdommer, inkludert veneokklusiv sykdom og forstyrrelser i væskevolum er rapportert en sjelden gang hos pasienter som har gjennomgått høydose kjemoterapi etterfulgt av transplantasjon.

Det er rapportert Graft versus Host-reaksjon (GvHD) og dødsfall hos pasienter som har fått G-CSF etter allogen benmargstransplantasjon (se pkt. 4.8 og 5.1).

Økt hematopoetisk aktivitet i benmargen som respons på vekstfaktorbehandling er blitt assosiert med forbigående unormale benundersøkelser. Dette bør tas i betraktning når resultatene av benbilleddiagnostikk tolkes.

Spesielle forsiktighetsregler hos pasienter som gjennomgår PBPC-mobilisering

Mobilisering

Det er ingen prospektive randomiserte sammenligninger mellom de to anbefalte mobiliseringsmetodene (filgrastim alene eller i kombinasjon med myelosuppressiv kjemoterapi) innen samme pasientpopulasjon. Graden av variasjon mellom individuelle pasienter og mellom laboratorieanalyser av CD34⁺-celler betyr at direkte sammenligning mellom forskjellige studier er vanskelig. Det er derfor vanskelig å anbefale en optimal metode. Valget av mobiliseringsmetode må vurderes i forbindelse med de generelle målene for behandlingen for hver enkelt pasient.

Tidligere eksponering overfor cytotoksiske legemidler

Pasienter som på forhånd har gått gjennom svært omfattende myelosuppressiv behandling, etterfulgt av administrering av filgrastim for mobilisering av PBPCer, vil kanskje ikke ha tilstrekkelig mobilisering av disse blodcellene for å oppnå anbefalt minsteutbytte ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺-celler/kg) eller samme grad av akselerasjon av restitueringen av blodplatene.

Noen cytotoksiske legemidler har spesielle toksisiteter overfor den hematopoetiske stamcellepoolen og kan ha en negativ effekt på stamcellemobiliseringen. Legemidler som melfalan, karmustin (BCNU) og karboplatin kan redusere stamcelleutbyttet når de administreres over lengre perioder før det gjøres forsøk på stamcellemobilisering. Det er imidlertid påvist at administrering av melfalan, karboplatin eller karmustin (BCNU) sammen med filgrastim er effektivt for stamcellemobiliseringen. Når det overveies å utføre en PBPC-transplantasjon, anbefales det å planlegge prosedyren for mobilisering av

stamcellene på et tidlig tidspunkt i pasientens behandlingsforløp. Det bør vies spesiell oppmerksomhet til antallet stamceller som mobiliseres hos slike pasienter før en høydose kjemoterapi administreres. Dersom utbyttet er utilstrekkelig, målt opp mot kriteriene ovenfor, bør det vurderes å bruke alternative behandlingsformer som ikke krever stamcellestøtte.

Analyse av stamcelleutbyttet

Under analysen av antallet stamceller som høstes hos pasienter som behandles med filgrastim, må det vies spesiell oppmerksomhet til kvantifiseringsmetoden. Resultatene fra flow-cytometrisk analyse av CD34⁺-celleantall varierer, avhengig av hvilken presis metodikk som brukes, og derfor må anbefalinger vedrørende antall som er basert på studier i andre laboratorier, fortolkes med varsomhet.

Statistiske analyser av forholdet mellom antallet reinfuserte CD34⁺-celler og hastigheten på restitueringen av blodplater etter høydose kjemoterapi indikerer et komplekst, men kontinuerlig forhold.

Anbefalingen om et minsteutbytte på $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺-celler/kg er basert på publisert erfaring om at dette resulterer i adekvat hematologisk restituering. Utbytter som overskrider dette minsteutbyttet, synes å samsvare med raskere restituering, mens utbytter som ligger under, samsvarer med langsommere restituering.

Spesielle forsiktighetsregler hos normale donorer som gjennomgår perifer blodprogenitorcellemobilisering

Mobilisering av PBPC gir ikke direkte kliniske fordeler for normale donorer og bør bare vurderes til det formål å utføre allogen stamcelletransplantasjon.

PBPC-mobilisering bør vurderes kun hos donorer som svarer til normale kliniske kriterier og laboratoriekriterier for stamcelledonasjon, med spesiell oppmerksomhet på hematologiske verdier og infeksjøs sykdom.

Filgrastims sikkerhet og effekt er ikke vurdert hos normale donorer under 16 år eller over 60 år.

Forbigående trombocytopeni (blodplater $< 100 \times 10^9/l$) etter administrering av filgrastim og leukaferese ble observert hos 35 % av de personene som deltok i studien. Blant disse ble det rapportert to tilfeller med blodplater $< 50 \times 10^9/l$, og dette ble tilskrevet leukafereseprosedyren.

Dersom det kreves mer enn en leukaferese, bør det rettes spesiell oppmerksomhet mot donorer med blodplater $< 100 \times 10^9/l$ før leukaferesen; aferese bør generelt ikke utføres dersom blodplatene er $< 75 \times 10^9/l$.

Leukaferese skal ikke utføres hos donorer som er antikoagulert, eller som har kjente defekter i hemostasen.

Donorer som får G-CSF for PBPC-mobilisering skal overvåkes til de hematologiske tegnene vender tilbake til det normale.

Forbigående cytogenetiske modifikasjoner er observert hos normale donorer etter bruk av G-CSF. Betydningen av disse endringene er ukjent. Likevel kan risikoen for at det fremmes en malign myeloid klon ikke utelukkes. Det anbefales at aferesenteret utfører en systematisk opptegnelse og sporing av stamcelledonorene i minst 10 år for å sikre overvåking av langvarig sikkerhet.

Spesielle forsiktighetsregler hos mottakere av allogene PBPCer som er mobilisert med filgrastim

Aktuelle data indikerer at immunologiske interaksjoner mellom det allogene PBPC-transplantatet og mottakeren kan assosieres med en økt risiko for akutt og kronisk GvHD, sammenliknet med benmargstransplantasjon.

Spesielle forsiktighetsregler hos SCN-pasienter

Filgrastim skal ikke administreres til pasienter med alvorlig kongenital nøytropeni som utvikler leukemi eller som viser tegn til leukemisk utvikling.

Antall blodceller

Andre blodcelleendringer oppstår, herunder anemi og forbigående økninger i myeloide progenitorer, som krever nøye overvåkning av celleantallet.

Transformasjon til leukemi eller myelodysplastisk syndrom

Det skal utvises spesiell varsomhet i diagnosen av SCNer for å skille dem fra andre hematopoetiske sykdommer som for eksempel aplastisk anemi, myelodysplasi og myeloid leukemi. Det skal utføres komplette tellinger av blodcellene, med differensial- og blodplattetellinger, og en evaluering av benmargens morfologi og karyotype før behandlingen.

Det var en lav frekvens (ca. 3 %) av myelodysplastiske syndromer (MDS) eller leukemi hos pasienter med SCN som ble behandlet med filgrastim i en klinisk studie. Denne observasjonen er bare gjort hos pasienter med kongenital nøytropeni. MDS og leukemi er naturlige komplikasjoner ved denne sykdommen, og det er uklart i hvilket forhold de står til behandling med filgrastim. Hos en undergruppe på ca. 12 % av pasientene som hadde normale cytogenetiske evalueringer ved baseline, ble det senere under gjentatte rutineevalueringer oppdaget at de hadde abnormaliteter, herunder monosomi 7. Det er per i dag uklart om langvarig behandling av pasienter med SCN vil gjøre pasientene predisponert for cytogenetiske abnormaliteter, MDS eller leukemisk transformasjon. Det anbefales å utføre morfologiske og cytogenetiske benmargsundersøkelser med jevne mellomrom hos pasientene (omtrent hver 12. måned).

Andre spesielle forsiktighetsregler

Årsaker til forbigående nøytropeni, for eksempel virusinfeksjoner, bør utelukkes.

Hematuri var vanlig, og hos et lite antall pasienter oppsto det proteinuri. Det skal utføres regelmessige urinanalyser for å overvåke denne hendelsen.

Sikkerhet og effekt har ikke blitt fastslått hos nyfødte og pasienter med autoimmun nøytropeni.

Spesielle forsiktighetsregler hos pasienter med HIV-infeksjon

Antall blodceller

ANC skal overvåkes nøye, særlig i løpet av de første ukene av behandlingen med filgrastim. Noen pasienter kan respondere svært raskt og med en betydelig økning i nøytrofiltallet på den første dosen med filgrastim. Det anbefales at ANC måles daglig de første 2 til 3 dagene som filgrastim administreres. Deretter anbefales det at ANC måles minst to ganger i uken de første 2 ukene og deretter én gang i uken eller én gang annenhver uke under vedlikeholdsbehandlingen. Under intermitterende dosering av filgrastim med 30 ME (300 mikrogram)/dag kan det finnes store fluktuasjoner i pasientens ANC over tid. For å fastslå en pasients gjennomgående eller nadir ANC, anbefales det å ta blodprøver for ANC-måling umiddelbart før en planlagt dosering av filgrastim.

Risikoer som er assosiert med økte doser av myelosuppressive legemidler

Behandling med bare filgrastim er ikke i seg selv nok til å utelukke trombocytopeni og anemi på grunn av myelosuppressive behandlinger. Som et resultat av muligheten for å få høyere doser eller et større antall av disse legemidlene med filgrastimbehandling, kan pasienten være utsatt for en høyere risiko for å utvikle trombocytopeni og anemi. Regelmessig overvåkning av blodverdiene anbefales (se ovenfor).

Infeksjoner og maligniteter som forårsaker myelosuppresjon

Nøytropeni kan skyldes benmargsinfiltrerende opportunistiske infeksjoner som for eksempel *Mycobacterium avium*-kompleks eller maligniteter som for eksempel lymfomer. Hos pasienter med kjente benmargsinfiltrerende infeksjoner eller maligniteter, må det vurderes en egnet terapi for behandling av det underliggende forholdet i tillegg til å administrere filgrastim til behandling av nøytropeni. Effektene av filgrastim på nøytropeni på grunn av benmargsinfiltrerende infeksjon eller

malignitet er ikke godt fastslått.

Alle pasienter

Dette legemidlet inneholder 50 mg sorbitol. Pasienter med medfødt fruktoseintoleranse skal ikke gis dette legemidlet uten at det er strengt nødvendig.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

Hetten på nålen på den ferdigfylte sprøyten inneholder naturlig tørrgummi (et derivat av lateks), som kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Sikkerhet og effekt av filgrastim gitt på samme dag som myelosuppressiv cytotoxisk kjemoterapi er ikke definitivt fastslått. Med henblikk på følsomheten til hurtigdelende myeloide celler overfor myelosuppressiv cytotoxisk kjemoterapi anbefales det ikke å bruke filgrastim i en periode fra 24 timer før til 24 timer etter kjemoterapi. De første tegn fra et lite antall pasienter som ble behandlet samtidig med filgrastim og 5-fluorouracil indikerer at alvorlighetsgraden av nøytropeni kan forverres.

Mulige interaksjoner med andre hematopoetiske vekstfaktorer og cytokiner er hittil ikke blitt undersøkt i kliniske studier.

Ettersom litium fremmer frisetting av nøytrofiler, vil litium sannsynligvis potensere effekten av filgrastim. Selv om denne interaksjonen ikke er undersøkt formelt, finnes det ingen tegn som tyder på at slik interaksjon er skadelig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av filgrastim hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet. Det er observert økt forekomst av fostertap hos kaniner ved høye multipler av klinisk eksponering og ved maternal toksisitet (se pkt. 5.3). Det er rapportert i faglitteraturen at transplacental overgang av filgrastim hos gravide kvinner er påvist.

Filgrastim er ikke anbefalt under graviditet.

Amming

Det er ukjent om filgrastim/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med filgrastim skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Filgrastim påvirket ikke reproduksjonssystemet eller fertiliteten hos hann- eller hunnrotter (se pkt. 5.3). Effekten av filgrastim på fertilitet hos mennesker er ikke kjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Filgrastim har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet kan forekomme etter administrering av filgrastim (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De mest alvorlige bivirkningene som kan forekomme under filgrastimbehandling inkluderer: anafylaktiske reaksjoner, alvorlige pulmonære bivirkninger (inkludert interstitiell pneumoni og akutt lungesviktsyndrom (ARDS)), kapillærlekkasjesyndrom, alvorlig splenomegali/miltruptur, transformasjon til myelodysplastisk syndrom eller leukemi hos SCN-pasienter, GvHD hos pasienter som mottar allogen benmargstransplantasjon eller perifer stamcelletransplantasjon og sigdcellekrise hos pasienter med sigdcellesykdom.

De hyppigst rapporterte bivirkningene er pyreksi, smerter i muskler og skjelett (som inkluderer benvevssmerter, ryggmerter, artralgi, myalgi, smerter i ekstremiteter, muskel-skjelettsmerter, muskel-skjelettsmerter i brystet, nakkesmerter), anemi, oppkast og kvalme. I kliniske studier med kreftpasienter var muskel- og skjelettsmerter milde eller moderate hos 10 %, og alvorlige hos 3 % av pasientene.

Bivirkningstabell

Dataene i tabellene under beskriver bivirkninger rapportert fra kliniske studier og spontan rapportering. Innen hver hyppighetsgruppering presenteres bivirkningene i rekkefølgen fra mest alvorlig til minst alvorlig.

MedDRA- organklassesystem	Bivirkninger			
	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000)
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Sepsis Bronkitt Infeksjon i øvre luftveier Urinveisinfeksjon		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Trombocytopeni Anemi ^e	Splenomegali ^a Redusert hemoglobin ^e	Leukocytose ^a	Miltruptur ^a Sigdcelle-anemi med krise
Forstyrrelser i immunsystemet			Overfølsomhet Legemiddel-overfølsomhet ^a Graft versus Host-sykdom ^b	Anafylaktisk reaksjon
Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer		Nedsatt appetitt ^a Økning i laktatdehydrogenase i blod	Hyperurikemi Økt urinsyrenivå i blod	Redusert blodglukose Pseudogikt ^a (kondrokalcinose med pyrofosfat) Forstyrrelser i væskevolum

MedDRA- organklassesystem	Bivirkninger			
	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000)
Psykiatriske lidelser		Insomnia		
Nevrologiske sykdommer	Hodepine ^a	Svimmelhet Hypoestesi Parestesi		
Karsykdommer		Hypertensjon Hypotensjon	Venookklusiv sykdom ^d	Kapillær-lekkasje-syndrom ^a Aortitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Hemoptyse Dyspné Hoste ^a Orofaryngeal smerte ^{a, e} Neseblod	Akutt lungesviktsyndrom ^a Lungesvikt ^a Lungeødem ^a Pulmonal blødning Interstitiell lungesykdom ^a Lungeinfiltrasjon ^a Hypoksi	
Gastro-intestinale sykdommer	Diaré ^{a, e} Oppkast ^{a, e} Kvalme ^a	Munnsmerter Forstoppelse ^e		
Sykdommer i lever og galleveier		Hepatomegali Økning i alkalisk fosfatase i blod	Økning av aspartatamino-transferase Økning av gamma-glutamyl-transferase	
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi ^a	Utslett ^a Erytem	Makulopapuløst utslett	Kutan vaskulitt ^a Sweets syndrom (akutt febril nøytrofil dermatose)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Smerter i muskler og skjelett ^c	Muskelspasmer	Osteoporose	Redusert bentetthet Forverring av revmatoid artritt
Sykdommer i nyre og urinveier		Dysuri Hematuri	Proteinuri	Glomerulonefritt Urin-abnormitet

MedDRA- organklassesystem	Bivirkninger			
	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue ^a Betennelse i slimhinner ^a Pyreksi	Brystsmerter ^a Smerter ^a Asteni ^a Følelse av ubehag ^e Perifert ødem ^e	Reaksjon på injeksjonsstedet	
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Transfusjonsreaksjon ^e		

^aSe avsnitt: Beskrivelse av enkelte bivirkninger

^bDet har vært rapporter om GvHD og dødsfall hos pasienter etter allogene benmargstransplantasjoner (se avsnitt Beskrivelse av utvalgte bivirkninger)

^cOmfatter benvevssmerter, ryggmerter, artralgi, myalgi, smerter i ekstremiteter, smerter i muskler og skjelett, smerter i muskler og skjelett i brystet, nakkesmerter

^dEtter markedsføring ble det observert tilfeller hos pasienter som gjennomgikk benmargstransplantasjon eller PBPC-mobilisering

^eBivirkninger med høyere forekomst hos filgrastim-pasienter sammenlignet med placebo og forbundet med følgetilstander til underliggende malignitet eller cytotoxisk kjemoterapi

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Overfølsomhet

Overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaksi, utslett, elveblest, angioødem, dyspné og hypotensjon som oppstår ved eller etter behandling er rapportert i kliniske studier og etter markedsføring. Generelt var det mer vanlig med rapporter etter intravenøs administrering. I noen tilfeller har symptomene vendt tilbake ved reintroduksjon, noe som indikerer et kausalt forhold. Filgrastim bør seponeres permanent hos pasienter som får en alvorlig allergisk reaksjon.

Pulmonære bivirkninger

I kliniske studier og etter markedsføring er det rapportert om pulmonære bivirkninger, inkludert interstitiell lungesykdom, lungeødem og lungeinfiltrater, i enkelte tilfeller med resulterende respirasjonssvikt eller akutt lungesviktsyndrom (ARDS), som kan være dødelig (se pkt. 4.4).

Splenomegali og miltruptur

Tilfeller av splenomegali og miltruptur er rapportert etter administrasjon av filgrastim. Noen tilfeller av miltruptur var dødelige (se pkt. 4.4).

Kapillærlekkasjesyndrom

Tilfeller av kapillærlekkasjesyndrom er rapportert ved bruk av granulocyt-kolonistimulerende faktor. Disse har som regel oppstått hos pasienter med fremskreden ondartet sykdom, sepsis, som behandles med flere ulike kjemoterapeutiske legemidler, eller som gjennomgår aferese (se pkt. 4.4).

Kutan vaskulitt

Kutan vaskulitt er rapportert hos pasienter behandlet med filgrastim. Mekanismene av vaskulitt hos disse pasienter som mottar filgrastim, er ukjente. Ved langtidsbruk ble kutan vaskulitt rapportert hos 2 % av pasienter med alvorlig kronisk nøytrofeni (SCN).

Leukocytose

Leukocytose (WBC > 50 x 10⁹/l) ble observert hos 41 % av normale donorer, og forbigående trombocytopeni (blodplattetall < 100 x 10⁹/l) etter behandling med filgrastim og leukaferase ble observert hos 35 % av donorene (se pkt. 4.4).

Sweets syndrom

Tilfeller av Sweets syndrom (akutt febril nøytrofil dermatose) er rapportert hos pasienter behandlet med filgrastim.

Pseudogikt (kondrokalsinose med pyrofosfat)

Pseudogikt (kondrokalsinose med pyrofosfat) er rapportert hos kreftpasienter som behandles med filgrastim.

GvHD

GvHD og dødsfall er rapportert hos pasienter som mottar G-CSF etter allogene benmargstransplantasjon (se pkt. 4.4 og 5.1).

Pediatrik populasjon

Data fra kliniske studier hos pediatriske pasienter indikerer at sikkerhet og effekt av filgrastim er lik hos både voksne, barn og ungdom som mottar cytostatisk kjemoterapi, noe som antyder at det ikke er en aldersrelatert forskjell i farmakokinetikken av filgrastim. Den eneste konsekvent rapportert bivirkningen var smerter i muskler og skjelett, likt som for den voksne populasjonen.

Det foreligger ikke tilstrekkelige data til å evaluere bruken av filgrastim hos pediatriske pasienter ytterligere.

Andre spesielle populasjoner

Eldre

Ingen generelle forskjeller i sikkerhet eller effekt mellom pasienter over 65 år sammenlignet med yngre voksne (> 18 år) som fikk cytostatika og klinisk erfaring har ikke vist forskjeller i respons mellom eldre og yngre voksne pasienter. Det foreligger ikke tilstrekkelige data for å vurdere bruk av filgrastim hos eldre for andre godkjente Grastofil-indikasjoner.

Pediatriske SCN-pasienter

Tilfeller av redusert bentetthet og osteoporose er rapportert hos pediatriske pasienter med alvorlig kronisk nøytropeni som får kronisk behandling med filgrastim.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Annex V](#).

4.9 Overdosering

Effektene av en overdosering med Grastofil er ikke etablert. Seponering av filgrastimbehandling resulterer vanligvis i 50 % nedgang i sirkulerende nøytrofiler innen 1 til 2 dager, med tilbakegang til normale nivåer etter 1 til 7 dager.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunstimulanter, kolonistimulerende faktorer, ATC-kode: L03AA02

Grastofil er et biotilsvarende ("biosimilar") legemiddel. Detaljert informasjon er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Farmakodynamiske effekter

Humant G-CSF er et glykoprotein som regulerer produksjonen og frisettingen av funksjonelle nøytrofile granulocytter fra benmargen. Grastofil som inneholder r-metHuG-CSF (filgrastim), fører til markant økning av perifert nøytrofiltall i blodet innen 24 timer, med en mindre økning av monocytene. Hos noen SCN-pasienter kan filgrastim også indusere en mindre økning i antallet sirkulerende eosinofiler og basofiler relativt til baseline; noen av disse pasientene kan ha eosinofili eller basofili allerede før behandlingen. Økninger av nøytrofiltallene er dose-avhengig ved anbefalt dosering. Nøytrofile granulocytter som produseres som respons på filgrastim, viser normal eller forsterket funksjon, noe som er påvist i tester av kjemotaktisk og fagocytisk funksjon. Etter en avsluttet behandling med filgrastim, avtar antallet sirkulerende nøytrofile granulocytter med 50 % i løpet av 1 til 2 dager og til normale nivåer i løpet av 1 til 7 dager.

Bruk av filgrastim hos pasienter som gjennomgår cytotoxisk kjemoterapi fører til signifikant reduksjon av forekomst, alvorlighetsgrad og varighet av nøytropeni og febril nøytropeni. Behandling med filgrastim reduserer signifikant varigheten av febril nøytropeni, bruk av antibiotika og sykehusopphold etter oppstart av kjemoterapi mot akutt myelogen leukemi eller myeloablativ behandling etterfulgt av benmargstransplantasjon. Forekomsten av feber og dokumenterte infeksjoner ble ikke redusert i noen setting. Feberens varighet ble ikke redusert hos pasienter som gjennomgikk myeloablativ behandling etterfulgt av benmargstransplantasjon.

Bruk av filgrastim, enten alene eller etter kjemoterapi, mobiliserer hematopoetiske progenitorceller til det perifere blodet. Disse autologe PBPCene kan høstes og infunderes etter høydose cytotoxisk behandling, enten i stedet for eller i tillegg til benmargstransplantasjon. Infusjon av PBPC fremskynder hematopoetisk restituering og reduserer dermed varigheten av risiko for hemoragiske komplikasjoner og behovet for blodplattetransfusjoner.

Mottakere av allogene PBPCer som var mobilisert med filgrastim, opplevde en signifikant raskere hematologisk restituering, hvilket førte til en signifikant reduksjon av tiden til ikke-støttet restituering av blodplattene sammenlignet med allogen benmargstransplantasjon.

En retrospektiv europeisk studie for å evaluere bruken av G-CSF etter allogen benmargstransplantasjon hos pasienter med akutt leukemi indikerte en økning i risikoen for GvHD, behandlingsrelatert mortalitet (TRM) og mortalitet når G-CSF ble administrert. I en separat retrospektiv internasjonal studie hos pasienter med akutt og kronisk myelogen leukemi, ble det ikke observert noen effekt på risikoen for GvHD, TRM og mortalitet. En meta-analyse av allogene transplantasjonsstudier, herunder resultatene av ni prospektive randomiserte studier, 8 retrospektive studier og 1 kaskontrollert studie, oppdaget ingen effekt på risikoen for akutt GvHD, kronisk GvHD eller tidlig behandlingsrelatert mortalitet.

Relativ risiko (95 % KI) for GvHD og TRM etter behandling med G-CSF etter benmargstransplantasjon					
Publikasjon	Studieperiode	N	Akutt grad II-IV GvHD	Kronisk GvHD	TRM
Meta-analyse (2003)	1986-2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Europeisk retrospektiv studie (2004)	1992-2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Internasjonal retrospektiv studie (2006)	1995-2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^a Analysen inkluderer studier som involverer benmargstransplantasjon i løpet av denne perioden; noen studier brukte GM-CSF

^b Analysen inkluderer pasienter som får benmargstransplantasjon i løpet av denne perioden

Bruk av filgrastim for mobilisering av PBPCer hos normale donorer før allogen PBPC-transplantasjon

Hos normale donorer gir en subkutan administrert dose på 10 mikrogram/kg/dag i 4-5 påfølgende dager anledning til å samle $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺-celler/kg mottakers kroppsvekt hos flertallet av donorene etter to leukafereser.

Bruk av filgrastim hos pasienter, barn eller voksne, med SCN (alvorlig kongenital, syklisk og idiopatisk nøytropeni) induserer en vedvarende økning i ANCer i perifert blod og en reduksjon av infeksjoner og beslektede hendelser.

Bruk av filgrastim hos pasienter med HIV-infeksjon vedlikeholder normalt nøytrofiltall for å muliggjøre planlagt dosering av antivirale og/eller andre myelosuppressive behandlinger. Det finnes ingen bevis for at pasienter med HIV-infeksjon som ble behandlet med filgrastim fikk en økning i HIV-replikasjon.

Som med andre hematopoietiske vekstfaktorer, har G-CSF vist *in-vitro* å ha stimulerende egenskaper på humane endotelceller.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter subkutan administrering av anbefalte doser ble serumkonsentrasjonene opprettholdt over 10 ng/ml i 8-16 timer.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet i blodet er ca. 150 ml/kg.

Eliminasjon

Clearance av filgrastim har vist seg å følge første-trinns farmakokinetikk etter både subkutan og intravenøs administrasjon. Halveringstid for serumeliminering for filgrastim er ca. 3,5 timer, med en clearancerate på ca. 0,6 ml/min/kg. Kontinuerlig infusjon med filgrastim over en periode på inntil 28 dager, hos pasienter som kom seg etter autolog benmargstransplantasjon, resulterte ikke i påvisning av akkumulering av legemiddel og sammenlignbare halveringstider for eliminering.

Linearitet

Det er en positiv lineær korrelasjon mellom dose og serumkonsentrasjon for filgrastim, uansett om det administreres intravenøst eller subkutant.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Filgrastim ble studert i gjentatte dosetoksisitetsstudier med opptil 1 års varighet, som viste endringer som kunne tilskrives de forventede farmakologiske virkningene, herunder økte leukocytter, myeloid hyperplasi i benmarg, ekstramedullær granulopoese og splenomegali. Alle disse endringene ble reversert etter seponering av behandlingen.

Effektene av filgrastim på prenatal utvikling er studert hos rotter og kaniner. Intravenøs (80 µg/kg/dag) administrasjon av filgrastim til kaniner i organogenesen medførte maternal toksisitet, og det ble observert økt spontanabortering, abort etter implantering og redusert gjennomsnittlig levende kullstørrelse og fostervekt.

Basert på data rapportert for et annet filgrastimprodukt som tilsvarende Grastofil, ble det observert sammenlignbare funn pluss økte føtale misdannelser ved 100 µg/kg/dag, en maternalt toksisk dose som tilsvarte en systemisk eksponering på omkring 50-90 ganger de eksponeringene som ble observert hos pasienter behandlet med den kliniske dosen på 5 µg/kg/dag. Nivået for ikke-observerte bivirkninger for embryoføtal toksisitet i denne studien var 10 µg/kg/dag, noe som tilsvarte en systemisk eksponering på omkring 3-5 ganger de eksponeringene som ble observert hos pasienter behandlet med klinisk dose.

Hos gravide rotter ble det ikke observert maternal eller føtal toksisitet ved doser opptil 575 µg/kg/dag. Avkom av rotter som fikk filgrastim i perinatal periode og ammeperiode, viste forsinket eksternt differensiering og vekstretardasjon (≥ 20 µg/kg/dag) og lett redusert overlevelsesrate (100 µg/kg/dag).

Filgrastim hadde ingen observert effekt på fertiliteten hos hann- eller hunnrotter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Eddiksyre, konsentrert
Natriumhydroksid
Sorbitol (E420)
Polysorbat 80
Vann til injeksjonsvæsker.

6.2 Uforlikeligheter

Fortynnet filgrastim kan absorberes av glass og plastikkmaterialer.

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk for den fortynnede infusjonsvæsken er dokumentert for 24 timer ved 2 °C til 8 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, har brukeren ansvaret for oppbevaringstid og oppbevaringsbetingelser for oppløsninger som er i bruk. Vanligvis må disse ikke oppbevares mer enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C, bortsett fra hvis fortynningen har skjedd under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C). Skal ikke fryses.

Oppbevar sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Utilsiktet engangseksponering overfor temperaturer under frysepunktet har ingen negativ effekt på stabiliteten til Grastofil. Hvis eksponeringen har vart i mer enn 24 timer eller blitt frosset mer enn én gang, skal Grastofil ikke brukes.

Innenfor holdbarhetstiden og ved ambulatorisk bruk kan pasienten ta Grastofil ut av kjøleskapet og oppbevare det i romtemperatur (ikke over 25 °C) i én periode på opptil 15 dager. Etter denne tiden skal Grastofil ikke legges i kjøleskap igjen, men bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Type I-glass ferdigfylt sprøyte med permanent festet nål i rustfritt stål og påtrykt 1/40 merking for stigningsgrad fra 0,1 ml til 1 ml på sylindere. Nålebeskyttelsen på den ferdigfylte sprøyten inneholder naturlig tørrgummi (lateks, se pkt. 4.4). Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 0,5 ml oppløsning.

Pakningsstørrelser: esker med 1 eller 5 ferdigfylte sprøyter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Hvis det er nødvendig, kan Grastofil fortynnes i 5 % glukose injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning. Fortynning til en endelig konsentrasjon som er mindre enn 0,2 ME (2 mikrog) per ml anbefales ikke på noe tidspunkt.

Oppløsningen skal kontrolleres visuelt før bruk. Bare klar oppløsning uten partikler, skal brukes. Skal ikke ristes.

For pasienter som behandles med filgrastim som er fortynnet til konsentrasjoner under 1,5 ME (15 mikrog) per ml, bør det tilsettes humant serumalbumin (HSA) til en endelig konsentrasjon på 2 mg/ml. Eksempel: I et endelig volum på 20 ml, bør totaldoser med filgrastim på under 30 ME (300 µg) gis med en tilsetning på 0,2 ml av en oppløsning med humant serumalbumin 200 mg/ml (20 %).

Grastofil inneholder ingen konserveringsmiddel. På grunn av mulig risiko for mikrobiell kontaminasjon, er Grastofil ferdigfylte sprøyter kun til engangsbruk.

Når det fortynnes i 5 % glukose, er Grastofil kompatibel med glass og en hel rekke plaststoffer, herunder PVC, polyolefin (en kopolymer til polypropylen og polyetylen) og polypropylen.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18 oktober 2013
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

1. LEGEMIDLETS NAVN

Grastofil 48 ME/0,5 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml oppløsning inneholder 96 millioner enheter (ME) (tilsvarende 960 mikrogram (μg)) filgrastim.

Hver sprøyte med 0,5 ml oppløsning inneholder 48 ME (480 mikrogram) filgrastim (960 mikrogram/ml).

Filgrastim er en rekombinant metionylert human granulocytstoloniserende faktor produsert i *Escherichia coli* (BL21) ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver ml oppløsning inneholder 50 mg sorbitol (E420) (se pkt. 4.4).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Grastofil er indisert for reduksjon i varigheten av nøytropeni og forekomst av febril nøytropeni hos pasienter behandlet med konvensjonell cytotoxisk kjemoterapi for malignitet (bortsett fra kronisk myeloid leukemi og myelodysplastiske syndromer) og for reduksjon i varigheten av nøytropeni hos pasienter som gjennomgår myeloablativ behandling etterfulgt av benmargstransplantasjon, hvor man anser at det finnes en økt risiko for forlenget, alvorlig nøytropeni.

Sikkerhet og effekt av Grastofil er lik hos voksne, barn og ungdom som mottar cytotoxisk kjemoterapi.

Grastofil er indisert for mobilisering av perifere blodprogenitorceller (PBPC).

Hos pasienter, barn eller voksne, med alvorlig kongenital, syklisk eller idiopatisk nøytropeni med et absolutt nøytrofilitall (ANC) på $\leq 0,5 \times 10^9/l$, og med en historie med alvorlige eller tilbakevendende infeksjoner, er langvarig administrasjon av Grastofil indisert for å øke nøytrofilitallet og for å redusere forekomsten og varigheten av infeksjonsrelaterte hendelser.

Grastofil er indisert for behandling av vedvarende nøytropeni (ANC mindre eller lik $1,0 \times 10^9/l$) hos pasienter med fremskreden HIV-infeksjon, for å redusere risikoen for bakterielle infeksjoner når andre alternativer for håndtering av nøytropeni er uegnet.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Grastofil behandling skal bare gis i samarbeid med et onkologisenter som har erfaring med behandling med granulocytstimmulerende faktor (G-CSF) og hematologi, og som har den nødvendige diagnostiske utrustningen. Mobiliserings- og afereseprosedyrene bør utføres i samarbeid med et onkologi- /hematologisenter med akseptabel erfaring på dette området, og hvor overvåking av hematopoetiske progenitorceller kan utføres korrekt.

Konvensjonell cytotoksisk kjemoterapi

Dosering

Den anbefalte dosen av Grastofil er 0,5 ME/kg/dag (5 mikrogram/kg/dag). Første Grastofil dose skal administreres minst 24 timer etter cytotoksisk kjemoterapi. I randomiserte kliniske studier ble det brukt en subkutan dose på 230 mikrogram/m²/dag (4-8,4 mikrogram/kg/dag).

Daglig dosering med Grastofil bør fortsettes til forventet nøytrofil nadir er passert, og nøytrofiltallet har restituert seg til normalområdet. Etter konvensjonell kjemoterapi av solide tumorer, lymfomer og lymfoide leukemier forventes det at varigheten av nødvendig behandling for å oppfylle disse kriteriene vil være inntil 14 dager. Etter induksjon og konsoliderende behandling av akutt myeloid leukemi kan behandlingens varighet være vesentlig lenger (inntil 38 dager), avhengig av type, dosering og tidsplanen for den anvendte cytotoksiske kjemoterapien.

Hos pasienter som får cytotoksisk kjemoterapi, vil det vanligvis observeres en økning i nøytrofiltallet 1-2 dager etter oppstart av behandlingen med Grastofil. For å oppnå en vedvarende terapeutisk respons, bør ikke behandlingen med Grastofil seponeres før forventet nadir er passert og nøytrofiltallet har restituert seg til sitt normale område igjen. For tidlig seponering av behandlingen med Grastofil, før tidspunktet for forventet nøytrofil nadir, anbefales ikke.

Administrasjonsmåte

Grastofil kan gis som daglig subkutan injeksjon eller daglig intravenøs infusjon fortynnet i 5 % glukoseoppløsning gitt over en periode på 30 minutter (se pkt. 6.6). Subkutan injeksjon er å foretrekke i de fleste tilfeller. En enkeltdose-studie tyder på at intravenøs dosering kan redusere varigheten av virkningen. Det er ikke klarlagt hvilken klinisk relevans dette funnet har for administrasjon ved gjentatte doser. Valg av administrasjonsmåte må avgjøres på bakgrunn av individuelle kliniske forhold.

Pasienter som behandles med myeloablativ behandling etterfulgt av benmargstransplantasjon

Dosering

Anbefalt oppstartsdose av Grastofil er 1,0 ME/kg/dag (10 mikrogram/kg/dag). Den første dosen med Grastofil bør gis minst 24 timer etter cytotoksisk kjemoterapi og minst 24 timer etter benmargsinfusjon.

Så snart nøytrofil nadir er passert, skal den daglige Grastofildosen titreres opp mot nøytrofil respons på følgende måte:

Absolutt nøytrofiltall (ANC)	Dosejustering av Grastofil
ANC > 1,0 x 10 ⁹ /l i 3 påfølgende dager	Reduser til 0,5 ME/kg/dag (5 mikrogram/kg/dag)
Deretter, dersom ANC forblir > 1,0 x 10 ⁹ /l i ytterligere 3 påfølgende dager	Seponer Grastofil
Dersom ANC avtar til < 1,0 x 10 ⁹ /l i løpet av behandlingsperioden, bør Grastofildosen økes på nytt i samsvar med punktene ovenfor.	
ANC = absolutt nøytrofiltall	

Administrasjonsmåte

Grastofil kan gis over 30 minutter eller som 24-timers intravenøs infusjon, eller som kontinuerlig 24-timers subkutan infusjon. Grastofil fortynnes i 20 ml med 5 % glukoseoppløsning (se pkt. 6.6).

For mobilisering av perifere blodprogenitorceller (PBPC) hos pasienter som gjennomgår myelosuppressiv eller myeloablativ behandling etterfulgt av autolog PBPC-transplantasjon

Dosering

Anbefalt Grastofildose for PBPC-mobilisering når brukt alene, er 1,0 ME/kg/dag (10 mikrogram/kg/dag) i 5-7 påfølgende dager. Timing av leukaferese: én eller to leukafereser på dag 5 og 6, noe som ofte vil være tilstrekkelig. I andre tilfeller kan andre leukafereser være nødvendige i tillegg.

Doseringen av Grastofil skal vedlikeholdes frem til den siste leukaferesen.

Anbefalt Grastofil dose for PBPC-mobilisering etter myelosuppressiv kjemoterapi er 0,5 ME/kg/dag (5 mikrogram/kg/dag) fra første dag etter at kjemoterapien er fullført og frem til forventet nøytrofil nadir er passert, og nøytrofiltallet har restituert seg til normalområdet igjen. Det bør utføres leukaferese i løpet av perioden dersom ANC øker fra $< 0,5 \times 10^9/l$ til $> 5,0 \times 10^9/l$. For pasienter som ikke har fått omfattende kjemoterapi, vil én leukaferese ofte være tilstrekkelig. I andre tilfeller anbefales flere leukafereser i tillegg.

Administrasjonsmåte

Grastofil for PBPC-mobilisering når denne brukes alene

Grastofil kan gis som kontinuerlig 24-timers subkutan infusjon eller subkutan injeksjon. For infusjoner fortynnes Grastofil i 20 ml 5 % glukoseoppløsning (se pkt. 6.6).

Grastofil for PBPC-mobilisering etter myelosuppressiv kjemoterapi

Grastofil skal gis ved subkutan injeksjon.

For mobilisering av PBPCer hos normale donorer før allogen transplantasjon av PBPCer

Dosering

For PBPC-mobilisering hos normale donorer skal Grastofil administreres med 10 mikrogram/kg/dag i 4-5 påfølgende dager. Leukaferese skal startes på dag 5, og fortsettes til dag 6 ved behov, for å samle inn 4×10^6 CD34⁺-celler/kg mottakers kroppsvekt.

Administrasjonsmåte

Grastofil skal gis ved subkutan injeksjon.

Hos pasienter med alvorlig kronisk nøytropeni (SCN)

Dosering

Kongenital nøytropeni: anbefalt startdose er 1,2 ME/kg/dag (12 mikrogram/kg/dag) som en enkeltdose eller som oppdelte doser. Idiopatisk eller syklisk nøytropeni: anbefalt startdose er 0,5 ME/kg/dag (5 mikrogram/kg/dag) som en enkeltdose eller som oppdelte doser.

Dosejusteringer: Grastofil skal administreres daglig ved subkutan injeksjon helt til nøytrofiltallet har nådd, og kan vedlikeholdes på, mer enn $1,5 \times 10^9/l$. Når responsen er oppnådd, skal minste effektive dose som vedlikeholder dette nivået etableres. Det kreves langvarig daglig administrering for å

vedlikeholde et adekvat nøytrofiltall. Etter 1-2 ukers behandling kan den opprinnelige dosen dobles eller halveres, avhengig av pasientens respons. Deretter kan dosen justeres individuelt hver eller annenhver uke for å vedlikeholde et gjennomsnittlig nøytrofiltall mellom $1,5 \times 10^9/l$ og $10 \times 10^9/l$. En raskere plan for doseøkning kan vurderes hos pasienter som har alvorlige infeksjoner. I kliniske studier hadde 97 % av pasientene som responderte, en komplett respons ved doser på $\leq 2,4$ ME/kg/dag (24 mikrogram/kg/dag). Langvarig sikkerhet for administrering av Grastofil over 2,4 ME/kg/dag (24 mikrogram/kg/dag) har ikke blitt fastslått hos pasienter med SCN.

Administrasjonsmåte

Kongenital, idiopatisk eller syklisk nøytropeni: Grastofil skal gis ved subkutan injeksjon.

Hos pasienter med HIV-infeksjon

Dosering

For reversering av nøytropeni

Den anbefalte startdosen med Grastofil er 0,1 ME/kg/dag (1 mikrogram/kg/dag), med titrering opp til maksimalt 0,4 ME/kg/dag (4 mikrogram/kg/dag) til en normal verdi av nøytrofile er oppnådd og kan opprettholdes ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). I kliniske studier responderte >90 % av pasientene ved disse dosene, og oppnådde en reversering av nøytropeni i løpet av gjennomsnittlig 2 dager.

Hos et lite antall pasienter (<10 %), var det nødvendig med doser opptil 1,0 ME/kg/dag (10 mikrogram/kg/dag) for å oppnå reversering av nøytropeni

For vedlikehold av normale nøytrofiltall

Når reversering av nøytropeni er oppnådd, skal minste effektive dose for å vedlikeholde et normalt nøytrofiltall etableres. Det anbefales en første dosejustering til alternerende daglig dosering på 30 ME/dag (300 mikrogram/dag). Ytterligere dosejustering kan være nødvendig, avhengig av pasientens ANC, for å vedlikeholde et nøytrofiltall på $> 2,0 \times 10^9/l$. I kliniske studier var det nødvendig med dosering på 30 ME/dag (300 mikrogram/dag) 1-7 dager i uken for å vedlikeholde $ANC > 2,0 \times 10^9/l$, mens median dosefrekvens var 3 dager i uken. Langvarig administrering kan være nødvendig for å vedlikeholde $ANC > 2,0 \times 10^9/l$.

Administrasjonsmåte

Reversering av nøytropeni eller opprettholdelse av normale nøytrofiltall: Grastofil skal gis ved subkutan injeksjon.

Spesielle populasjoner

Eldre

Kliniske studier med filgrastim har inkludert et lite antall eldre pasienter. Imidlertid er ingen spesifikke studier utført i denne gruppen, og det kan derfor ikke gis spesifikke anbefalinger om dosering.

Pasienter med nedsatt nyre-/leverfunksjon

Studier av filgrastim hos pasienter med alvorlig nedsatt nyre- eller leverfunksjon viser at det har en liknende farmakokinetisk og farmakodynamisk profil som den som observeres hos normale individer. Det kreves ikke dosejustering i slike tilfeller.

Pediatrike pasienter i settinger med SCN og kreft

65 % av pasientene som ble undersøkt i SCN-studien var under 18 år gamle. Effekten av behandlingen var klarlagt for denne aldersgruppen, som omfattet flest pasienter med kongenital nøytropeni. Det var ingen forskjeller i sikkerhetsprofilene for pediatrike pasienter behandlet for SCN.

Data fra kliniske studier hos pediatriske pasienter indikerer at sikkerhet og effekt av filgrastim er lik hos både voksne, barn og ungdom som mottar cytotoxisk kjemoterapi.

Doseanbefalingene til pediatriske pasienter er de samme som for voksne som mottar myelosuppressiv cytotoxisk kjemoterapi.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For forbedret sporbarhet av biologiske legemidler, skal det administrerte legemidlets navn og batchnummer tydelig journalføres.

Spesielle advarsler og forsiktighetsregler for alle indikasjoner

Overfølsomhet

Overfølsomhet, inkludert anafylaktiske reaksjoner, som oppstår ved innledende eller påfølgende behandling, er blitt rapportert hos pasienter som behandles med filgrastim. Filgrastim må seponeres permanent hos pasienter med klinisk signifikant overfølsomhet. Filgrastim må ikke administreres til pasienter med overfølsomhet for filgrastim eller pegfilgrastim i anamnesen.

Pulmonære bivirkninger

Det er rapportert pulmonære bivirkninger, særlig interstitiell lungesykdom, etter administrering av G-CSF. Pasienter med en nylig historie med lungeinfiltrater eller pneumoni kan være utsatt for høyere risiko. Utbrudd av pulmonære tegn, som for eksempel hoste, feber og dyspné, i forbindelse med radiologiske tegn på pulmonære infiltrater og forringelse av lungefunksjonen kan være de første tegnene på «Acute Respiratory Distress Syndrome» (ARDS). Filgrastim skal seponeres, og det skal gis egnet behandling.

Glomerulonefritt

Glomerulonefritt har blitt rapportert hos pasienter som har fått filgrastim og pegfilgrastim. Hendelsene med glomerulonefritt opphørte vanligvis etter dosereduksjon eller seponering av filgrastim og pegfilgrastim. Observasjon ved hjelp av urinprøver anbefales.

Kapillærlekkasjesyndrom

Kapillærlekkasjesyndrom, som kan være livstruende hvis behandling forsinkes, er rapportert etter administrasjon av granulocyt-kolonistimulerende faktor, og kjennetegnes av hypotensjon, hypoalbuminemi, ødem og hemokonsentrasjon. Pasienter som utvikler symptomer på kapillærlekkasjesyndrom bør overvåkes nøye, og motta standard symptomatisk behandling, som kan innebære behov for intensiv pleie (se pkt. 4.8).

Splenomegali og miltruptur

Generelt asymptomatiske tilfeller av splenomegali samt tilfeller av miltruptur er rapportert hos pasienter og normale donorer etter administrasjon av filgrastim. Noen tilfeller av miltruptur hadde dødelig utgang. Derfor bør milten overvåkes nøye (f.eks. klinisk undersøkelse, ultralyd). Diagnosen miltruptur bør vurderes hos donorer og/eller pasienter som rapporterer smerte i øverste del av venstre mageregion eller i skulderspiss. Dosereduksjoner av filgrastim viste seg å forsinke eller stoppe progresjonen av miltforstørrelse hos pasienter med alvorlig kronisk nøyotropeni, og hos 3 % av pasientene var det nødvendig med splenektomi.

Malign cellevekst

Granulocyt-kolonistimulerende faktor kan fremme vekst av myeloide celler *in vitro* og tilsvarende

effekter kan ses på enkelte ikke-myeloide celler *in vitro*.

Myelodysplastisk syndrom eller kronisk myelogen leukemi

Sikkerhet og effekt ved administrering av filgrastim til pasienter med myelodysplastisk syndrom eller kronisk myelogen leukemi har ikke blitt fastslått. Filgrastim er ikke indisert for bruk ved slike tilstander. Spesiell forsiktighet bør utvises for å skille diagnosen blast-celle-transformasjon ved kronisk myelogen leukemi fra akutt myelogen leukemi.

Akutt myelogen leukemi

På grunn av begrensede data om sikkerhet og effekt hos pasienter med sekundær AML, bør filgrastim administreres med forsiktighet. Sikkerhet og effekt av filgrastim-administrasjon til *de novo* AML-pasienter i alderen < 55 år med god cytogenetikk [t (8;21), t (15;17) og inv (16)] har ikke blitt fastslått.

Trombocytopeni

Trombocytopeni er rapportert hos pasienter som mottar filgrastim. Blodplatetallet bør derfor overvåkes nøye, særlig under de første ukene med filgrastimbehandling. Midlertidig seponering eller dosereduksjon av filgrastim bør vurderes hos pasienter med alvorlig kronisk nøyttropeni som utvikler trombocytopeni (blodplatetall < 100 x 10⁹/l).

Leukocytose

Det er observert et antall hvite blodceller på 100 x 10⁹/l eller høyere hos færre enn 5 % av kreftpasientene som mottar filgrastim i doser på over 0,3 ME/kg/dag (3 mikrogram/kg/dag). Det er ikke rapportert bivirkninger som direkte kan tilskrives denne graden av leukocytose. Men med henblikk på de mulige risikoene som er assosiert med alvorlig leukocytose, bør det utføres en telling av de hvite blodcellene med jevne mellomrom under behandling med filgrastim. Dersom leukocyttantallet overskrider 50 x 10⁹/l etter forventet nadir, skal filgrastim umiddelbart seponeres. Ved administrering til PBPC-mobilisering skal det seponeres, eller dosen skal reduseres, dersom leukocyttantallet øker til > 70 x 10⁹/l.

Immunogenisitet

Som med alle terapeutiske proteiner er det et potensial for immunogenisitet. Ratene for generering av antistoffer mot filgrastim er generelt lave. Bindende antistoffer forekommer som forventet med alle biologiske legemidler, men de er foreløpig ikke blitt knyttet til nøytraliserende aktivitet.

Aortitt

Aortitt har blitt rapportert etter administrering av G-CSF hos friske personer og kreftpasienter. Symptomene omfatter feber, magesmerter, sykdomsfølelse, ryggsmerte og økning i inflammatoriske markører (for eksempel CRP og antall hvite blodceller). I de fleste tilfellene ble aortitt diagnostisert med CT-skanning og ble vanligvis borte etter seponering av G-CSF. Se også pkt. 4.8.

Spesielle advarsler og forsiktighetsregler forbundet med komorbiditeter

Spesielle forsiktighetsregler hos bærere av sigdcellegen og ved sigdcellesykdom

Det er rapportert sigdcellekriser, i noen tilfeller dødelig, ved bruk av filgrastim hos pasienter som er bærere av sigdcellegen eller har sigdcellesykdom. Leger skal utøve varsomhet når de forskriver filgrastim til pasienter som er bærere av sigdcellegen eller har sigdcellesykdom.

Osteoporose

Overvåkning av bentetthet kan være indisert hos pasienter med underliggende osteoporotiske bensykdommer som gjennomgår behandling med filgrastim i mer enn 6 måneder sammenhengende.

Spesielle forsiktighetsregler hos kreftpasienter

Filgrastim skal ikke brukes til å øke doseringen av cytotoxisk kjemoterapi utover det etablerte doseringsregimet.

Risikoer som er assosiert med økt kjemoterapidosering

Det må utøves spesiell varsomhet under behandling av pasienter som får kjemoterapi i høye doser, fordi forbedret tumorresultat ikke er påvist, og fordi mer intense doseringer av kjemoterapeutiske legemidler kan føre til økt toksisitet, herunder virkninger på hjerte og lunger, samt nevrologiske og dermatologiske effekter (vennligst se informasjonen på resepten for de spesielle kjemoterapeutiske legemidlene som brukes).

Effekt av kjemoterapi på erytrocytter og trombocytter

Behandling med bare filgrastim er ikke i seg selv nok til å utelukke trombocytopeni og anemi på grunn av myelosuppressiv kjemoterapi. På grunn av muligheten for å få høyere doser kjemoterapi (for eksempel fulle doser i den foreskrevne tidsplanen), kan pasienten være utsatt for høyere risiko for trombocytopeni og anemi. Regelmessig overvåkning av blodplateantall og hematokrit anbefales. Det bør utvises spesiell varsomhet når det administreres et enkelt eller en kombinasjon av kjemoterapeutiske legemidler som er kjent for å forårsake alvorlig trombocytopeni.

Bruken av filgrastim mobiliserte PBPCer er påvist å redusere dybden og varigheten av trombocytopeni etter myelosuppressiv eller myeloablative kjemoterapi.

Andre spesielle forsiktighetsregler

Effekten av filgrastim hos pasienter med betydelig reduserte myeloide progenitorer er ikke studert. Filgrastim virker primært inn på nøytrofilprekursorer for å utøve sin virkning med å heve nøytrofiltallene. Derfor kan nøytrofilresponsen være redusert hos pasienter med reduserte prekursorer (for eksempel pasienter som behandles med omfattende radioterapi eller kjemoterapi, eller pasienter med benmargsinfiltrasjon ved tumor).

Karsykdommer, inkludert veneokklusiv sykdom og forstyrrelser i væskevolum er rapportert en sjelden gang hos pasienter som har gjennomgått høydose kjemoterapi etterfulgt av transplantasjon.

Det er rapportert Graft versus Host-reaksjon (GvHD) og dødsfall hos pasienter som har fått G-CSF etter allogen benmargstransplantasjon (se pkt. 4.8 og 5.1).

Økt hematopoetisk aktivitet i benmargen som respons på vekstfaktorbehandling er blitt assosiert med forbigående unormale benundersøkelser. Dette bør tas i betraktning når resultatene av benbilleddiagnostikk tolkes.

Spesielle forsiktighetsregler hos pasienter som gjennomgår PBPC-mobilisering

Mobilisering

Det er ingen prospektive randomiserte sammenligninger mellom de to anbefalte mobiliseringsmetodene (filgrastim alene eller i kombinasjon med myelosuppressiv kjemoterapi) innen samme pasientpopulasjon. Graden av variasjon mellom individuelle pasienter og mellom laboratorieanalyser av CD34⁺-celler betyr at direkte sammenligning mellom forskjellige studier er vanskelig. Det er derfor vanskelig å anbefale en optimal metode. Valget av mobiliseringsmetode må vurderes i forbindelse med de generelle målene for behandlingen for hver enkelt pasient.

Tidligere eksponering overfor cytotoksiske legemidler

Pasienter som på forhånd har gått gjennom svært omfattende myelosuppressiv behandling, etterfulgt av administrering av filgrastim for mobilisering av PBPCer, vil kanskje ikke ha tilstrekkelig mobilisering av disse blodcellene for å oppnå anbefalt minsteutbytte ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺-celler/kg) eller samme grad av akselerasjon av restitueringen av blodplatene.

Noen cytotoksiske midler har spesielle toksisiteter overfor den hematopoetiske stamcellepoolen og kan ha en negativ effekt på stamcellemobiliseringen. Legemidler som melfalan, karmustin (BCNU) og karboplatin kan redusere stamcelleutbyttet når de administreres over lengre perioder før det gjøres forsøk på stamcellemobilisering. Det er imidlertid påvist at administrering av melfalan, karboplatin eller karmustin (BCNU) sammen med filgrastim er effektivt for stamcellemobiliseringen. Når det overveies å utføre en PBPC-transplantasjon, anbefales det å planlegge prosedyren for mobilisering av

stamcellene på et tidlig tidspunkt i pasientens behandlingsforløp. Det bør vies spesiell oppmerksomhet til antallet stamceller som mobiliseres hos slike pasienter, før en høydose kjemoterapi administreres. Dersom utbyttet er utilstrekkelig, målt opp mot kriteriene ovenfor, bør det vurderes å bruke alternative behandlingsformer som ikke krever stamcellestøtte.

Analyse av stamcelleutbyttet

Under analysen av antallet stamceller som høstes hos pasienter som behandles med filgrastim, må det vies spesiell oppmerksomhet til kvantifiseringsmetoden. Resultatene fra flow-cytometrisk analyse av CD34⁺-celleantall varierer, avhengig av hvilken presis metodikk som brukes, og derfor må anbefalinger vedrørende antall som er basert på studier i andre laboratorier, fortolkes med varsomhet.

Statistiske analyser av forholdet mellom antallet reinfuserte CD34⁺-celler og hastigheten på restitueringen av blodplater etter høydose kjemoterapi indikerer et komplekst, men kontinuerlig forhold.

Anbefalingen om et minsteutbytte på $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺-celler/kg er basert på publisert erfaring om at dette resulterer i adekvat hematologisk restituering. Utbytter som overskrider dette minsteutbyttet, synes å samsvare med raskere restituering, mens utbytter som ligger under, samsvarer med langsommere restituering.

Spesielle forsiktighetsregler hos normale donorer som gjennomgår perifer blodprogenitorcellemobilisering

Mobilisering av PBPC gir ikke direkte kliniske fordeler for normale donorer og bør bare vurderes til det formål å utføre allogen stamcelletransplantasjon.

PBPC-mobilisering bør vurderes kun hos donorer som svarer til normale kliniske kriterier og laboratoriekriterier for stamcelledonasjon, med spesiell oppmerksomhet på hematologiske verdier og infeksjøs sykdom.

Filgrastims sikkerhet og effekt er ikke vurdert hos normale donorer under 16 år eller over 60 år.

Forbigående trombocytopeni (blodplater $< 100 \times 10^9/l$) etter administrering av filgrastim og leukaferese ble observert hos 35 % av de personene som deltok i studien. Blant disse ble det rapportert to tilfeller med blodplater $< 50 \times 10^9/l$, og dette ble tilskrevet leukafereseprosedyren.

Dersom det kreves mer enn en leukaferese, bør det rettes spesiell oppmerksomhet mot donorer med blodplater $< 100 \times 10^9/l$ før leukaferesen; aferese bør generelt ikke utføres dersom blodplatene er $< 75 \times 10^9/l$.

Leukaferese skal ikke utføres hos donorer som er antikoagulert, eller som har kjente defekter i hemostasen.

Donorer som får G-CSF for PBPC-mobilisering skal overvåkes til de hematologiske tegnene vender tilbake til det normale.

Forbigående cytogenetiske modifikasjoner er observert hos normale donorer etter bruk av G-CSF. Betydningen av disse endringene er ukjent. Likevel kan risikoen for at det fremmes en malign myeloid klon ikke utelukkes. Det anbefales at aferesesenteret utfører en systematisk opptegnelse og sporing av stamcelledonorene i minst 10 år for å sikre overvåking av langvarig sikkerhet.

Spesielle forsiktighetsregler hos mottakere av allogene PBPCer som er mobilisert med filgrastim

Aktuelle data indikerer at immunologiske interaksjoner mellom det allogene PBPC-transplantatet og mottakeren kan assosieres med en økt risiko for akutt og kronisk GvHD, sammenliknet med benmargstransplantasjon.

Spesielle forsiktighetsregler hos SCN-pasienter

Filgrastim skal ikke administreres til pasienter med alvorlig kongenital nøytropeni som utvikler leukemi eller som viser tegn til leukemisk utvikling.

Antall blodceller

Andre blodcelleendringer oppstår, herunder anemi og forbigående økninger i myeloide progenitorer, som krever nøye overvåkning av celleantallet.

Transformasjon til leukemi eller myelodysplastisk syndrom

Det skal utvises spesiell varsomhet i diagnosen av SCNer for å skille dem fra andre hematopoetiske sykdommer som for eksempel aplastisk anemi, myelodysplasi og myeloid leukemi. Det skal utføres komplette tellinger av blodcellene, med differensial- og blodplattetellinger, og en evaluering av benmargens morfologi og karyotype før behandlingen.

Det var en lav frekvens (ca. 3 %) av myelodysplastiske syndromer (MDS) eller leukemi hos pasienter med SCN som ble behandlet med filgrastim i en klinisk studie. Denne observasjonen er bare gjort hos pasienter med kongenital nøytropeni. MDS og leukemi er naturlige komplikasjoner ved denne sykdommen, og det er uklart i hvilket forhold de står til behandling med filgrastim. Hos en undergruppe på ca. 12 % av pasientene som hadde normale cytogenetiske evalueringer ved baseline, ble det senere under gjentatte rutineevalueringer oppdaget at de hadde abnormaliteter, herunder monosomi 7. Det er per i dag uklart om langvarig behandling av pasienter med SCN vil gjøre pasientene predisponert for cytogenetiske abnormaliteter, MDS eller leukemisk transformasjon. Det anbefales å utføre morfologiske og cytogenetiske benmargsundersøkelser med jevne mellomrom hos pasientene (omtrent hver 12. måned).

Andre spesielle forsiktighetsregler

Årsaker til forbigående nøytropeni, for eksempel virusinfeksjoner, bør utelukkes.

Hematuri var vanlig, og hos et lite antall pasienter oppsto det proteinuri. Det skal utføres regelmessige urinanalyser for å overvåke denne hendelsen.

Sikkerhet og effekt har ikke blitt fastslått hos nyfødte og pasienter med autoimmun nøytropeni.

Spesielle forsiktighetsregler hos pasienter med HIV-infeksjon

Antall blodceller

ANC skal overvåkes nøye, særlig i løpet av de første ukene av behandlingen med filgrastim. Noen pasienter kan respondere svært raskt og med en betydelig økning i nøytrofiltallet på den første dosen med filgrastim. Det anbefales at ANC måles daglig de første 2 til 3 dagene som filgrastim administreres. Deretter anbefales det at ANC måles minst to ganger i uken de første 2 ukene og deretter én gang i uken eller én gang annenhver uke under vedlikeholdsbehandlingen. Under intermitterende dosering av filgrastim med 30 ME (300 mikrogram)/dag kan det finnes store fluktuasjoner i pasientens ANC over tid. For å fastslå en pasients gjennomgående eller nadir ANC, anbefales det å ta blodprøver for ANC-måling umiddelbart før en planlagt dosering av filgrastim.

Risikoer som er assosiert med økte doser av myelosuppressive legemidler

Behandling med bare filgrastim er ikke i seg selv nok til å utelukke trombocytopeni og anemi på grunn av myelosuppressive behandlinger. Som et resultat av muligheten for å få høyere doser eller et større antall av disse legemidlene med filgrastimbehandling, kan pasienten være utsatt for en høyere risiko for å utvikle trombocytopeni og anemi. Regelmessig overvåkning av blodverdiene anbefales (se ovenfor).

Infeksjoner og maligniteter som forårsaker myelosuppresjon

Nøytropeni kan skyldes benmargsinfiltrerende opportunistiske infeksjoner som for eksempel *Mycobacterium avium*-kompleks eller maligniteter som for eksempel lymfomer. Hos pasienter med kjente benmargsinfiltrerende infeksjoner eller maligniteter, må det vurderes en egnet terapi for behandling av det underliggende forholdet i tillegg til å administrere filgrastim til behandling av nøytropeni. Effektene av filgrastim på nøytropeni på grunn av benmargsinfiltrerende infeksjon eller

malignitet er ikke godt fastslått.

Alle pasienter

Dette legemidlet inneholder 50 mg sorbitol. Pasienter med medfødt fruktoseintoleranse skal ikke gis dette legemidlet uten at det er strengt nødvendig.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

Hetten på nålen på den ferdigfylte sprøyten inneholder naturlig tørrgummi (et derivat av lateks), som kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Sikkerhet og effekt av filgrastim gitt på samme dag som myelosuppressiv cytotoxisk kjemoterapi er ikke definitivt fastslått. Med henblikk på følsomheten til hurtigdelende myeloide celler overfor myelosuppressiv cytotoxisk kjemoterapi anbefales det ikke å bruke filgrastim i en periode fra 24 timer før til 24 timer etter kjemoterapi. De første tegn fra et lite antall pasienter som ble behandlet samtidig med filgrastim og 5-fluorouracil indikerer at alvorlighetsgraden av nøytropeni kan forverres.

Mulige interaksjoner med andre hematopoetiske vekstfaktorer og cytokiner er hittil ikke blitt undersøkt i kliniske studier.

Ettersom litium fremmer frisetting av nøytrofiler, vil litium sannsynligvis potensere effekten av filgrastim. Selv om denne interaksjonen ikke er undersøkt formelt, finnes det ingen tegn som tyder på at slik interaksjon er skadelig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av filgrastim hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet. Det er observert økt forekomst av fostertap hos kaniner ved høye multipler av klinisk eksponering og ved maternal toksisitet (se pkt. 5.3). Det er rapportert i faglitteraturen at transplacentale overgang av filgrastim hos gravide kvinner er påvist.

Filgrastim er ikke anbefalt under graviditet.

Amming

Det er ukjent om filgrastim/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med filgrastim skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Filgrastim påvirker ikke reproduksjonssystemet eller fertiliteten hos hann- eller hunnrotter (se pkt. 5.3). Effekten av filgrastim på fertilitet hos mennesker er ikke kjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Filgrastim har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet kan forekomme etter administrering av filgrastim (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De mest alvorlige bivirkningene som kan forekomme under filgrastimbehandling inkluderer: anafylaktiske reaksjoner, alvorlige pulmonære bivirkninger (inkludert interstitiell pneumoni og akutt lungesviktsyndrom (ARDS)), kapillærlekkasjesyndrom, alvorlig splenomegali/miltruptur, transformasjon til myelodysplastisk syndrom eller leukemi hos SCN-pasienter, GvHD hos pasienter som mottar allogen benmargstransplantasjon eller perifer stamcelletransplantasjon og sigdcellekrise hos pasienter med sigdcellesykdom.

De hyppigst rapporterte bivirkningene er pyreksi, smerter i muskler og skjelett (som inkluderer benvevssmerter, ryggmerter, artralgi, myalgi, smerter i ekstremiteter, muskel-skjelettsmerter, muskel-skjelettsmerter i brystet, nakkesmerter), anemi, oppkast og kvalme. I kliniske studier med kreftpasienter var muskel- og skjelettsmerter milde eller moderate hos 10 %, og alvorlige hos 3 % av pasientene.

Bivirkningstabell

Dataene i tabellene under beskriver bivirkninger rapportert fra kliniske studier og spontan rapportering. Innen hver hyppighetsgruppering presenteres bivirkningene i rekkefølgen fra mest alvorlig til minst alvorlig.

MedDRA- organklassesystem	Bivirkninger			
	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000)
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Sepsis Bronkitt Infeksjon i øvre luftveier Urinveisinfeksjon		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Trombocytopeni Anemi ^e	Splenomegali ^a Redusert hemoglobin ^c	Leukocytose ^a	Miltruptur ^a Sigdcelle-anemi med krise
Forstyrrelser i immunsystemet			Overfølsomhet Legemiddel-overfølsomhet ^a Graft versus Host-sykdom ^b	Anafylaktisk reaksjon
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Nedsatt appetitt ^a Økning i laktatdehydrogenase i blod	Hyperurikemi Økt urinsyrenivå i blod	Redusert blodglukose Pseudogikt ^a (kondrokalcinose med pyrofosfat) Forstyrrelser i væskevolum
Psykiatriske lidelser		Insomnia		

MedDRA- organklassesystem	Bivirkninger			
	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000)
Nevrologiske sykdommer	Hodepine ^a	Svimmelhet Hypoestesi Parestesi		
Karsykdommer		Hypertensjon Hypotensjon	Venookklusiv sykdom ^d	Kapillærlekkasjesyndrom ^a Aortitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Hemoptyse Dyspné Hoste ^a Orofaryngeal smerte ^{a, c} Neseblod ^e	Akutt lungesviktsyndrom ^a Lungesvikt ^a Lungeødem ^a Pulmonal blødning Interstitiell lungesykdom ^a Lungeinfiltrasjon ^a Hypoksi	
Gastrointestinale sykdommer	Diaré ^{a, c} Oppkast ^{a, c} Kvalme ^a	Munnsmerter Forstoppelse ^e		
Sykdommer i lever og galleveier		Hepatomegali Økning i alkalisk fosfatase i blod	Økning av aspartatamino-transferase Økning av gamma-glutamyl-transferase	
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi ^a	Utslett ^a Erytem	Makulopapuløst utslett	Kutan vaskulitt ^a Sweets syndrom (akutt febril nøytrofil dermatose)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Smerter i muskler og skjelett ^c	Muskelspasmer	Osteoporose	Redusert bentetthet Forverring av revmatoid artritt
Sykdommer i nyre og urinveier		Dysuri Hematuri	Proteinuri	Glomerulo-nefritt Urin-abnormitet

MedDRA- organklassesystem	Bivirkninger			
	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue ^a Betennelse i slimhinner ^a Pyreksi	Brystsmerter ^a Smerter ^a Asteni ^a Følelse av ubehag ^c Perifert ødem ^c	Reaksjon på injeksjonsstedet	
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Transfusjonsreaksjoner ^c		

^aSe avsnitt Beskrivelse av enkelte bivirkninger

^bDet har vært rapporter om GvHD og dødsfall hos pasienter etter allogene benmargstransplantasjoner (se avsnitt Beskrivelse av utvalgte bivirkninger)

^cOmfatter benvevssmerter, ryggmerter, artralgi, myalgi, smerter i ekstremiteter, smerter i muskler og skjelett, smerter i muskler og skjelett i brystet, nakkesmerter

^dEtter markedsføring ble det observert tilfeller hos pasienter som gjennomgikk benmargstransplantasjon eller PBPC-mobilisering

^eBivirkninger med høyere forekomst hos filgrastim-pasienter sammenlignet med placebo og forbundet med følgetilstander til underliggende malignitet eller cytotoxisk kjemoterapi

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Overfølsomhet

Overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaksi, utslett, elveblest, angioødem, dyspné og hypotensjon som oppstår ved eller etter behandling er rapportert i kliniske studier og etter markedsføring. Generelt var det mer vanlig med rapporter etter intravenøs administrering. I noen tilfeller har symptomene vendt tilbake ved reintroduksjon, noe som indikerer et kausalt forhold. Filgrastim bør seponeres permanent hos pasienter som får en alvorlig allergisk reaksjon.

Pulmonære bivirkninger

I kliniske studier og etter markedsføring er det rapportert om pulmonære bivirkninger, inkludert interstitiell lungesykdom, lungeødem og lungeinfiltrater, i enkelte tilfeller med resulterende respirasjonssvikt eller akutt lungesviktsyndrom (ARDS), som kan være dødelig (se pkt. 4.4).

Splenomegali og miltruptur

Tilfeller av splenomegali og miltruptur er rapportert etter administrasjon av filgrastim. Noen tilfeller av miltruptur var dødelige (se pkt. 4.4).

Kapillærlekkasjesyndrom

Tilfeller av kapillærlekkasjesyndrom er rapportert ved bruk av granulocyt-kolonistimulerende faktor. Disse har som regel oppstått hos pasienter med fremskreden ondartet sykdom, sepsis, som behandles med flere ulike kjemoterapeutiske legemidler, eller som gjennomgår aferese (se pkt. 4.4).

Kutan vaskulitt

Kutan vaskulitt er rapportert hos pasienter behandlet med filgrastim. Mekanismene av vaskulitt hos disse pasienter som mottar filgrastim, er ukjente. Ved langtidsbruk ble kutan vaskulitt rapportert hos 2 % av pasienter med alvorlig kronisk nøyтроpeni (SCN).

Leukocytose

Leukocytose (WBC >50 x 10⁹/l) ble observert hos 41 % av normale donorer, og forbigående trombocytopeni (blodplattetall <100 x 10⁹/l) etter behandling med filgrastim og leukaferase ble observert hos 35 % av donorene (se pkt. 4.4).

Sweets syndrom

Tilfeller av Sweets syndrom (akutt febril nøytrofil dermatose) er rapportert hos pasienter behandlet med filgrastim.

Pseudogikt (kondrokalsinose med pyrofosfat)

Pseudogikt (kondrokalsinose med pyrofosfat) er rapportert hos kreftpasienter som behandles med filgrastim.

GvHD

GvHD og dødsfall er rapportert hos pasienter som mottar G-CSF etter allogene benmargstransplantasjon (se pkt. 4.4 og 5.1).

Pediatrik populasjon

Data fra kliniske studier hos pediatriske pasienter indikerer at sikkerhet og effekt av filgrastim er lik hos både voksne, barn og ungdom som mottar cytostatisk kjemoterapi, noe som antyder at det ikke er en aldersrelatert forskjell i farmakokinetikken av filgrastim. Den eneste konsekvent rapportert bivirkningen var smerter i muskler og skjelett, likt som for den voksne populasjonen.

Det foreligger ikke tilstrekkelige data til å evaluere bruken av filgrastim hos pediatriske pasienter ytterligere.

Andre spesielle populasjoner

Eldre

Ingen generelle forskjeller i sikkerhet eller effekt mellom pasienter over 65 år sammenlignet med yngre voksne (> 18 år) som fikk cytostatika og klinisk erfaring har ikke vist forskjeller i respons mellom eldre og yngre voksne pasienter. Det foreligger ikke tilstrekkelige data for å vurdere bruk av filgrastim hos eldre for andre godkjente Grastofil-indikasjoner.

Pediatriske SCN-pasienter

Tilfeller av redusert bentetthet og osteoporose er rapportert hos pediatriske pasienter med alvorlig kronisk nøytropeni som får kronisk behandling med filgrastim.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Annex V](#).

4.9 Overdosering

Effektene av en overdosering med Grastofil er ikke etablert. Seponering av filgrastimbehandling resulterer vanligvis i 50 % nedgang i sirkulerende nøytrofiler innen 1 til 2 dager, med tilbakegang til normale nivåer etter 1 til 7 dager.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immun stimulanter, kolonistimulerende faktorer, ATC-kode: L03AA02

Grastofil er et biotilsvarende ("biosimilar") legemiddel. Detaljert informasjon er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Farmakodynamiske effekter

Humant G-CSF er et glykoprotein som regulerer produksjonen og frisettingen av funksjonelle nøytrofile granulocytter fra benmargen. Grastofil som inneholder r-metHuG-CSF (filgrastim), fører til markant økning av perifert nøytrofiltall i blodet innen 24 timer, med en mindre økning av monocytene. Hos noen SCN-pasienter kan filgrastim også indusere en mindre økning i antallet sirkulerende eosinofiler og basofiler relativt til baseline; noen av disse pasientene kan ha eosinofili eller basofili allerede før behandlingen. Økninger av nøytrofiltallene er dose-avhengig ved anbefalt dosering. Nøytrofile granulocytter som produseres som respons på filgrastim, viser normal eller forsterket funksjon, noe som er påvist i tester av kjemotaktisk og fagocytisk funksjon. Etter en avsluttet behandling med filgrastim, avtar antallet sirkulerende nøytrofile granulocytter med 50 % i løpet av 1 til 2 dager og til normale nivåer i løpet av 1 til 7 dager.

Bruk av filgrastim hos pasienter som gjennomgår cytotoxisk kjemoterapi fører til signifikant reduksjon av forekomst, alvorlighetsgrad og varighet av nøytropeni og febril nøytropeni. Behandling med filgrastim reduserer signifikant varigheten av febril nøytropeni, bruk av antibiotika og sykehusopphold etter oppstart av kjemoterapi mot akutt myelogen leukemi eller myeloablativ behandling etterfulgt av benmargstransplantasjon. Forekomsten av feber og dokumenterte infeksjoner ble ikke redusert i noen setting. Feberens varighet ble ikke redusert hos pasienter som gjennomgikk myeloablativ behandling etterfulgt av benmargstransplantasjon.

Bruk av filgrastim, enten alene eller etter kjemoterapi, mobiliserer hematopoetiske progenitorceller til det perifere blodet. Disse autologe PBPCene kan høstes og infunderes etter høydose cytotoxisk behandling, enten i stedet for eller i tillegg til benmargstransplantasjon. Infusjon av PBPC fremskynder hematopoetisk restituering og reduserer dermed varigheten av risiko for hemoragiske komplikasjoner og behovet for blodplattetransfusjoner.

Mottakere av allogene PBPCer som var mobilisert med filgrastim, opplevde en signifikant raskere hematologisk restituering, hvilket førte til en signifikant reduksjon av tiden til ikke-støttet restituering av blodplatene sammenlignet med allogen benmargstransplantasjon.

En retrospektiv europeisk studie for å evaluere bruken av G-CSF etter allogen benmargstransplantasjon hos pasienter med akutt leukemi indikerte en økning i risikoen for GvHD, behandlingsrelatert mortalitet (TRM) og mortalitet når G-CSF ble administrert. I en separat retrospektiv internasjonal studie hos pasienter med akutt og kronisk myelogen leukemi, ble det ikke observert noen effekt på risikoen for GvHD, TRM og mortalitet. En meta-analyse av allogene transplantasjonsstudier, herunder resultatene av ni prospektive randomiserte studier, 8 retrospektive studier og 1 kaskontrollert studie, oppdaget ingen effekt på risikoen for akutt GvHD, kronisk GvHD eller tidlig behandlingsrelatert mortalitet.

Relativ risiko (95 % KI) for GvHD og TRM etter behandling med G-CSF etter benmargstransplantasjon					
Publikasjon	Studieperiode	N	Akutt grad II-IV GvHD	Kronisk GvHD	TRM
Meta-analyse (2003)	1986-2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Europeisk retrospektiv studie (2004)	1992-2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Internasjonal retrospektiv studie (2006)	1995-2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^a Analysen inkluderer studier som involverer benmargstransplantasjon i løpet av denne perioden; noen studier brukte GM-CSF

^b Analysen inkluderer pasienter som får benmargstransplantasjon i løpet av denne perioden

Bruk av filgrastim for mobilisering av PBPCer hos normale donorer før allogen PBPC-transplantasjon

Hos normale donorer gir en subkutan administrert dose på 10 mikrogram/kg/dag i 4-5 påfølgende dager anledning til å samle $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺-celler/kg mottakers kroppsvekt hos flertallet av donorene etter to leukafeser.

Bruk av filgrastim hos pasienter, barn og voksne, med SCN (alvorlig kongenital, syklisk og idiopatisk nøytropeni) induserer en vedvarende økning i ANCer i perifert blod og en reduksjon av infeksjoner og beslektede hendelser.

Bruk av filgrastim hos pasienter med HIV-infeksjon vedlikeholder normalt nøytrofittall for å muliggjøre planlagt dosering av antivirale og/eller andre myelosuppressive behandlinger. Det finnes ingen bevis for at pasienter med HIV-infeksjon som ble behandlet med filgrastim fikk en økning i HIV-replikasjon.

Som med andre hematopoietiske vekstfaktorer, har G-CSF vist *in-vitro* å ha stimulerende egenskaper på humane endotelceller.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter subkutan administrering av anbefalte doser ble serumkonsentrasjonene opprettholdt over 10 ng/ml i 8-16 timer.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet i blodet er ca. 150 ml/kg.

Eliminasjon

Clearance av filgrastim har vist seg å følge første-trinns farmakokinetikk etter både subkutan og intravenøs administrasjon. Halveringstid for serumeliminering for filgrastim er ca. 3,5 timer, med en clearancerate på ca. 0,6 ml/min/kg. Kontinuerlig infusjon med filgrastim over en periode på inntil 28 dager, hos pasienter som kom seg etter autolog benmargstransplantasjon, resulterte ikke i påvisning av akkumulering av legemiddel og sammenlignbare halveringstider for eliminering.

Linearitet

Det er en positiv lineær korrelasjon mellom dose og serumkonsentrasjon for filgrastim, uansett om det administreres intravenøst eller subkutan.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Filgrastim ble studert i gjentatte dosetoksisitetsstudier med opptil 1 års varighet, som viste endringer som kunne tilskrives de forventede farmakologiske virkningene, herunder økte leukocytter, myeloid hyperplasi i benmarg, ekstramedullær granulopoese og splenomegali. Alle disse endringene ble reversert etter seponering av behandlingen.

Effektene av filgrastim på prenatal utvikling er studert hos rotter og kaniner. Intravenøs (80 µg/kg/dag) administrasjon av filgrastim til kaniner i organogenesen medførte maternal toksisitet, og det ble observert økt spontanabortering, abort etter implantering og redusert gjennomsnittlig levende kullstørrelse og fostervekt.

Basert på data rapportert for et annet filgrastimprodukt som tilsvarer Grastofil, ble det observert sammenlignbare funn pluss økte føtale misdannelser ved 100 µg/kg/dag, en maternalt toksisk dose som tilsvarte en systemisk eksponering på omkring 50-90 ganger de eksponeringene som ble observert hos pasienter behandlet med den kliniske dosen på 5 µg/kg/dag. Nivået for ikke-observerte bivirkninger for embryoføtal toksisitet i denne studien var 10 µg/kg/dag, noe som tilsvarte en systemisk eksponering på omkring 3-5 ganger de eksponeringene som ble observert hos pasienter behandlet med klinisk dose.

Hos gravide rotter ble det ikke observert maternal eller føtal toksisitet ved doser opptil 575 µg/kg/dag. Avkom av rotter som fikk filgrastim i perinatal periode og ammeperiode, viste forsinket eksternt differensiering og vekstretardasjon (≥ 20 µg/kg/dag) og lett redusert overlevelsesrate (100 µg/kg/dag).

Filgrastim hadde ingen observert effekt på fertiliteten hos hann- eller hunnrotter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Eddiksyre, konsentrert
Natriumhydroksid
Sorbitol (E420)
Polysorbat 80
Vann til injeksjonsvæsker.

6.2 Uforlikeligheter

Fortynnet filgrastim kan absorberes av glass og plastikkmaterialer.

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk for den fortynnede infusjonsvæsken er dokumentert for 24 timer ved 2 °C til 8 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, har brukeren ansvaret for oppbevaringstid og oppbevaringsbetingelser for oppløsninger som er i bruk. Vanligvis må disse ikke oppbevares mer enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C, bortsett fra hvis fortynningen har skjedd under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C). Skal ikke fryses.

Oppbevar sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Utsiktet engangseksponering overfor temperaturer under frysepunktet har ingen negativ effekt på stabiliteten til Grastofil. Hvis eksponeringen har vart i mer enn 24 timer eller blitt frosset mer enn én gang, skal Grastofil ikke brukes.

Innenfor holdbarhetstiden og ved ambulatorisk bruk kan pasienten ta Grastofil ut av kjøleskapet og oppbevare det i romtemperatur (ikke over 25 °C) i én periode på opptil 15 dager. Etter denne tiden skal Grastofil ikke legges i kjøleskap igjen, men bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Type I-glass ferdigfylt sprøyte med permanent festet nål i rustfritt stål og påtrykt 1/40 merking for stigningsgrad fra 0,1 ml til 1 ml på sylindere. Nålebeskyttelsen på den ferdigfylte sprøyten inneholder naturlig tørrgummi (lateks, se pkt. 4.4). Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 0,5 ml oppløsning.

Pakningsstørrelser: esker med 1 eller 5 ferdigfylte sprøyter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Hvis det er nødvendig, kan Grastofil fortynnes i 5 % glukose injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning. Fortynning til en endelig konsentrasjon som er mindre enn 0,2 ME (2 µgmikrog) per ml anbefales ikke på noe tidspunkt.

Oppløsningen skal kontrolleres visuelt før bruk. Bare klar oppløsning uten partikler, skal brukes. Skal ikke ristes.

For pasienter som behandles med filgrastim som er fortynnet til konsentrasjoner under 1,5 ME (15 mikrog) per ml, bør det tilsettes humant serum albumin (HSA) til en endelig konsentrasjon på 2 mg/ml. Eksempel: I et endelig volum på 20 ml, bør totaldoser med filgrastim på under 30 ME (300 µg) gis med en tilsetning på 0,2 ml av en oppløsning med humant serumalbumin 200 mg/ml (20 %).

Grastofil inneholder ingen konserveringsmiddel. På grunn av mulig risiko for mikrobiell kontaminasjon, er Grastofil ferdigfylte sprøyter kun til engangsbruk.

Når det fortynnes i 5 % glukose, er Grastofil kompatibel med glass og en hel rekke plaststoffer, herunder PVC, polyolefin (en kopolymer til polypropylen og polyetylen) og polypropylen.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18 oktober 2013
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

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

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency)

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Grastofil 30 ME/0,5 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
filgrastim

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver sprøyte på 0,5 ml oppløsning inneholder 30 millioner enheter (ME) (300 mikrogram) filgrastim
(600 mikrogram/ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Eddiksyre konsentrert, natriumhydroksid, sorbitol (E420), polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæsker.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt sprøyte (0,5 ml)

5 ferdigfylte sprøyter (0,5 ml)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun til engangsbruk.

Skal ikke ristes.

Til subkutan og intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:

Fortynnet oppløsning med Grastofil til infusjon skal brukes innen 24 timer når det oppbevares ved 2 °C til 8 °C.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.
Hold sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/877/001 1 ferdigfylt sprøyte
EU/1/13/877/002 5 ferdigfylte sprøyter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Grastofil 30 ME/0,5 ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:

SN:

NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Grastofil 30 ME/0,5 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
filgrastim
s.c./i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,5 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Grastofil 48 ME/0,5 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
filgrastim

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver sprøyte på 0,5 ml oppløsning inneholder 48 millioner enheter (ME) (480 mikrogram) filgrastim
(960 mikrogram/ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Eddiksyre konsentrert, natriumhydroksid, sorbitol (E420), polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæsker.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt sprøyte (0,5 ml)

5 ferdigfylte sprøyter (0,5 ml)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun til engangsbruk.

Skal ikke ristes.

Til subkutan bruk og intravenøs.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.

Hold sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/877/003 1 ferdigfylt sprøyte
EU/1/13/877/004 5 ferdigfylte sprøyter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Grastofil 48 ME/0,5 ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Grastofil 48 ME/0,5 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
filgrastim
s.c./i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,5 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

Grastofil 30 ME/0,5 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte filgrastim

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, sykepleier eller apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, eller apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Grastofil er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Grastofil
3. Hvordan du bruker Grastofil
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Grastofil
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Grastofil er og hva det brukes mot

Hva Grastofil er

Grastofil inneholder virkestoffet filgrastim. Grastofil er en vekstfaktor for hvite blodceller (granulocytstимуlerende faktor) og tilhører en gruppe legemidler som kalles cytokiner. Vekstfaktorer er proteiner som produseres naturlig i kroppen, men de kan også produseres bioteknologisk for medisinsk bruk. Grastofil virker ved å stimulere benmargen til å produsere flere hvite blodlegemer.

En reduksjon i antallet hvite blodceller (nøytropeni) kan oppstå av flere årsaker og gjør kroppen din mindre motstandsdyktig mot infeksjon. Filgrastim fungerer ved å stimulere benmargen (vevet hvor nye blodceller produseres) til å produsere flere hvite blodceller for å bekjempe infeksjon.

Hva Grastofil brukes mot

Legen din har foreskrevet Grastofil, som brukes til å behandle nøytropeni, en tilstand hvor kroppen lager for få nøytrofiler (hvite blodceller). Nøytropeni kan være en langvarig tilstand hvor kroppen din ikke lager nok nøytrofiler, eller det kan være forårsaket av legemidler som brukes til kreftbehandling. I enkelte tilfeller kan kroppen din lage nok nøytrofiler, men som en del av kreftbehandlingen kan det hende legen din ønsker å øke antallet av visse blodceller (CD34-celler) og høste dem. Cellene høstes ved en prosess som kalles aferese. Disse høstede blodcellene gis tilbake til deg etter at du har mottatt svært høye doser med kreftbehandling slik at blodverdiene dine raskere går tilbake til normalt. Legen din vil informere deg om hvorfor du behandles med Grastofil.

Grastofil kan brukes:

- til å øke antallet hvite blodceller etter behandling med kjemoterapi for å forebygge infeksjoner,
- til å øke antallet hvite blodceller etter en benmargstransplantasjon for å forebygge infeksjoner,
- til å øke antallet hvite blodceller, hvis du lider av alvorlig kronisk nøytropeni, for å forebygge infeksjoner,

- til pasienter med fremskreden HIV-infeksjon. Dette vil bidra til å redusere risikoen for infeksjoner.
- før høy-dose kjemoterapi, for å få benmargen til å produsere flere stamceller, som kan høstes og gis tilbake til deg etter behandling. Disse kan tas fra deg eller fra en donor. Stamcellene vil så gå tilbake i benmargen og produsere blodlegemer.

2. Hva du må vite før du bruker Grastofil

Bruk ikke Grastofil

- dersom du er allergisk overfor filgrastim eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Grastofil.

Informér legen din før du starter behandling **hvis du har:**

- osteoporose (benskjørhet),
- sigdcelleanemi, ettersom filgrastim kan forårsake sigdcellekrise (en arvelig sykdom som berører de røde blodcellene).

Kontakt lege umiddelbart under behandling med Grastofil hvis du:

- får plutselige symptomer på allergi, f.eks. utslett, kløe eller elveblest i huden, hevelse i ansiktet, leppene, tungen eller andre steder på kroppen, kortpustethet, hvesende pust eller puste vansker, da dette kan være symptomer på en alvorlig allergisk reaksjon (overfølsomhet).
- opplever opphovning i ansikt eller ankler, blod i urinen eller brunfarget urin, eller du merker at du har mindre urinmengde enn vanlig (glomerulonefritt).
- får smerter i øvre, venstre mageregion (bukken), smerter nedenfor ribbeinene på venstre side av brystkassen eller smerter i den venstre skulderspissen (dette kan være symptomer på forstørret milt (splenomegali) eller mulig sprukket milt (miltruaktur).
- merker uvanlige blødninger eller blåmerker (dette kan være symptomer på redusert antall blodplater (trombocytopeni), som senker blodets evne til å levre seg).

Betennelse i hovedpulsåren (den store blodåren som transporterer blod fra hjerte til kroppen) er en sjelden bivirkning hos kreftpasienter og friske donorer. Symptomene kan omfatte feber, magesmerter, sykdomsfølelse, ryggsmerte og økning i betennelsesmarkører. Informér legen din hvis du opplever disse symptomene.

Tap av respons på filgrastim

Hvis du opplever tap av respons eller svikt i opprettholdelse av responsen på filgrastimbehandlingen, vil legen undersøke årsakene til dette, inkludert om du kan ha utviklet antistoffer som nøytraliserer aktiviteten til filgrastim.

Det kan hende at legen ønsker å overvåke deg nøye, se avsnitt 4 i pakningsvedlegget.

Hvis du er en pasient med alvorlig kronisk nøytropeni, kan det være en risiko for at du utvikler kreft i blodet (leukemi, myeloplastisk syndrom (MDS)). Du bør snakke med legen din om risikoen for å utvikle kreft i blodet og hva slags testing som bør utføres. Hvis du utvikler eller trolig kommer til å utvikle kreft i blodet, skal du ikke bruke Grastofil, med mindre legen din gir deg beskjed om det.

Hvis du er stamcelledonor, må du være mellom 16 og 60 år gammel.

Utvis spesiell forsiktighet med andre legemidler som stimulerer hvite blodceller

Grastofil tilhører en gruppe legemidler som stimulerer produksjonen av hvite blodceller. Helsepersonellet bør alltid registrere nøyaktig hvilket legemiddel du bruker.

Bruk av andre legemidler sammen med Grastofil

Du må ikke bruke Grastofil 24 timer før og i de påfølgende 24 timene etter kjemoterapi.

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

Grastofil er ikke testet hos gravide eller ammende kvinner.

Det er viktig å fortelle legen dersom du:

- er gravid eller ammer
- tror at du kan være gravid eller
- planlegger å bli gravid.

Informér legen dersom du blir gravid under behandling med Grastofil.

Dersom ikke legen gir beskjed om noe annet, må du slutte å amme hvis du bruker Grastofil.

Kjøring og bruk av maskiner

Grastofil kan ha en liten påvirkning på din evne til å kjøre bil og bruke maskiner. Dette legemidlet kan forårsake svimmelhet. Det anbefales å vente og se hvordan du føler deg etter å ha mottatt Grastofil før kjøring eller bruk av maskiner.

Grastofil inneholder sorbitol

Grastofil inneholder 50 mg sorbitol per ml.

Sorbitol er en kilde til fruktose. Hvis du (eller barnet ditt) har medfødt fruktoseintoleranse, en sjelden, arvelig sykdom, skal du (eller barnet ditt) ikke bruke dette legemidlet. Pasienter med medfødt fruktoseintoleranse kan ikke bryte ned fruktose og dette kan føre til alvorlige bivirkninger.

Før dette legemidlet gis til deg (eller barnet ditt) må du informere legen din, dersom du (eller barnet ditt) har medfødt fruktoseintoleranse eller hvis barnet ditt ikke lenger kan innta søt mat eller drikke fordi de føler seg dårlige, kaster opp eller opplever ubehag slik som oppblåst mage, magekramper og diaré.

Grastofil inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

Grastofil ferdigfylt sprøyte inneholder tørr naturgummi

Nåledekselet på den forhåndsfylte sprøyten inneholder tørr naturgummi (et lateksderivat) som kan gi en allergisk reaksjon.

3. Hvordan du bruker Grastofil

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege, sykepleier eller apotek hvis du er usikker.

Den vanlige dosen av Grastofil avhenger av din sykdom og vekt. Legen vil fortelle deg hvor mye Grastofil du skal ta.

Dose

Grastofil og nøyotropeni (lavt antall av en type hvite blodceller) i forbindelse med kjemoterapi

Den vanlige dosen er 0,5 millioner enheter (5 mikrogram) per kg kroppsvekt hver dag. For eksempel, hvis du veier 60 kg vil din daglige dose være 30 millioner enheter (300 mikrogram). Behandlingen din med Grastofil vil vanligvis vare i omkring 14 dager. Ved noen sykdomstyper kan det imidlertid være nødvendig med lengre behandling som kan vare opptil én måned.

Grastofil og benmargstransplantasjon

Vanlig startdose er 1 millioner enheter (10 mikrogram) per kg kroppsvekt per dag, gitt som infusjon. Hvis du for eksempel veier 60 kg, vil din daglige dose være 60 millioner enheter (600 mikrogram). Du vil normalt få din første dose av Grastofil minst 24 timer etter at kjemoterapi og minst 24 timer etter mottak av benmargstransplantasjon. Legen din vil så ta blodprøver av deg for å kontrollere hvor godt behandlingen virker, og hvor lenge den bør vare.

Grastofil og alvorlig kronisk nøytropeni (lavt antall av en type hvite blodceller)

Vanlig startdose er mellom 0,5 millioner enheter (5 mikrogram) og 1,2 millioner enheter (12 mikrogram) per kg kroppsvekt per dag i en enkelt eller oppdelt dose. Legen din vil så ta blodprøver av deg for å kontrollere hvor godt behandlingen med Grastofil virker og for å finne frem til den dosen som er best for deg. Det kreves langtidsbehandling med Grastofil mot nøytropeni.

Grastofil og nøytropeni (lavt antall av en type hvite blodceller) hos pasienter med HIV-infeksjon

Vanlig startdose er mellom 0,1 millioner enheter (1 mikrogram) og 0,4 millioner enheter (4 mikrogram) per kg kroppsvekt per dag. Legen din vil med jevne mellomrom ta blodprøver av deg for å kontrollere hvor godt behandlingen virker. Så snart antallet hvite blodceller har vendt tilbake til det normale, kan det være mulig å redusere dosefrekvensen til mindre enn én gang per dag. Langvarig behandling med Grastofil kan være nødvendig for å opprettholde et normalt antall hvite blodceller i blodet.

Grastofil og stamcellemobilisering i perifert blod (stamceller hentes ut fra blodet for å brukes i benmargstransplantasjon)

Hvis du donerer stamceller til deg selv, er den vanlige dosen fra 0,5 millioner enheter (5 mikrogram) til 1 million enheter (10 mikrogram) per kg kroppsvekt per dag. Grastofilbehandling vil vare i inntil 2 uker. Legen din vil overvåke blodet ditt for å avgjøre når det er mest egnet å hente ut stamceller.

Dersom du er stamcelledonor for en annen person, er den vanlige dosen 1 million enheter (10 mikrogram) per kg kroppsvekt per dag. Grastofilbehandlingen vil vare i 4 til 5 dager. Legen din vil ta regelmessige blodprøver for å avgjøre når det er mest egnet å hente ut stamceller.

Hvordan Grastofil gis

Grastofil gis vanligvis som en daglig injeksjon i vevet rett under huden (kalles subkutan injeksjon). Det kan også gis som en daglig, sakte injeksjon i en blodåre (kalles intravenøs infusjon).

Dersom du får dette legemidlet som subkutan injeksjon, kan legen din foreslå at du skal lære hvordan du injiserer på egenhånd. Legen din eller en sykepleier vil vise deg hvordan du gjør dette (se slutten av dette pakningsvedlegget for informasjon om hvordan du injiserer Grastofil selv). Du må ikke prøve å sette injeksjonen selv, dersom du ikke har fått opplæring i det. Noe av informasjonen du trenger, finner du på slutten av dette pakningsvedlegget, men for at du skal få skikkelig behandling for sykdommen din, krever det god oppfølging og kontinuerlig samarbeid med legen din.

Hvor lenge må jeg ta Grastofil?

Du vil måtte ta Grastofil til antallet hvite blodceller er normalt. Regelmessige blodprøver vil bli tatt for å overvåke antallet hvite blodceller i kroppen din. Legen din vil fortelle deg hvor lenge du må ta Grastofil.

Bruk av Grastofil hos barn og ungdom

Grastofil blir brukt til å behandle barn og ungdom som får kjemoterapi, eller som har svært lavt antall hvite blodlegemer (nøytropeni). Doseringen for barn og ungdom som får kjemoterapi er den samme som for voksne.

Instruksjoner for injeksjon av Grastofil

Dette avsnittet inneholder opplysninger om hvordan du injiserer Grastofil på deg selv.

Viktig: Ikke prøv å injisere på egenhånd med mindre du har fått spesiell opplæring i dette av din lege eller sykepleier.

Grastofil injiseres i vevet under huden. Dette kalles subkutan injeksjon.

Utstyr du vil trenge

For å gi deg selv en subkutan injeksjon trenger du:

- en ny ferdigfylt sprøyte med Grastofil
- spritserviett eller lignende

Hva bør jeg gjøre før jeg injiserer Grastofil subkutan på egenhånd?

1. Ta sprøyten ut av kjøleskapet. La sprøyten oppnå romtemperatur (15 °C til 25 °C) ved å la den ferdigfylte sprøyten stå i 30 minutter, eller hold den ferdigfylte sprøyten forsiktig i hånden i noen få minutter. Dette vil gjøre injeksjonen mer behagelig. Varm ikke opp Grastofil på noen annen måte (du må for eksempel aldri varme det opp i mikrobølgeovn eller varmt vann).
2. Ikke rist den ferdigfylte sprøyten.
3. Fjern ikke plastbeskyttelsen fra nålen med mindre du er klar til å sette sprøyten.
4. Vask hendene dine grundig.
5. Finn et komfortabelt, godt belyst og rent sted og plasser alt nødvendig utstyr innen rekkevidde.

Hvordan forbereder jeg Grastofil-injeksjonen?

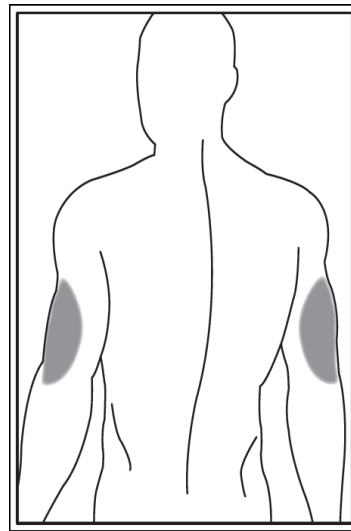
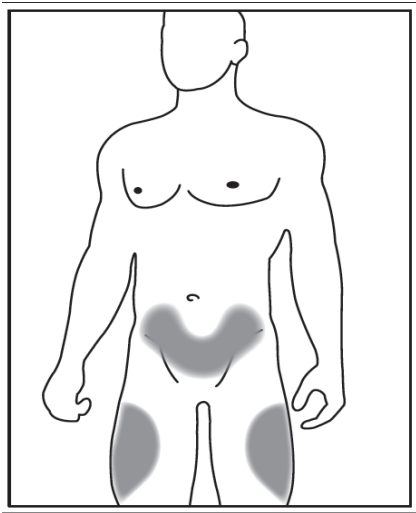
Før du injiserer Grastofil, må du gjøre dette:

1. Fjern plastbeskyttelsen forsiktig fra nålen uten å vri den for å unngå å bøye den.
2. Du må ikke berøre nålen eller skyve stemplet.
3. Det kan hende du legger merke til en liten luftboble i den ferdigfylte sprøyten. Du trenger ikke å fjerne luftboblen før injeksjon. Det er ikke farlig å injisere av oppløsningen med luftboblen.
4. Sprøyten med Grastofil har en målestokk på sprøytesylindren. Hold sprøyten med nålen vendt opp. Skyv stempelet langsomt opp til det tallet (gitt i ml) som stemmer overens med Grastofil-dosen som legen din har foreskrevet.
5. Du kan nå bruke den ferdigfylte sprøyten.

Hvor skal jeg sette sprøyten?

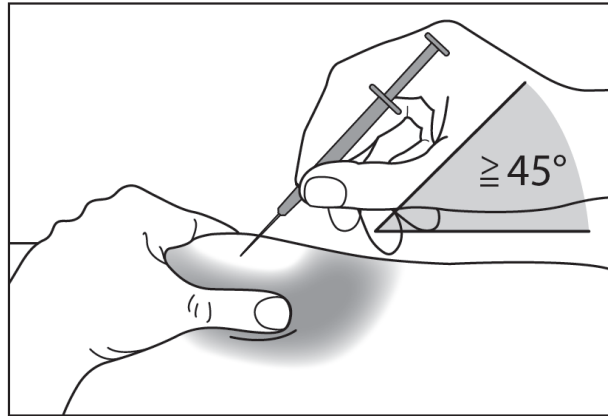
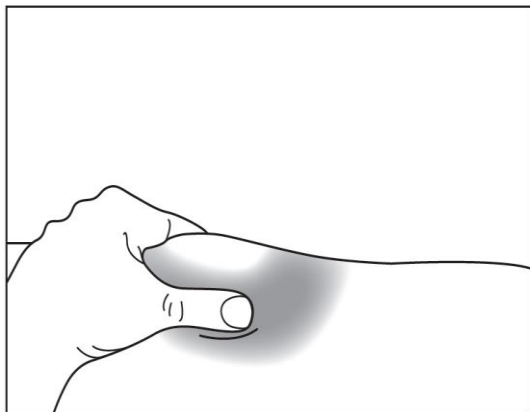
De beste stedene å sette sprøyten er øverst på låret og på magen. Dersom noen andre setter sprøyten på deg, kan de også bruke baksiden av armene.

Du kan bytte injeksjonssted hvis du merker at området blir rødt eller ømt.



Hvordan setter jeg sprøyten?

1. Desinfiser huden din ved hjelp av en spritkompress, og klyp huden forsiktig (uten å klemme den) mellom tommel og pekefinger.
2. Før nålen helt inn under huden slik som sykepleieren eller legen har vist deg.
3. Trekk lett i stemplet for å kontrollere at du ikke har stukket hull på en blodåre. Dersom du ser blod i sprøyten, må du ta ut nålen og føre den inn på et annet sted.
4. Trykk stempelet ned med et langsomt, konstant trykk mens du hele tiden holder huden fastklypt til sprøyten er tom.
5. Trekk ut nålen, og slipp huden. Ikke sett plastbeskyttelsen tilbake på brukte sprøyter, siden du ved et uhell kan stikke deg selv.
6. Hvis du ser litt blod, kan du forsiktig tørke det vekk med bomull eller papir. Ikke gni på injeksjonsstedet. Du kan dekke over injeksjonsstedet med et plaster om nødvendig.
7. Hver sprøyte skal kun brukes til én injeksjon. Bruk ikke Grastofil som kan være igjen i sprøyten.



Husk: dersom du har problemer, må du be din lege eller sykepleier om hjelp og råd.

Dersom du tar for mye av Grastofil

Dersom du tror du har tatt for mye Grastofil, må du ta kontakt med legen din eller apoteket øyeblikkelig.

Dersom du har glemt å ta Grastofil

Dersom du har glemt en injeksjon, må du kontakte legen din så snart som mulig.

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt injeksjon. Ta kontakt med legen din for å diskutere når du bør injiserer neste dose.

Spør legen eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan Grastofil forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Ta umiddelbart kontakt med legen under behandling dersom:

- du opplever en allergisk reaksjon, inkludert svakhet, blodtrykksfall, pustevansker, hevelse i ansiktet (anafylakse), hudutslett, kløende utslett (urtikari), hevelse i ansiktet, på lepper, munn, tunge eller hals (angiødem) og kortpustethet (dyspné).
- du får hoste, feber og pustevansker (dyspné), fordi dette kan være et tegn på akutt lungesviktsyndrom (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS).
- du får nyreskade (glomerulonefritt). Nyreskade er observert hos pasienter som har fått Grastofil. Ta kontakt med lege umiddelbart dersom du opplever opphovning i ansikt eller ankler, blod i urinen eller brunfarget urin, eller du merker at du har mindre urinmengde enn vanlig.
- du opplever noen av følgende bivirkninger, eller en kombinasjon av følgende bivirkninger:
 - hevelse eller hevelser, som kan være forbundet med sjeldnere vannlating, pustevansker, oppsvulmet mage, og generell tretthetsfølelse. Disse symptomene utvikler normalt svært raskt.Disse kan være symptomer på en tilstand, kalt kapillærlekkasjesyndrom, som fører til at blod lekker fra de små blodårene i kroppen, og krever øyeblikkelig legehjelp.
- du har en kombinasjon av noen av følgende symptomer:
 - feber eller frysninger, eller en følelse av å være veldig kald, rask hjerterytme, forvirring eller desorientering, kortpustethet, ekstreme smerter eller ekstremt ubehag og klam eller svett hud.Dette kan være symptomer på en tilstand kalt «sepsis» (også kalt «blodforgiftning»), en alvorlig infeksjon med betennelsesreaksjon i hele kroppen. Denne lidelsen kan være livstruende og kreve akutt medisinsk behandling.
- du får smerter i øvre, venstre side av magen, smerter under ribbeinen på venstre side av brystkassen eller smerter i spissen av skulderen, ettersom det kan bety at det er et problem med milten din (forstørret milt (splenomegali) eller sprukket milt).
- du blir behandlet for alvorlig kronisk nøytropeni og du har blod i urinen (hematuri). Det kan hende at legen vil teste urinen din regelmessig dersom du opplever denne bivirkningen, eller hvis det blir funnet protein i urinen din (proteinuri).

En vanlig bivirkning av Grastofil-bruk er smerter i muskler og ben som kan lindres ved å ta vanlig smertelindrende medisiner (analgetika). Hos pasienter som gjennomgår en stamcelle- eller benmargstransplantasjon, kan det oppstå Graft versus Host-sykdom (GvHD). Dette er en reaksjon fra donorcellene mot pasienten som mottar transplantasjonen. Symptomer kan være utslett på håndflatene eller under føttene og sår i munnen, tarmen, lever, hud eller øynene, lungene, vagina og ledd.

Hos normale stamcelledonorer er det mulig man ser en økning i antallet hvite blodceller (leukocytose) og en reduksjon i blodplater, noe som reduserer blodets evne til å koagulere (trombocytopeni). Dette vil bli overvåket av legen.

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- reduksjon av antall blodplater, som reduserer blodets evne til å koagulere (trombocytopeni)
- lavt antall røde blodceller (anemi)
- hodepine
- diaré
- oppkast
- kvalme

- uvanlig hårtap eller fortykning (alopesi)
- tretthet (fatigue)
- ømhet og hevelse i fordøyelseskanalen som går fra munnen til anus (betennelse i slimhinnene)
- feber (pyreksi)

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- betennelse i lungene (bronkitt)
- øvre luftveisinfeksjon
- urinveisinfeksjon
- nedsatt appetitt
- søvnproblemer (insomnia)
- svimmelhet
- nedsatt følsomhet, spesielt i huden (hypoestesi)
- prikking eller nummenhet i hender eller føtter (parestesi)
- lavt blodtrykk (hypotensjon)
- høyt blodtrykk (hypertensjon)
- hoste
- opphosting av blod (hemoptyse)
- smerter i munnen og svelget (orofaryngeal smerte)
- neseblødning (epistaksis)
- forstoppelse
- munnsmerter
- forstørret lever (hepatomegali)
- utslett
- rødhet i huden (erytem)
- muskelspasmer
- smerter ved vannlating (dysuri)
- brystmerter
- smerter
- generell svakhet (asteni)
- generell følelse av ubehag (malaise)
- hevelse i hender og føtter (perifert ødem)
- økt mengde av visse enzymer i blodet
- endringer i blodkjemien
- reaksjon på blodoverføring (transfusjonsreaksjon)

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- økt antall hvite blodceller (leukocytose)
- allergisk reaksjon (overfølsomhet)
- avvisning av transplantert benmarg (Graft versus Host-sykdom)
- høye urinsyrenivåer i blodet, som kan forårsake urinsyregikt (hyperurikemi) (økt urinsyrenivå i blodet)
- leverskade på grunn av blokkering av de små venene i leveren (veno-okklusiv sykdom)
- lungene fungerer ikke som de skal, hvilket fører til kortpustethet (lungesvikt)
- hevelse og/eller væske i lungene (lungeødem)
- betennelse i lungene (interstitiell lungesykdom)
- unormale røntgenbilder av lungene (lungeinfiltrasjon)
- blødning fra lungene (pulmonær blødning)
- manglende oksygenopptak i lungene (hypoksi)
- vablete hudutslett (makulopapulært utslett)
- sykdom som forårsaker tap av bentetthet, gjør dem svakere, mer porøse og øker sannsynligheten for brudd (osteoporose)
- reaksjon på injeksjonsstedet

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):

- kraftige skjelett-, bryst-, tarm- eller leddsmerter (sigdcelleanemi med krise)
- plutselig livstruende allergisk reaksjon (anafylaktisk reaksjon)
- smerter og hevelse i ledd, som ligner på urinsyregikt (pseudogikt)
- endring i hvordan kroppen regulerer væske i kroppen, kan medføre hovenhet
- betennelse i hudens blodkar (kutan vaskulitt)
- plommefargede, hovne, smertefulle sår på lemmene og noen ganger i ansikt og nakke, ledsaget av feber (Sweets sykdom)
- forverring av leddgikt (reumatoid artritt)
- uvanlige endringer i urinen
- nedsatt bentetthet
- Betennelse i hovedpulsåren (den store pulsåren som transporterer blod fra hjerte til kroppen), se avsnitt 2.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Grastofil

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på den ferdigfylte sprøyten etikett og eske etter utløpsdato. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C). Skal ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Grastofil kan tas ut av kjøleskapet og ligge i romtemperatur i en enkelt periode på opptil 15 dager (ikke ved over 25 °C) som ender i den merkede utløpsdato. Etter at Grastofil har vært i romtemperatur bør den ikke legges i kjøleskap igjen. Alle Grastofil sprøyter som har vært utenfor kjøleskap i mer enn 15 dager, skal ikke brukes og bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager misfargning, uklarerhet eller har partikler.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Grastofil

- Virkestoff er filgrastim. Hver ml med oppløsning inneholder 60 millioner enheter (ME) (tilsvarende 600 mikrogram [mikrog] med filgrastim). Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 30 ME (300 mikrog) filgrastim i 0,5 ml oppløsning.
- Andre innholdsstoffer er konsentrert eddiksyre, natriumhydroksid, sorbitol (E420), polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæsker. Se avsnitt 2 «Hva du må vite før du bruker Grastofil».

Hvordan Grastofil ser ut og innholdet i pakningen

Grastofil er en klar, fargeløs injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning. Det leveres i en ferdigfylt sprøyte merket med 1/40 trykte markeringer fra 0,1 ml til 1 ml på sprøytesylindere, med en injeksjonskanyle. Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 0,5 ml oppløsning.

Grastofil er tilgjengelig i pakninger som inneholder 1 og 5 ferdigfylte sprøyter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

STADA Arzneimittel AG
Тел.: +49/6101.603.0

Česká republika

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

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf:+45/44.85.99.99

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel. +49/6101.603.0

Eesti

STADA Arzneimittel AG
Tel:+49/6101.603.0

Ελλάδα

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

Lietuva

STADA Arzneimittel AG
Tel +49/6101.603.0

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

STADA Arzneimittel AG
Tel.: +49/6101.603.0

Malta

PharmaMt Ltd.
Telephone +356/21337008

Nederland

Centrafarm BV
Tel: +31/7650.81.000

Norge

STADA Arzneimittel AG
Tlf:+49/6101.603.0

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

CLONMEL Healthcare Ltd.
Tel:+ 353/52.61.77.777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími:+49/6101.603.0

Italia

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

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ:+49/6101.603.0

Latvija

STADA Arzneimittel AG
Tel:+49/6101.603.0

Polska

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

Portugal

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

România

STADA Arzneimittel AG
Tel:+49/6101.603.0

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi

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

Sverige

STADA Nordic ApS
Tel:+45/44.85.99.99

United Kingdom

Thornton & Ross Ltd.
Tel:+44/1484-842.217

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert: MM/ÅÅÅÅ

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

For forbedret sporbarhet av biologiske legemidler, skal det administrerte legemidlets navn og batchnummer tydelig journalføres.

Hvis det er nødvendig, kan Grastofil fortynnes i 5 % glukoseløsning. Fortynning til en endelig konsentrasjon på mindre enn 0,2 ME (2 mikrog) per ml anbefales ikke på noe tidspunkt.

Oppløsningen skal kontrolleres visuelt før bruk. Bare klar oppløsning uten partikler, skal brukes.

For pasienter som behandles med filgrastim som er fortynnet til konsentrasjoner under 1,5 ME (15 mikrog) per ml, bør det tilsettes humant serumalbumin (HSA) til en endelig konsentrasjon på 2 mg/ml. Eksempel: I et endelig injeksjonsvolum på 20 ml bør totaldoser med filgrastim på under 30 ME (300 mikrog) gis med 0,2 ml av 200 mg/ml (20 %) tilsatt humant serumalbumin

Når det fortynnes i 5 % glukoseopløsning, er Grastofil kompatibelt med glass og flere forskjellige plaststoffer, herunder PVC, polyolefin (en kopolymer til polypropylen og polyetylen) og polypropylen.

PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

Grastofil 48 ME/0,5 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte filgrastim

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, sykepleier eller apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, eller apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Grastofil er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Grastofil
3. Hvordan du bruker Grastofil
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Grastofil
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Grastofil er og hva det brukes mot

Hva Grastofil er

Grastofil inneholder virkestoffet filgrastim. Grastofil er en vekstfaktor for hvite blodceller (granulocytstимуlerende faktor) og tilhører en gruppe legemidler som kalles cytokiner. Vekstfaktorer er proteiner som produseres naturlig i kroppen, men de kan også produseres bioteknologisk for medisinsk bruk. Grastofil virker ved å stimulere benmargen til å produsere flere hvite blodlegemer.

En reduksjon i antallet hvite blodceller (nøytropeni) kan oppstå av flere årsaker og gjør kroppen din mindre motstandsdyktig mot infeksjon. Filgrastim fungerer ved å stimulere benmargen (vevet hvor nye blodceller produseres) til å produsere flere hvite blodceller for å bekjempe infeksjon.

Hva Grastofil brukes mot

Legen din har foreskrevet Grastofil som brukes til å behandle nøytropeni, en tilstand hvor kroppen lager for få nøytrofiler (hvite blodceller). Nøytropeni kan være en langvarig tilstand hvor kroppen din ikke lager nok nøytrofiler, eller det kan være forårsaket av legemidler som brukes til kreftbehandling. I enkelte tilfeller kan kroppen din lage nok nøytrofiler, men som en del av kreftbehandlingen kan det hende legen din ønsker å øke antallet av visse blodceller (CD34-celler) og høste dem. Cellene høstes ved en prosess som kalles aferese. Disse høstede blodcellene gis tilbake til deg etter at du har mottatt svært høye doser med kreftbehandling slik at blodverdiene dine raskere går tilbake til normalt. Legen din vil informere deg om hvorfor du behandles med Grastofil.

Grastofil kan brukes:

- til å øke antallet hvite blodceller etter behandling med kjemoterapi for å forebygge infeksjoner,
- til å øke antallet hvite blodceller etter en benmargstransplantasjon for å forebygge infeksjoner,
- til å øke antallet hvite blodceller, hvis du lider av alvorlig kronisk nøytropeni, for å forebygge infeksjoner,

- til pasienter med fremskreden HIV-infeksjon. Dette vil bidra til å redusere risikoen for infeksjoner,
- før høy-dosekjemoterapi, for å få benmargen til å produsere flere stamceller, som kan høstes og gis tilbake til deg etter behandling. Disse kan tas fra deg eller fra en donor. Stamcellene vil så gå tilbake i benmargen og produsere blodlegemer.

2. Hva du må vite før du bruker Grastofil

Bruk ikke Grastofil

- dersom du er allergisk overfor filgrastim eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Grastofil.

Informert legen din før du starter behandling **hvis du har:**

- osteoporose (benskjørhet),
- sigdcelleanemi, ettersom filgrastim kan forårsake sigdcellekrise (en arvelig sykdom som berører de røde blodcellene).

Kontakt lege umiddelbart under behandling med Grastofil hvis du:

- får plutselige symptomer på allergi, f.eks. utslett, kløe eller elveblest i huden, hevelse i ansiktet, leppene, tungen eller andre steder på kroppen, kortpustethet, hvesende pust eller pustevansker, da dette kan være symptomer på en alvorlig allergisk reaksjon (overfølsomhet).
- opplever opphovning i ansikt eller ankler, blod i urinen eller brunfarget urin, eller du merker at du har mindre urinmengde enn vanlig (glomerulonefritt).
- får smerter i øvre, venstre mage region (buken), smerter nedenfor ribbeinene på venstre side av brystkassen eller smerter i den venstre skulderspissen (dette kan være symptomer på forstørret milt (splenomegali) eller mulig sprukket milt (miltruatur).
- merker uvanlige blødninger eller blåmerker (dette kan være symptomer på redusert antall blodplater (trombocytopeni), som senker blodets evne til å levre seg).

Betennelse i hovedpulsåren (den store blodåren som transporterer blod fra hjerte til kroppen) er en sjelden bivirkning hos kreftpasienter og friske donorer. Symptomene kan omfatte feber, magesmerter, sykdomsfølelse, ryggsmerte og økning i betennelsesmarkører. Informer legen din hvis du opplever disse symptomene.

Tap av respons på filgrastim

Hvis du opplever tap av respons eller svikt i opprettholdelse av responsen på filgrastimbehandlingen, vil legen undersøke årsakene til dette, inkludert om du kan ha utviklet antistoffer som nøytraliserer aktiviteten til filgrastim.

Det kan hende at legen ønsker å overvåke deg nøye, se avsnitt 4 i pakningsvedlegget.

Hvis du er en pasient med alvorlig kronisk nøytropeni, kan det være en risiko for at du utvikler kreft i blodet (leukemi, myeloplastisk syndrom (MDS)). Du bør snakke med legen din om risikoen for å utvikle kreft i blodet og hva slags testing som bør utføres. Hvis du utvikler eller trolig kommer til å utvikle kreft i blodet, skal du ikke bruke Grastofil, med mindre legen din gir deg beskjed om det.

Hvis du er stamcelledonor, må du være mellom 16 og 60 år gammel.

Utvis spesiell forsiktighet med andre legemidler som stimulerer hvite blodceller

Grastofil tilhører en gruppe legemidler som stimulerer produksjonen av hvite blodceller. Helsepersonellet bør alltid registrere nøyaktig hvilket legemiddel du bruker.

Bruk av andre legemidler sammen med Grastofil

Du må ikke bruke Grastofil 24 timer før og i de påfølgende 24 timene etter kjemoterapi.

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

Grastofil er ikke testet hos gravide eller ammende kvinner. Det er viktig å fortelle legen dersom du

- er gravid eller ammer
- tror at du kan være gravid eller
- planlegger å bli gravid.

Informér legen dersom du blir gravid under behandling med Grastofil.

Dersom ikke legen gir beskjed om noe annet, må du slutte å amme hvis du bruker Grastofil.

Kjøring og bruk av maskiner

Grastofil kan ha en liten påvirkning på din evne til å kjøre bil og bruke maskiner. Dette legemidlet kan forårsake svimmelhet. Det anbefales å vente og se hvordan du føler deg etter å ha mottatt Grastofil før kjøring eller bruk av maskiner.

Grastofil inneholder sorbitol

Grastofil inneholder 50 mg sorbitol per ml.

Sorbitol er en kilde til fruktose. Hvis du (eller barnet ditt) har medfødt fruktoseintoleranse, en sjelden, arvelig sykdom, skal du (eller barnet ditt) ikke bruke dette legemidlet. Pasienter med medfødt fruktoseintoleranse kan ikke bryte ned fruktose og dette kan føre til alvorlige bivirkninger.

Før dette legemidlet gis til deg (eller barnet ditt) må du informere legen din, dersom du (eller barnet ditt) har medfødt fruktoseintoleranse eller hvis barnet ditt ikke lenger kan innta søt mat eller drikke fordi de føler seg dårlige, kaster opp eller opplever ubehag slik som oppblåst mage, magekramper og diaré.

Grastofil inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

Grastofil ferdigfylt sprøyte inneholder tørr naturgummi

Nåledekselet på den forhåndsfylte sprøyten inneholder tørr naturgummi (et lateksderivat) som kan gi en allergisk reaksjon.

3. Hvordan du bruker Grastofil

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege, sykepleier eller apotek hvis du er usikker.

Den vanlige dosen av Grastofil avhenger av din sykdom og vekt. Legen vil fortelle deg hvor mye Grastofil du skal ta.

Dose

Grastofil og nøytropeni (lavt antall av en type hvite blodceller) i forbindelse med kjemoterapi

Den vanlige dosen er 0,5 millioner enheter (5 mikrogram) per kg kroppsvekt hver dag. For eksempel, hvis du veier 60 kg vil din daglige dose være 30 millioner enheter (300 mikrogram). Behandlingen din med Grastofil vil vanligvis vare i omkring 14 dager. Ved noen sykdomstyper kan det imidlertid være nødvendig med lengre behandling som kan vare opptil én måned.

Grastofil og benmargstransplantasjon

Vanlig startdose er 1 millioner enheter (10 mikrogram) per kg kroppsvekt per dag, gitt som infusjon. Hvis du for eksempel veier 60 kg, vil din daglige dose være 60 millioner enheter (600 mikrogram). Du vil normalt få din første dose av Grastofil minst 24 timer etter at kjemoterapi og minst 24 timer etter mottak av benmargstransplantasjon. Legen din vil så ta blodprøver av deg for å kontrollere hvor godt behandlingen virker, og hvor lenge den bør vare.

Grastofil og alvorlig kronisk nøytropeni (lavt antall av en type hvite blodceller)

Vanlig startdose er mellom 0,5 millioner enheter (5 mikrogram) og 1,2 millioner enheter (12 mikrogram) per kg kroppsvekt per dag i en enkelt eller oppdelt dose. Legen din vil så ta blodprøver av deg for å kontrollere hvor godt behandlingen med Grastofil virker og for å finne frem til den dosen som er best for deg. Det kreves langtidsbehandling med Grastofil mot nøytropeni.

Grastofil og nøytropeni (lavt antall av en type hvite blodceller) hos pasienter med HIV-infeksjon

Vanlig startdose er mellom 0,1 millioner enheter (1 mikrogram) og 0,4 millioner enheter (4 mikrogram) per kg kroppsvekt per dag. Legen din vil med jevne mellomrom ta blodprøver av deg for å kontrollere hvor godt behandlingen virker. Så snart antallet hvite blodceller har vendt tilbake til det normale, kan det være mulig å redusere dosefrekvensen til mindre enn én gang per dag. Langvarig behandling med Grastofil kan være nødvendig for å opprettholde et normalt antall hvite blodceller i blodet.

Grastofil og stamcellemobilisering i perifert blod (stamceller hentes ut fra blodet for å brukes i benmargstransplantasjon)

Hvis du donerer stamceller til deg selv, er den vanlige dosen fra 0,5 millioner enheter (5 mikrogram) til 1 million enheter (10 mikrogram) per kg kroppsvekt per dag. Grastofilbehandling vil vare i inntil 2 uker. Legen din vil overvåke blodet ditt for å avgjøre når det er mest egnet å hente ut stamceller. Dersom du er stamcelledonor for en annen person, er den vanlige dosen 1 million enheter (10 mikrogram) per kg kroppsvekt per dag. Grastofilbehandlingen vil vare i 4 til 5 dager. Legen din vil ta regelmessige blodprøver for å avgjøre når det er mest egnet å hente ut stamceller.

Hvordan Grastofil gis

Grastofil gis vanligvis som en daglig injeksjon i vevet rett under huden (kalles subkutan injeksjon). Det kan også gis som en daglig, sakte injeksjon i en blodåre (kalles intravenøs infusjon).

Dersom du får dette legemidlet som subkutan injeksjon, kan legen din foreslå at du skal lære hvordan du injiserer på egenhånd. Legen din eller en sykepleier vil vise deg hvordan du gjør dette (se slutten av dette pakningsvedlegget for informasjon om hvordan du injiserer Grastofil selv). Du må ikke prøve å sette injeksjonen selv, dersom du ikke har fått opplæring i det. Noe av informasjonen du trenger, finner du på slutten av dette pakningsvedlegget, men for at du skal få skikkelig behandling for sykdommen din, krever det god oppfølging og kontinuerlig samarbeid med legen din.

Hvor lenge må jeg ta Grastofil?

Du vil måtte ta Grastofil til antallet hvite blodceller er normalt. Regelmessige blodprøver vil bli tatt for å overvåke antallet hvite blodceller i kroppen din. Legen din vil fortelle deg hvor lenge du må ta Grastofil.

Bruk av Grastofil hos barn og ungdom

Grastofil blir brukt til å behandle barn som får kjemoterapi, eller som har svært lavt antall hvite blodlegemer (nøytropeni). Doseringen for barn og ungdom som får kjemoterapi er den samme som for voksne.

Instruksjoner for injeksjon av Grastofil

Dette avsnittet inneholder opplysninger om hvordan du injiserer Grastofil på deg selv.

Viktig: Ikke prøv å injisere på egenhånd med mindre du har fått spesiell opplæring i dette av din lege eller sykepleier.

Grastofil injiseres i vevet under huden. Dette kalles subkutan injeksjon.

Utstyr du vil trenge

For å gi deg selv en subkutan injeksjon trenger du:

- en ny ferdigfylt sprøyte med Grastofil
- spritserviett eller lignende

Hva bør jeg gjøre før jeg injiserer Grastofil en subkutan på egenhånd?

1. Ta sprøyten ut av kjøleskapet. La sprøyten oppnå romtemperatur (15 °C til 25 °C) ved å la den ferdigfylte sprøyten stå i 30 minutter, eller hold den ferdigfylte sprøyten forsiktig i hånden i noen få minutter. Dette vil gjøre injeksjonen mer behagelig. Varm ikke opp Grastofil på noen annen måte (du må for eksempel aldri varme det opp i mikrobølgeovn eller varmt vann).
2. Ikke ryst ikke den ferdigfylte sprøyten.
3. Fjern ikke plastbeskyttelsen fra nålen med mindre du er klar til å sette sprøyten.
4. Vask hendene dine grundig.
5. Finn et komfortabelt, godt belyst og rent sted og plasser alt nødvendig utstyr innen rekkevidde.

Hvordan forbereder jeg Grastofil-injeksjonen?

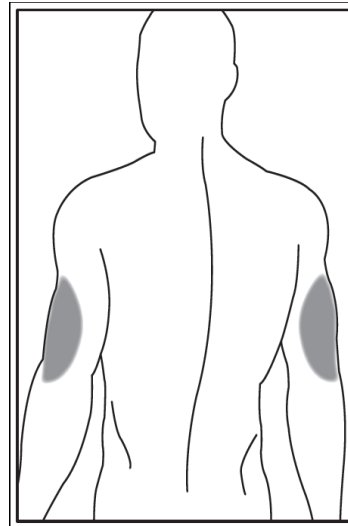
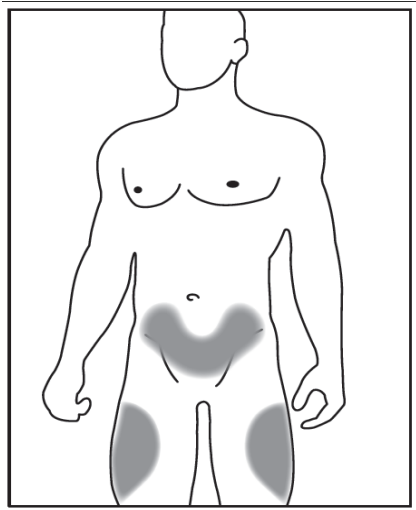
Før du injiserer Grastofil, må du gjøre dette:

1. Fjern plastbeskyttelsen forsiktig fra nålen uten å vri den for å unngå å bøye den.
2. Du må ikke berøre nålen eller skyve stemplet.
3. Det kan hende du legger merke til en liten luftboble i den ferdigfylte sprøyten. Du trenger ikke å fjerne luftboblen før injeksjon. Det er ikke farlig å injisere av oppløsningen med luftboblen .
4. Sprøyten med Grastofil har en målestokk på sprøytesylindere. Hold sprøyten med nålen vendt opp. Skyv stempelet langsomt opp til det tallet (gitt i ml) som stemmer overens med Grastofil-dosen som legen din har foreskrevet.
5. Du kan nå bruke den ferdigfylte sprøyten.

Hvor skal jeg sette sprøyten?

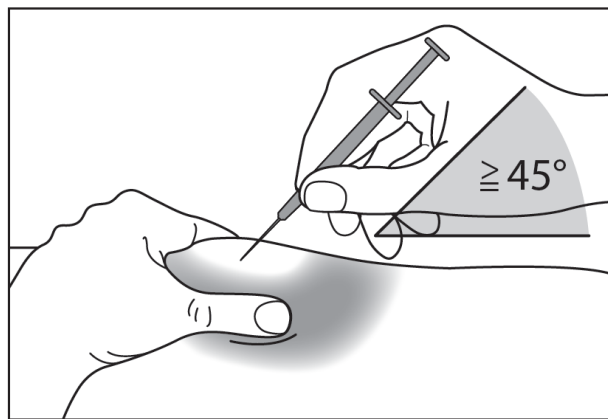
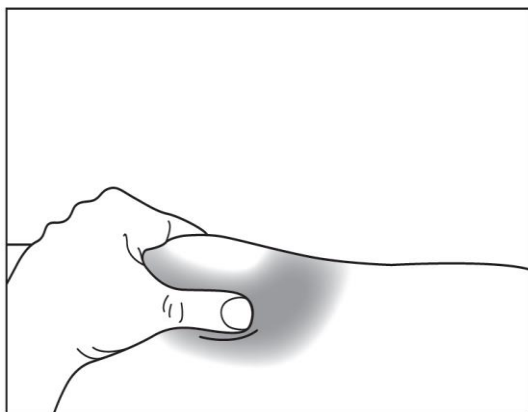
De beste stedene å sette sprøyten er øverst på låret og på magen. Dersom noen andre setter sprøyten på deg, kan de også bruke baksiden av armene.

Du kan bytte injeksjonssted hvis du merker at området blir rødt eller ømt.



Hvordan setter jeg sprøyten?

1. Desinfiser huden din ved hjelp av en spritkompress, og klyp huden forsiktig (uten å klemme den) mellom tommel og pekefinger.
2. Før nålen helt inn under huden slik som sykepleieren eller legen har vist deg.
3. Trekk lett i stemplet for å kontrollere at du ikke har stukket hull på en blodåre. Dersom du ser blod i sprøyten, må du ta ut nålen og føre den inn på et annet sted.
4. Trykk stempelet ned med et langsomt, konstant trykk mens du hele tiden holder huden fastklypt til sprøyten er tom.
5. Trekk ut nålen, og slipp huden. Ikke sett plastbeskyttelsen tilbake på brukte sprøyter, siden du ved et uhell kan stikke deg selv.
6. Hvis du ser litt blod, kan du forsiktig tørke det vekk med bomull eller papir. Ikke gni på injeksjonsstedet. Du kan dekke over injeksjonsstedet med et plaster om nødvendig.
7. Hver sprøyte skal kun brukes til én injeksjon. Bruk ikke Grastofil som kan være igjen i sprøyten.



Husk: dersom du har problemer, må du be din lege eller sykepleier om hjelp og råd.

Dersom du tar for mye av Grastofil

Dersom du tror du har tatt for mye Grastofil, må du ta kontakt med legen din eller apoteket øyeblikkelig.

Dersom du har glemt å ta Grastofil

Dersom du har glemt en injeksjon, må du kontakte legen din så snart som mulig.

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt injeksjon. Ta kontakt med legen din for å diskutere når du bør injiserer neste dose.

Spør legen eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan Grastofil forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Ta umiddelbart kontakt med legen under behandling dersom:

- du opplever en allergisk reaksjon, inkludert svakhet, blodtrykksfall, pustevansker, hevelse i ansiktet (anafylakse), hudutslett, kløende utslett (urtikari), hevelse i ansiktet, på lepper, munn, tunge eller hals (angiødem) og kortpustethet (dyspné).
- du får hoste, feber og pustevansker (dyspné), fordi dette kan være et tegn på akutt lungesviktsyndrom (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS).
- du får nyreskade (glomerulonefritt). Nyreskade er observert hos pasienter som har fått Grastofil. Ta kontakt med lege umiddelbart dersom du opplever opphovning i ansikt eller ankler, blod i urinen eller brunfarget urin, eller du merker at du har mindre urinmengde enn vanlig.
- du opplever noen av følgende bivirkninger, eller en kombinasjon av følgende bivirkninger:
 - hevelse eller hevelser, som kan være forbundet med sjeldnere vannlating, pustevansker, oppsvulmet mage, og generell tretthetsfølelse. Disse symptomene utvikler normalt svært raskt.Disse kan være symptomer på en tilstand, kalt kapillærlekkasjesyndrom, som fører til at blodet lekker fra de små blodårene i kroppen, og krever øyeblikkelig legehjelp.
- du har en kombinasjon av noen av følgende symptomene:
 - feber eller frysninger, eller en følelse av å være veldig kald, rask hjerterytme, forvirring eller desorientering kortpustethet, ekstreme smerter eller ubehag og klam eller ekstremt svett hud.Dette kan være symptomer på en tilstand kalt «sepsis» (også kalt «blodforgiftning»), en alvorlig infeksjon med betennelsesreaksjon i hele kroppen. Denne lidelsen kan være livstruende og kreve akutt medisinsk behandling.
- du får smerter i øvre, venstre side av magen, smerter under ribbeinen på venstre side av brystkassen eller smerter i spissen av skulderen, ettersom det kan bety at det er et problem med milten din (forstørret milt (splenomegali) eller sprukket milt).
- du blir behandlet for alvorlig kronisk nøytropeni og du har blod i urinen (hematuri). Det kan hende at legen vil teste urinen din regelmessig dersom du opplever denne bivirkningen, eller hvis det blir funnet protein i urinen din (proteinuri).

En vanlig bivirkning av Grastofil-bruk er smerter i muskler og ben som kan lindres ved å ta vanlig smertelindrende medisiner (analgetika). Hos pasienter som gjennomgår en stamcelle- eller benmargstransplantasjon, kan det oppstå Graft versus Host-sykdom (GvHD). Dette er en reaksjon fra donorcellene mot pasienten som mottar transplantasjonen. Symptomer kan være utslett på håndflatene eller under føttene og sår i munnen, tarmen, lever, hud eller øynene, lungene, vagina og ledd.

Hos normale stamcelledonorer er det mulig man ser en økning i antallet hvite blodceller (leukocytose) og en reduksjon i blodplater kan ses, noe som reduserer blodets evne til å koagulere (trombocytopeni). Dette vil bli overvåket av legen.

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- reduksjon av antall blodplater, som reduserer blodets evne til å koagulere (trombocytopeni)
- lavt antall røde blodceller (anemi)
- hodepine
- diaré

- oppkast
- kvalme
- uvanlig hårtap eller fortynning (alopesi)
- tretthet (fatigue)
- ømhet og hevelse i fordøyelseskanalen som går fra munnen til anus (betennelse i slimhinnene)
- feber (pyreksi)

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- betennelse i lungene (bronkitt)
- øvre luftveisinfeksjon
- urinveisinfeksjon
- nedsatt appetitt
- søvnproblemer (insomnia)
- svimmelhet
- nedsatt følsomhet, spesielt i huden (hypoestesi)
- prikking eller nummenhet i hender eller føtter (parestesi)
- lavt blodtrykk (hypotensjon)
- høyt blodtrykk (hypertensjon)
- hoste
- opphosting av blod (hemoptyse)
- smerter i munnen og svelget (orofaryngeal smerte)
- neseblødning (epistaksis)
- forstoppelse
- munnsmerter
- forstørret lever (hepatomegali)
- utslett
- rødhet i huden (erytem)
- muskelspasmer
- smerter ved vannlating (dysuri)
- brystmerter
- smerter
- generell svakhet (asteni)
- generell følelse av ubehag (malaise)
- hevelse i hender og føtter (perifert ødem)
- økt mengde av visse enzymer i blodet
- endringer i blodkjemien
- reaksjon på blodoverføring (transfusjonsreaksjon)

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- Økt antall i hvite blodceller (leukocytose)
- allergisk reaksjon (overfølsomhet)
- avvisning av transplantert benmarg (Graft versus Host-sykdom)
- høye urinsyrenivåer i blodet, som kan forårsake urinsyregikt (hyperurikemi) (økt urinsyrenivå i blodet)
- leverskade på grunn av blokkering av de små venene i leveren (veno-okklusiv sykdom)
- lungene fungerer ikke som de skal, hvilket fører til kortpustethet (lungesvikt)
- hevelse og/eller væske i lungene (lungeødem)
- betennelse i lungene (interstitiell lungesykdom)
- unormale røntgenbilder av lungene (lungeinfiltrasjon)
- blødning fra lungene (pulmonær blødning)
- manglende oksygenopptak i lungene (hypoksi)
- vablete hudutslett (makulopapulært utslett)
- sykdom som forårsaker tap av benteitet, gjør dem svakere, mer porøse og øker sannsynligheten for brudd (osteoporose)

- reaksjon på injeksjonsstedet

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):

- alvorlig smerte i knokler, bryst, tarmer eller ledd (sigdcelleanemi med krise)
- plutselig livstruende allergisk reaksjon (anafylaktisk reaksjon)
- smerter og hevelse i ledd, som ligner på urinsyregikt (pseudogikt)
- en endring i hvordan kroppen regulerer væske i kroppen, kan medføre hovenhet
- betennelse i hudens blodkar (kutan vaskulitt)
- plommefargede, hovne, smertefulle sår på lemmene og noen ganger i ansikt og nakke, ledsaget av feber (Sweets sykdom)
- forverring av leddgikt (reumatoid artritt)
- uvanlige endringer i urinen
- nedsatt bentetthet
- Betennelse i hovedpulsåren (den store pulsåren som transporterer blod fra hjerte til kroppen), se avsnitt 2.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Grastofil

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på den ferdigfylte sprøyten etikett og eske etter utløpsdato. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2°C-8 °C). Skal ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Grastofil kan tas ut av kjøleskapet og ligge i romtemperatur i en enkelt periode på opptil 15 dager (ikke ved over 25 °C) som ender i den merkede utløpsdato. Etter at Grastofil har vært i romtemperatur bør den ikke legges i kjøleskap igjen. Alle Grastofil sprøyter som har vært utenfor kjøleskap i mer enn 15 dager, skal ikke brukes og bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager misfargning, uklarerhet eller har partikler.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Grastofil

- Virkestoff er filgrastim. Hver ml med oppløsning inneholder 60 millioner enheter (ME) (tilsvarende 600 mikrogram [mikrog] med filgrastim). Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 48 ME (480 mikrog) filgrastim i 0,5 ml oppløsning.
- Andre innholdsstoffer er konsentrert eddiksyre, natriumhydroksid, sorbitol (E420), polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæsker. Se avsnitt 2 «Hva du må vite før du bruker Grastofil».

Hvordan Grastofil ser ut og innholdet i pakningen

Grastofil er en klar, fargeløs injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning. Det leveres i en ferdigfylt sprøyte merket med 1/40 trykte markeringer fra 0,1 ml til 1 ml på sprøytesylindere, med en injeksjonskanyle. Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 0,5 ml oppløsning.

Grastofil er tilgjengelig i pakninger som inneholder 1 og 5 ferdigfylte sprøyter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

STADA Arzneimittel AG
Тел.: +49/6101.603.0

Česká republika

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

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45/44.85.99.99

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel. +49/6101.603.0

Eesti

STADA Arzneimittel AG
Tel: +49/6101.603.0

Ελλάδα

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

Lietuva

STADA Arzneimittel AG
Tel +49/6101.603.0

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

STADA Arzneimittel AG
Tel.: +49/6101.603.0

Malta

PharmaMt Ltd.
Telephone +356/21337008

Nederland

Centrafarm BV
Tel: +31/7650.81.000

Norge

STADA Arzneimittel AG
Tlf: +49/6101.603.0

Österreich

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

Tηλ:+30/2106776550

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

CLONMEL Healthcare Ltd.
Tel:+ 353/52.61.77.777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími:+49/6101.603.0

Italia

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

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ:+49/6101.603.0

Latvija

STADA Arzneimittel AG
Tel:+49/6101.603.0

Polska

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

Portugal

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

România

STADA Arzneimittel AG
Tel:+49/6101.603.0

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi

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

Sverige

STADA Nordic ApS
Tel:+45/44.85.99.99

United Kingdom

Thornton & Ross Ltd.
Tel:+44/1484-842.217

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert: MM/ÅÅÅÅ

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

For forbedret sporbarhet av biologiske legemidler, skal det administrerte legemidlets navn og batchnummer tydelig journalføres.

Hvis det er nødvendig, kan Grastofil fortynnes i 5 % glukoseløsning. Fortynning til en endelig konsentrasjon på mindre enn 0,2 ME (2 mikrog) per ml anbefales ikke på noe tidspunkt.

Oppløsningen skal kontrolleres visuelt før bruk. Bare klar oppløsning uten partikler, skal brukes.

For pasienter som behandles med filgrastim som er fortynnet til konsentrasjoner under 1,5 ME (15 mikrog) per ml, bør det tilsettes humant serumalbumin (HSA) til en endelig konsentrasjon på 2 mg/ml. Eksempel: I et endelig injeksjonsvolum på 20 ml bør totaldoser med filgrastim på under 30 ME (300 mikrog) gis med 0,2 ml av 200 mg/ml (20 %) tilsatt humant serumalbumin

Når det fortynnes i 5 % glukoseopløsning, er Grastofil kompatibelt med glass og flere forskjellige plaststoffer, herunder PVC, polyolefin (en kopolymer til polypropylen og polyetylen) og polypropylen.