

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

1. HEITI LYFS

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

2. INNIHALDSLÝSING

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

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

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

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver ml af lausn inniheldur 50 mg af sorbitóli.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf eða innrennslislyf, lausn.

Tær, litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

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

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

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

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

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Sérstök skilyrði

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

Viðurkennd frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Meðfædd daufkyrningafæð

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

Sjálfvakin- eða lotubundin daufkyrningafæð

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

Breyting á skammti

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

HIV sýktir sjúklingar

Til meðferðar á daufkyrningafæð

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

yfir 90 % sjúklinga svarað þessum skömmtum og miðgildi þess þar til fjöldi daufkyrninga var orðinn eðlilegur var 2 dagar.

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

Til að viðhalda eðlilegu magni daufkyrninga

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

Hópar með sérþarfir

Aldraðir sjúklingar

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

Sjúklingar með nýrna- eða lifrarvandamál

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

Notkun hjá börnum með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð og krabbamein

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

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

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

4.3 Frábendingar

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

4.4 Sérstök varnarorð og varúðarreglur við notkun

Sérstakar viðvaranir

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

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

Sérstakar varúðarráðstafanir fyrir sjúklinga með brátt kyrningahvítblæði

Illkynja frumvöxtur

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

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

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

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

Aðrar sérstakar varúðarráðstafanir

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

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

Greint hefur verið frá háræðalekaheilkenni eftir gjöf kyrningavaxtarþátta sem einkennist af lágþrýstingi, blóðalbúmínlækkun, bjúg og blóðstyrkt (hemoconcentration). Fylgjast skal náið með sjúklingum sem fá einkenni háræðalekaheilkennis og veita þeim hefðbundna einkennameðferð sem gæti falið í sér gjörgæslumeðferð (sjá kafla 4.8).

Sérstakar varúðarráðstafanir fyrir krabbameinssjúklinga

Hvítfrumnaþjölgun (leukocytosis)

Hjá minna en 5 % sjúklinga sem fá filgrastim í stærri skömmtum en 0,3 milljón a.e./kg á dag (3 µg/kg á dag) hefur magn hvítfrumna mælt 100 x 10⁹/l eða meira. Ekkert bendir til að þetta stig hvítfrumufjölgunar hafi nein bein óæskileg áhrif. Sökum þeirrar mögulegu hættu sem stafar af hvítfrumufjölgun á háum stigum skal mæla hvítfrumumagn reglulega á meðan á meðferð með filgrastim stendur. Ef hvítfrumumagn mælist hærra en 50 x 10⁹/l eftir áætlaðan lágpunkt skal hætta filgrastim- meðferð tafarlaust. Þegar verið er að gefa filgrastim til losunar PBPC- frumna skal hinsvegar hætta meðferð eða minnka skammta ef hvítfrumumagn verður hærra en 70 x 10⁹/l.

Hættur sem fylgja auknum skömmtum af krabbameinslyfjameðferð

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

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

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

Aðrar sérstakar varúðarráðstafanir

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

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

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

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

Losun

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

Fyrri meðferð með frumudrepandi krabbameinslyfjum

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

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

Mat á árangri losunar blóðmyndandi frumna

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

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

Þau lágmarksafköst sem mælt er með, 2.0×10^6 CD34⁺ frumur/kg, eru byggð á útgefinni reynslu af viðunandi enduruppbyggingu blóðs. Afköst umfram þessi lágmarksafköst virðast hafa fylgni með skjótari bata og þau sem eru undir þeim við hægari bata.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sérstakar varúðarráðstafanir fyrir sjúklinga með SCN

Blóðfrumumagn

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

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

Þróun hvítbæðis eða mergmisþroskaheilkennis

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

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

Aðrar sérstakar varúðarráðstafanir

Ekki er hægt að útiloka veirusýkingar sem orsök tímabundinnar daufkyrningafæðar.

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

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

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

Sérstakar varúðarráðstafanir fyrir HIV sýkta sjúklinga

Blóðfrumumagn

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

Hættur sem fylgja hækkuðum/stækkuðum skömmtum af beinmergsfrumubælandi lyfjum

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

Beinmergsfrumubæling af völdum sýkinga og illkynja sjúkdóma

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

Séstakar varúðarráðstafanir fyrir sjúklinga með sigðfrumusjúkdóm (sickle cell disease)

Neyðartilvik tengd sigðfrumum, í sumum tilfellum banvæn, hafa komið upp eftir filgrastim- notkun hjá sjúklingum með sigðfrumusjúkdóm. Læknar ættu að sýna aðgát þegar filgrastim- meðferð er íhuguð fyrir sjúklinga með sigðfrumusjúkdóm og ekki taka ákvörðun fyrr en mögulegur ávinningur og áhætta af slíkri meðferð hafa verið vandlega metin.

Hjálparefni

Biograstim inniheldur sorbitol. Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

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

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

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

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

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

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar haldbærar upplýsingar liggja fyrir um notkun filgrastims á meðgöngu. Til eru gögn sem sýna fram á að filgrastim getur borist gegnum legköku. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Áhættan hjá mönnum er óþekkt. Filgrastim skal ekki nota á meðgöngu nema þess gerist brýn nauðsyn.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort filgrastim skilst út í brjóstamjólk. Losun filgrastims í brjóstamjólk hefur ekki verið rannsökuð í dýrum. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort halda eigi áfram/hætta eigi brjóstagjöf eða halda áfram/hætta meðferð með filgrastim.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

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

Í sjaldgæfum tilvikum ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) hefur verið greint frá háráðalekaheilkenni, sem getur verið lífshættulegt ef það er ekki meðhöndlað strax, hjá krabbameinssjúklingum í krabbameinslyfjameðferð og heilbrögðum gjöfum sem gangast undir losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið, eftir gjöf á kyrningavaxtaþætti, sjá kafla 4.4 og undirkaflann „Lýsing á völdum aukaverkunum“ í kafla 4.8.

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

Mat á aukaverkunum byggir á eftirfarandi tíðniupplýsingum:

Mjög algengar: $\geq 1/10$

Algengar: $\geq 1/100$ til $< 1/10$

Sjaldgæfar: $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$

Mjög sjaldgæfar: $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$

Koma örsjaldan fyrir: $< 1/10.000$

Tíðni ekki þekkt: Ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum.

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Í krabbameinssjúklingum

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

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

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

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

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

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

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

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

Versnun liðagigtar hefur komið fram í einstaka tilfellum.

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

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

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

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

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir
<i>Efnaskipti og næring</i>	Mjög algengar:	Aukið magn alkaline fosfatasa, aukið magn LDH , aukið magn þvagsýru.
<i>Taugakerfi</i>	Algengar:	Höfuðverkur
<i>Æðar</i>	Sjaldgæfar:	Æðakerfisröskun (vascular disorder)
	Sjaldgæfar:	Háræðalekaheilkenni*
<i>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</i>	Algengar:	Hósti, eymsli í hálsi
	Koma örsjaldan fyrir:	Íferðarefni í lungum (pulmonary infiltrates)
<i>Meltingarfæri</i>	Koma örsjaldan fyrir:	Ógleði/Uppköst
	Algengar:	Hægðatregða, lystarstol, niðurgangur, slímbólga (mucositis)
<i>Lifur og gall</i>	Mjög algengar:	Aukið magn GGT
<i>Húð og undirhúð</i>	Algengar:	Hárlos, útbrot
	Koma örsjaldan fyrir:	Sweet's-heilkenni, æðabólga í húð (cutaneous vasculitis)
<i>Stoðkerfi og stoðvefur</i>	Mjög algengar:	Brjóstverkur, vöðva- og beinverkur
	Koma örsjaldan fyrir:	Versnun á liðagigt
<i>Nýru og þvagfæri</i>	Koma örsjaldan fyrir:	Afbrigðilegt þvag
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>	Algengar:	Þreyta, almennt máttleysi
	Sjaldgæfar:	Almennur sársauki
	Koma örsjaldan fyrir:	Ofnæmisviðbrögð
*Sjá undirkaflann „Lýsing á völdum aukaverkunarum“ í kafla 4.8.		

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

Algengustu aukaverkanir sem fram komu voru daufur eða miðlungsmikill vöðva- og beinverkur. Hvítfrumnafjölgun (leukocytosis) (Hvítfrumur fleiri en $50 \times 10^9/l$) kom fram hjá 41 % frumugjafa og

tímabundin blóðsflagnafæð (thrombocytopenia)(blóðflögur færri en $100 \times 10^9/l$) eftir filgrastim- gjöf og hvítfrumusöfnun (leukapheresis) hjá 35 % frumugjafa.

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

Versnun liðagigtareinkenna hefur aðeins komið fram í mjög sjaldgæfum tilfellum.

Einkenni sem benda til alvarlegra ofnæmisviðbragða eru mjög sjaldgæf.

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

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

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

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir
Blóð og eitlar	Mjög algengar:	Hvítfrumnafjölgun (leukocytosis), blóðflagnafæð (thrombocytopenia)
	Sjaldgæfar:	Miltisröskun (spleen disorder)
Efnaskipti og næring	Algengar:	Aukið magn alkaline fosfatasa, aukið magn LDH
	Sjaldgæfar:	Aukið SGOT, þvagsýra í blóði (hyperuricaemia)
Taugakerfi	Mjög algengar:	Höfuðverkur
Æðar	Sjaldgæfar:	Háræðalekaheilkenni*
Stoðkerfi og stoðvefur	Mjög algengar:	Vöðva- og beinverkir
	Sjaldgæfar:	Versnun á liðagigt
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Sjaldgæfar:	Alvarleg ofnæmisviðbrögð
*Sjá undirkaflann „Lýsing á völdum aukaverkunum“ í kafla 4.8.		

Í sjúklingum með SCN

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

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

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

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

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

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

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir
Blóð og eitlar	Mjög algengar:	Blóðleysis, miltisstækkun (splenomegaly)
	Algengar:	Blóðflagnafæð (thrombocytopenia)
	Sjaldgæfar:	Miltisröskun (spleen disorder)
Efnaskipti- og næring	Mjög algengar:	Lækkaður blóðsykur, hækkaður alkanline fosfatasi, hækkað LDH, þvagsýra í blóði (hyperuricaemia)
Taugakerfi	Algengar:	Höfuðverkur
Öndunarferi og brjósthol og miðmæti	Mjög algengar:	Blóðnasir
Meltingarferi	Algengar:	Niðurgangur
Lifur og gall	Algengar:	Lifrarstækkun (hepatomegaly)
Húð og undirhúð	Algengar:	Hárlos, æðbólga í húð (cutaneous vasculitis), sársauki á stungustað, útbrot
Stoðkerfi og stoðvefur	Mjög algengar:	Vöðva- og beinverkir
	Algengar:	Beinþynning
Nýru og þvagsferi	Sjaldgæfar:	Blóðmiga (haematuria), próteinmiga (proteinuria)

Hjá HIV-smituðum sjúklingum

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

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

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir
Blóð og eitlar	Algengar:	Miltisröskun (spleen disorder)
Stoðkerfi og stoðvefur	Mjög algengar:	Vöðva- og beinverkir

Lýsing á völdum aukaverkunar

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá tilvikum háræðalekaheilkennis í kjölfar notkunar kynningavaxtaþátta. Þetta hefur einkum komið fram hjá sjúklingum sem eru með langt gengna illkynja sjúkdóma, sýklasótt, fá mörg krabbameinslyf eða gangast undir blóðfrumuskiljun (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

4.9 Ofskömmun

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmun.

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisörvandi lyf (immunostimulants), þættir til örvunar, ATC-flokkur: L03AA02

Biograstim er samheitalíftæknilyf. Ítarlegar upplýsingar eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

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

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

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

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

Í einni evrópskri aftursýnni rannsókn, þar sem mat var lagt á notkun G-CSF eftir ósamgena beinmergsígræðslu í sjúklingum með brátt hvítblæði, bentu niðurstöður til aukinnar hættu á hýsilssótt,

meðferðartengdum dauða og dauða þegar G–CSF var gefinn. Í annarri alþjóðlegri aftursýnni rannsókn á sjúklingum með brátt eða langvarandi kyrningahvítblæði var ekki sýnt fram á nein áhrif á hættu á hýsilssótt, meðferðartengdum dauða og dauða. Í heildargreiningu (meta-analysis) á rannsóknum á ósamgena ígræðslum, þ.m.t. niðurstöður úr 9 framskyggnum slembiröðuðum rannsóknum, 8 aftursýnum rannsóknum og 1 tilfella- og viðmiðarannsókn, var ekki sýnt fram á áhrif á hættu á bráðri hýsilssótt, langvinnri hýsilssótt eða snemmkomnum meðferðartengdum dauða.

Hlutfallsleg áhætta (95 % CI) fyrir hýsilssótt og meðferðartengdan dauða í kjölfar meðferðar með hvítkornavaxtarþætti eftir beinmergsígræðslu					
Útgáfa	Rannsóknar-tímabil	N	Bráð gráðu II-IV hýsilssótt	Langvinn hýsilssótt	Meðferðar-tengdur dauði
Heildargreining (2003)	1986-2001 ^a	1.198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Evrópsk aftursýn rannsókn (2004)	1992-2002 ^b	1.789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Alþjóðleg aftursýn rannsókn (2006)	1995-2000 ^b	2.110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)
^a Greiningin inniheldur rannsóknir varðandi beinmergsígræðslur á þessu tímabili; í sumum rannsóknum voru notaðir GM-CSF (hvítkorna-átfrumu-vaxtarþættir, granulocyte-macrophage-colony stimulating factor)					
^b Rannsóknin inniheldur sjúklinga sem fengu beinmergsígræðslu á þessu tímabili					

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

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

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

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

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

5.2 Lyfjahvörf

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

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

voru gefnir undir húð hélst hlutfall lyfsins í blóðvökva yfir 10 ng/ml í 8 til 16 tíma. Magn dreifingar í blóði er um 150 ml/kg.

Hjá krabbameinssjúklingum voru lyfhrif Biograstim og samanburðarlyfsins sambærileg eftir bæði eina og endurteknar lyfjagjafir undir húð.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum á erfðaeefni og staðbundnu þoli.

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

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Acetic acid, glacial
Natríumhýdroxíð
Sorbitol (E420)
Pólýsorbit 80
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Biograstim skal ekki þynna með natríumklóríð- lausn.

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

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

6.3 Geymsluþol

30 mánuðir.

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

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymist í kæli (2°C – 8°C).

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Áfyllt sprauta af gerð I með varanlega áfastri ryðfrírri nál með eða án öryggisbúnaðar til að koma í veg fyrir meiðsli af völdum stungu og að nálin sé notuð aftur.

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

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

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

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

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

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

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

Þegar Biograstim er þynnt í 50 mg/ml (5 %) glúkósalausn fyrir dreypilyf er það samrýmanlegt með gleri og ýmsum plastefnum, meðal annars PVC, pólýólefín (sam-fjölíða pólýprópýlen og pólýpýlen) og pólýprópýlen.

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

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

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/450/001
EU/1/08/450/002
EU/1/08/450/003
EU/1/08/450/004
EU/1/08/450/009

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. september 2008.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 25. júlí 2013.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

1. HEITI LYFS

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

2. INNIHALDSLÝSING

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

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

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

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver ml af lausn inniheldur 50 mg af sorbitóli.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf eða innrennslislyf, lausn.

Tær, litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

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

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

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

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

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Sérstök skilyrði

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

Viðurkennd frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Meðfædd daufkyrningafæð

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

Sjálfvakin- eða lotubundin daufkyrningafæð

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

Breyting á skammti

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

HIV sýktir sjúklingar

Til meðferðar á daufkyrningafæð

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

yfir 90 % sjúklinga svarað þessum skömmtum og miðgildi þess þar til fjöldi daufkyrninga var orðinn eðlilegur var 2 dagar.

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

Til að viðhalda eðlilegu magni daufkyrninga

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

Hópar með sérþarfir

Aldraðir sjúklingar

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

Sjúklingar með nýrna- eða lifrarvandamál

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

Notkun hjá börnum með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð og krabbamein

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

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

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

4.3 Frábendingar

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

4.4 Sérstök varnarorð og varúðarreglur við notkun

Sérstakar viðvaranir

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

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

Sérstakar varúðarráðstafanir fyrir sjúklinga með brátt kyrningahvítblæði

Illkynja frumvöxtur

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

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

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

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

Aðrar sérstakar varúðarráðstafanir

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

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

Greint hefur verið frá háræðalekaheilkenni eftir gjöf kyrningavaxtarþáttar sem einkennist af lágþrýstingi, blóðalbúmínlækkun, bjúg og blóðstyrkt (hemoconcentration). Fylgjast skal náið með sjúklingum sem fá einkenni háræðalekaheilkennis og veita þeim hefðbundna einkennameðferð sem gæti falið í sér gjörgæslumeðferð (sjá kafla 4.8).

Sérstakar varúðarráðstafanir fyrir krabbameinssjúklinga

Hvítfrumnaþjölgun (leukocytosis)

Hjá minna en 5 % sjúklinga sem fá filgrastim í stærri skömmtum en 0,3 milljón a.e./kg á dag (3 µg/kg á dag) hefur magn hvítfrumna mælt 100 x 10⁹/l eða meira. Ekkert bendir til að þetta stig hvítfrumufjölgunar hafi nein bein óæskileg áhrif. Sökum þeirrar mögulegu hættu sem stafar af hvítfrumufjölgun á háum stigum skal mæla hvítfrumumagn reglulega á meðan á meðferð með filgrastim stendur. Ef hvítfrumumagn mælist hærra en 50 x 10⁹/l eftir áætlaðan lágpunkt skal hætta filgrastim- meðferð tafarlaust. Þegar verið er að gefa filgrastim til losunar PBPC- frumna skal hinsvegar hætta meðferð eða minnka skammta ef hvítfrumumagn verður hærra en 70 x 10⁹/l.

Hættur sem fylgja auknum skömmtum af krabbameinslyfjameðferð

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

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

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

Aðrar sérstakar varúðarráðstafanir

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

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

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

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

Losun

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

Fyrri meðferð með frumudrepandi krabbameinslyfjum

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

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

Mat á árangri losunar blóðmyndandi frumna

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

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

Þau lágmarksafköst sem mælt er með, 2.0×10^6 CD34⁺ frumur/kg, eru byggð á útgefinni reynslu af viðunandi enduruppbyggingu blóðs. Afköst umfram þessi lágmarksafköst virðast hafa fylgni með skjótari bata og þau sem eru undir þeim við hægari bata.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sérstakar varúðarráðstafanir fyrir sjúklinga með SCN

Blóðfrumumagn

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

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

Þróun hvítbæðis eða mergmisþroskaheilkennis

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

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

Aðrar sérstakar varúðarráðstafanir

Ekki er hægt að útiloka veirusýkingar sem orsök tímabundinnar daufkyrningafæðar.

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

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

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

Sérstakar varúðarráðstafanir fyrir HIV sýkta sjúklinga

Blóðfrumumagn

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

Hættur sem fylgja hækkuðum/stækkuðum skömmtum af beinmergsfrumubælandi lyfjum

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

Beinmergsfrumubæling af völdum sýkinga og illkynja sjúkdóma

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

Séstakar varúðarráðstafanir fyrir sjúklinga með sigðfrumusjúkdóm (sickle cell disease)

Neyðartilvik tengd sigðfrumum, í sumum tilfellum banvæn, hafa komið upp eftir filgrastim- notkun hjá sjúklingum með sigðfrumusjúkdóm. Læknar ættu að sýna aðgát þegar filgrastim- meðferð er íhuguð fyrir sjúklinga með sigðfrumusjúkdóm og ekki taka ákvörðun fyrr en mögulegur ávinningur og áhætta af slíkri meðferð hafa verið vandlega metin.

Hjálparefni

Biograstim inniheldur sorbitol. Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

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

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

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

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

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

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar haldbærar upplýsingar liggja fyrir um notkun filgrastims á meðgöngu. Til eru gögn sem sýna fram á að filgrastim getur borist gegnum legköku. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvefkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Áhættan hjá mönnum er óþekkt. Filgrastim skal ekki nota á meðgöngu nema þess gerist brýn nauðsyn.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort filgrastim skilst út í brjóstamjólk. Losun filgrastims í brjóstamjólk hefur ekki verið rannsökuð í dýrum. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort halda eigi áfram/hætta eigi brjóstagjöf eða halda áfram/hætta meðferð með filgrastim.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

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

Í sjaldgæfum tilvikum ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) hefur verið greint frá háræðalekaheilkenni, sem getur verið lífshættulegt ef það er ekki meðhöndlað strax, hjá krabbameinssjúklingum í krabbameinslyfjameðferð og heilbrögðum gjöfum sem gangast undir losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið, eftir gjöf á kyrningavaxtaþætti, sjá kafla 4.4 og undirkaflann „Lýsing á völdum aukaverkunum“ í kafla 4.8.

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

Mat á aukaverkunum byggir á eftirfarandi tíðniupplýsingum:

Mjög algengar: $\geq 1/10$

Algengar: $\geq 1/100$ til $< 1/10$

Sjaldgæfar: $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$

Mjög sjaldgæfar: $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$

Koma örsjaldan fyrir: $< 1/10.000$

Tíðni ekki þekkt: Ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum.

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Í krabbameinssjúklingum

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

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

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

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

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

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

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

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

Versnun liðagigtar hefur komið fram í einstaka tilfellum.

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

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

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

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

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir
Efnaskipti og næring	Mjög algengar:	Aukið magn alkaline fosfatasa, aukið magn LDH, aukið magn þvagsýru.
Taugakerfi	Algengar:	Höfuðverkur
Æðar	Sjaldgæfar:	Æðakerfissröskun (vascular disorder)
	Sjaldgæfar:	Háræðalekaheilkenni*
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Algengar:	Hósti, eymsli í hálsi
	Koma örsjaldan fyrir:	Íferðarefni í lungum (pulmonary infiltrates)
Meltingarfæri	Koma örsjaldan fyrir:	Ógleði/Uppköst
	Algengar:	Hægðatregða, lystarstol, niðurgangur, slímbólga (mucositis)
Lifur og gall	Mjög algengar:	Aukið magn GGT
Húð og undirhúð	Algengar:	Hárlos, útbrot
	Koma örsjaldan fyrir:	Sweet's-heilkenni, æðabólga í húð (cutaneous vasculitis)
Stoðkerfi og stoðvefur	Mjög algengar:	Brjóstverkur, vöðva- og beinverkur
	Koma örsjaldan fyrir:	Versnun á liðagigt
Nýru og þvaggfæri	Koma örsjaldan fyrir:	Afbrigðilegt þvag
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar:	Þreyta, almennt máttleysi
	Sjaldgæfar:	Almennur sársauki
	Koma örsjaldan fyrir:	Ofnæmisviðbrögð
*Sjá undirkaflann „Lýsing á völdum aukaverkunarum“ í kafla 4.8.		

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

Algengustu aukaverkanir sem fram komu voru daufur eða miðlungsmikill vöðva- og beinverkur. Hvítfrumnafjöldun (leukocytosis) (Hvítfrumur fleiri en $50 \times 10^9/l$) kom fram hjá 41 % frumugjafa og

tímabundin blóðsflagnafæð (thrombocytopenia)(blóðflögur færri en $100 \times 10^9/l$) eftir filgrastim- gjöf og hvítfrumusöfnun (leukapheresis) hjá 35 % frumugjafa.

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

Versnun liðagigtareinkenna hefur aðeins komið fram í mjög sjaldgæfum tilfellum.

Einkenni sem benda til alvarlegra ofnæmisviðbragða eru mjög sjaldgæf.

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

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

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

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir
Blóð og eitlar	Mjög algengar:	Hvítfrumnafjölgun (leukocytosis), blóðflagnafæð (thrombocytopenia)
	Sjaldgæfar:	Miltisröskun (spleen disorder)
Efnaskipti og næring	Algengar:	Aukið magn alkaline fosfatasa, aukið magn LDH
	Sjaldgæfar:	Aukið SGOT, þvagsýra í blóði (hyperuricaemia)
Taugakerfi	Mjög algengar:	Höfuðverkur
Æðar	Sjaldgæfar:	Háræðalekaheilkenni*
Stoðkerfi og stoðvefur	Mjög algengar:	Vöðva- og beinverkir
	Sjaldgæfar:	Versnun á liðagigt
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Sjaldgæfar:	Alvarleg ofnæmisviðbrögð
*Sjá undirkaflann „Lýsing á völdum aukaverkunum“ í kafla 4.8.		

Í sjúklingum með SCN

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

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

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

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

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

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

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir
Blóð og eitlar	Mjög algengar:	Blóðleysis, miltisstækkun (splenomegaly)
	Algengar:	Blóðflagnafæð (thrombocytopenia)
	Sjaldgæfar:	Miltisröskun (spleen disorder)
Efnaskipti og næring	Mjög algengar:	Lækkaður blóðsykur, hækkaður alkanline fosfatasi, hækkað LDH, þvagsýra í blóði (hyperuricaemia)
Taugakerfi	Algengar:	Höfuðverkur
Öndunarferi og brjósthol og miðmæti	Mjög algengar:	Blóðnasir
Meltingarferi	Algengar:	Niðurgangur
Lifur og gall	Algengar:	Lifrarstækkun (hepatomegaly)
Húð og undirhúð	Algengar:	Hárlos, æðbólga í húð (cutaneous vasculitis), sársauki á stungustað, útbrot
Stoðkerfi og stoðvefur	Mjög algengar:	Vöðva- og beinverkir
	Algengar:	Beinþynning
Nýru og þvagsferi	Sjaldgæfar:	Blóðmiga (haematuria), próteinmiga (proteinuria)

Hjá HIV-smituðum sjúklingum

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

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

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir
Blóð og eitlar	Algengar:	Miltisröskun (spleen disorder)
Stoðkerfi og stoðvefur	Mjög algengar:	Vöðva- og beinverkir

Lýsing á völdum aukaverkunar

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá tilvikum háræðalekaheilkennis í kjölfar notkunar kynningavaxtaþátta. Þetta hefur einkum komið fram hjá sjúklingum sem eru með langt gengna illkynja sjúkdóma, sýklasótt, fá mörg krabbameinslyf eða gangast undir blóðfrumuskiljun (sjá kafla 4.4).

4.9 Ofskömmtn

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmun.

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

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisörvandi lyf (immunostimulants), þættir til örvunar, ATC-flokkur: L03AA02

Biograstim er samheitalíftæknilyf. Ítarlegar upplýsingar eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

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

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

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

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

Í einni evrópskri aftursýnni rannsókn, þar sem mat var lagt á notkun G-CSF eftir ósamgena beinmergsígræðslu í sjúklingum með brátt hvítblæði, bentu niðurstöður til aukinnar hættu á hýsilssótt,

meðferðartengdum dauða og dauða þegar G–CSF var gefinn. Í annarri alþjóðlegri aftursýnni rannsókn á sjúklingum með brátt eða langvarandi kyrningahvítblæði var ekki sýnt fram á nein áhrif á hættu á hýsilssótt, meðferðartengdum dauða og dauða. Í heildargreiningu (meta-analysis) á rannsóknum á ósamgena ígræðslum, þ.m.t. niðurstöður úr 9 framskyggnum slembiröðuðum rannsóknum, 8 aftursýnum rannsóknum og 1 tilfella- og viðmiðarannsókn, var ekki sýnt fram á áhrif á hættu á bráðri hýsilssótt, langvinnri hýsilssótt eða snemmkomnum meðferðartengdum dauða.

Hlutfallsleg áhætta (95% CI) fyrir hýsilssótt og meðferðartengdan dauða í kjölfar meðferðar með hvítkornavaxtarþætti eftir beinmergsígræðslu					
Útgáfa	Rannsóknar-tímabil	N	Bráð gráðu II-IV hýsilssótt	Langvinn hýsilssótt	Meðferðar-tengdur dauði
Heildargreining (2003)	1986-2001 ^a	1.198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Evrópsk aftursýn rannsókn (2004)	1992-2002 ^b	1.789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Alþjóðleg aftursýn rannsókn (2006)	1995-2000 ^b	2.110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)
^a Greiningin inniheldur rannsóknir varðandi beinmergsígræðslur á þessu tímabili; í sumum rannsóknum voru notaðir GM-CSF (hvítkorna-átfrumu-vaxtarþættir, granulocyte-macrophage-colony stimulating factor)					
^b Rannsóknin inniheldur sjúklinga sem fengu beinmergsígræðslu á þessu tímabili					

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

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

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

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

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

5.2 Lyfjahvörf

Slembaðar, einblindar eins-skammts samanburðarrannsóknir á 196 heilbrigðum sjálfbóðaliðum sýndu að lyfjahvörf Biograstim var sambærilegt samanbuðarlyfinu eftir inngjöf undir húð og í æð.

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

voru gefnir undir húð hélst hlutfall lyfsins í blóðvökva yfir 10 ng/ml í 8 til 16 tíma. Magn dreifingar í blóði er um 150ml/kg.

Hjá krabbameinssjúklingum voru lyfhrif Biograstim og samanburðarlyfsins sambærileg eftir bæði eina og endurteknar lyfjagjafir undir húð.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum á erfðaeefni og staðbundnu þoli.

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

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Acetic acid, glacial
Natríumhýdroxíð
Sorbitol (E420)
Pólýsorbit 80
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Biograstim skal ekki þynna með natríumklóríð- lausn.

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

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

6.3 Geymsluþol

30 mánuðir.

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

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymist í kæli (2°C – 8°C).

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Áfyllt sprauta af gerð I með varanlega áfastri ryðfrírri nál með eða án öryggisbúnaðar til að koma í veg fyrir meiðsli af völdum stungu og að nálin sé notuð aftur.

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

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

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

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

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

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

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

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

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

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

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/450/005
EU/1/08/450/006
EU/1/08/450/007
EU/1/08/450/008
EU/1/08/450/010

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. september 2008.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 25. júlí 2013.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI II

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Merckle Biotec GmbH
Dornierstraße 10
DE-89079 Ulm
Þýskaland

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

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

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Markaðsleyfishafi skal leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

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

- **Áætlun um áhættustjórnun**

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

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

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

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISÉDILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri pakkning

1. HEITI LYFS

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

Filgrastim

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Natríumhýdroxíð, glacial acetic acid, sorbitol, polýsorbit 80, vatn fyrir stungulyf. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf eða innrennslislyf, lausn.

1 áfyllt sprauta með 0,5 ml

5 áfylltar sprautur með 0,5 ml

5 áfylltar sprautur með öryggisbúnaði með 0,5 ml

10 áfylltar sprautur með 0,5 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar undir húð eða í bláæð.

Einnota.

Vinsamlega notið á eftirfarandi hátt:

Kassi undir ávísaðan skammt

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Notist innan 24 klukkustunda eftir þynningu.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymist í kæli.

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

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/450/001 1 áfyllt sprauta
EU/1/08/450/002 5 áfylltar sprautur
EU/1/08/450/004 10 áfylltar sprautur
EU/1/08/450/009 5 áfylltar sprautur með öryggisbúnaði

13. LOTUNÚMER

Lotunr.

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

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

Biograstim 30 milljón a.e./0,5 ml

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri pakkning

1. HEITI LYFS

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

Filgrastim

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Natríumhýdroxíð, glacial acetic acid, sorbitol, polýsorbat 80, vatn fyrir stungulyf. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf eða innrennslislyf, lausn

1 áfyllt sprauta með 0,8 ml

5 áfylltar sprautur með 0,8 ml

5 áfylltar sprautur með öryggisbúnaði með 0,8 ml

10 áfylltar sprautur með 0,8 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar undir húð eða í bláæð.

Einnota.

Vinsamlega notið á eftirfarandi hátt:

Kassi undir ávísaðan skammt

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Notist innan 24 klukkustunda eftir þynningu.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymist í kæli .

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

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/450/005 1 áfyllt sprauta
EU/1/08/450/006 5 áfylltar sprautur
EU/1/08/450/008 10 áfylltar sprautur
EU/1/08/450/010 5 áfylltar sprautur með öryggisbúnaði

13. LOTUNÚMER

Lotunr.

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

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

Biograstim 48 milljón a.e./0,8 ml

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri umbúðir á fjölpakkningum - með bláum kassa

1. HEITI LYFS

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

Filgrastim

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Natríumhýdroxíð, glacial acetic acid, sorbitol, polýsorbit 80, vatn fyrir stungulyf. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf eða innrennslislyf, lausn.

Fjölpakkningar: 10 (2 pakkningar með 5) áfylltar sprautur með 0,5 ml.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar undir húð eða í bláæð.

Einnota.

Vinsamlega notið á eftirfarandi hátt:

Kassi undir ávísaðan skammt

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Notist innan 24 klukkustunda eftir þynningu.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymist í kæli.

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/450/003 2 x 5 áfylltar sprautur

13. LOTUNÚMER

Lotunr.

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri umbúðir á fjölpakkningum - með bláum kassa

1. HEITI LYFS

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

Filgrastim

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Natríumhýdroxíð, glacial acetic acid, sorbitol, polýsorbitat 80, vatn fyrir stungulyf. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf eða innrennslislyf, lausn

Fjölpakkningar: 10 (2 pakkningar með 5) áfylltar sprautur með 0,8 ml.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar undir húð eða í bláæð.

Einnota.

Vinsamlega notið á eftirfarandi hátt:

Kassi undir ávísaðan skammt

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Notist innan 24 klukkustunda eftir þynningu.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymist í kæli.

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/450/007 2 x 5 áfylltar sprautur

13. LOTUNÚMER

Lotunr.

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

Fjölpakkning – án bláa kassans

1. HEITI LYFS

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

Filgrastim

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Natríumhýdroxíð, glacial acetic acid, sorbitol, polýsorbit 80, vatn fyrir stungulyf. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf eða innrennslislyf, lausn.

5 áfylltar sprautur með 0,5 ml. Hluti af fjölpakkningu, má ekki selja eitt og sér.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar undir húð eða í bláæð.

Einnota.

Vinsamlega notið á eftirfarandi hátt:

Kassi undir ávísaðan skammt

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Notist innan 24 klukkustunda eftir þynningu.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymist í kæli.

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/450/003 2 x 5 áfylltar sprautur

13. LOTUNÚMER

Lotunr.

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Biograstim 30 milljón a.e./0,5 ml

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

Fjölpakkning – án bláa kassans

1. HEITI LYFS

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

Filgrastim

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Natríumhýdroxíð, glacial acetic acid, sorbitol, polýsorbit 80, vatn fyrir stungulyf. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf eða innrennslislyf, lausn.

5 áfylltar sprautur með 0,8 ml. Hluti af fjölpakkningu, má ekki selja eitt og sér.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar undir húð eða í bláæð.

Einnota.

Vinsamlega notið á eftirfarandi hátt:

Kassi undir ávísaðan skammt

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Notist innan 24 klukkustunda eftir þynningu.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymist í kæli.

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/450/007 2 x 5 áfylltar sprautur

13. LOTUNÚMER

Lotunr.

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Biograstim 48 milljón a.e./0,8 ml

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Áfyllt sprauta

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Biograstim 30 milljón a.e. lausn, stungulyf eða innrennslislyf.

Filgrastim

s.c.

i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lotunr.

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

0,5 ml

6. ANNÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Áfyllt sprauta

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Biograstim 48 milljón a.e. lausn, stungulyf eða innrennslislyf.

Filgrastim

s.c.

i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lotunr.

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

0,8 ml

6. ANNÐ

B. FYLGISEÐILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

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

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

Filgrastim

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

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

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Biograstim og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Biograstim
3. Hvernig nota á Biograstim
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Biograstim
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
7. Leiðbeiningar um hvernig þú sprautar sjálfan þig
8. Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki

1. Upplýsingar um Biograstim og við hverju það er notað

Hvað er Biograstim

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

Við hverju er Biograstim notað

Læknirinn hefur ávísað þér Biograstim til að hjálpa líkama þínum við að mynda fleiri hvítfrumur. Læknirinn mun útskýra fyrir þér af hverju þú færð meðferð með Biograstim. Biograstim er gagnlegt í mörgum mismunandi tilfellum, sem eru:

- krabbameinslyfjameðferð;
- beinmergsígræðsla;
- alvarleg, langvarandi daufkyrningafæð (lítill fjöldi hvítra blóðfrumna);
- daufkyrningafæð í HIV-smituðum sjúklingum;
- losun stofnfrumna blóðmyndandi beinmergsfrumna út í blóðið (peripheral blood stem cell mobilisation) (fyrir stofnfrumugjöf).

2. Áður en byrjað er að nota Biograstim

Ekki má nota Biograstim

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

Varnaðarorð og varúðarreglur

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

- ef þú upplifir hósta, hita og öndunarerfðileika. Það gætu verið einkenni röskunar í öndunarferum (sjá kafla „4. Hugsanlegar aukaverkanir“).
- ef þú ert með sigðfrumusjúkdóm (sigðkornablóðleysi) (arfgengan sjúkdóm sem lýsir sér í sigðlaga rauðum blóðkornum).
- ef þú færð verk ofarlega vinstra megin í kviðarholi eða í enda axlar. Það gætu verið einkenni miltisröskunar (sjá kafla „4. Hugsanlegar aukaverkanir“).
- ef þú ert með tiltekna blóðkvilla (t.d. Kostmans heilkenni, mergmisþroska, ýmsar tegundir hvítblæðis).
- ef þú ert með beinþynningu. Læknirinn athugar hugsanlega beinþéttni með reglulegu millibili.
- ef þú þjáist af einhverjum öðrum sjúkdómi, einkum ef þú heldur að þú sért með sýkingu.

Láttu læknum eða hjúkrunarfræðinginn sem meðhöndlar þig með Biograstim vita ef þú gengst undir myndgreiningu á beinum.

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

Notkun annarra lyfja samhliða Biograstim

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

Notið ekki Biograstim 24 klst. fyrir eða eftir krabbameinslyfjameðferð.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Biograstim hefur ekki verið prófað á þunguðum konum. Þess vegna gæti læknirinn ákveðið að þú skulir ekki nota þetta lyf.

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

Akstur og notkun véla

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

Biograstim inniheldur sorbitol og natríum

Ef læknir hefur sagt þér að þú sért með óþol fyrir sumum sykurtegundum skaltu hafa samband við hann áður en þú notar þetta lyf.

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

3. Hvernig nota á Biograstim

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

Ráðlagður skammtur er...

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

Biograstim og krabbameinslyfjameðferð

Venjulegur skammtur er 0,5 milljón alþjóðlegar einingar (million international units, milljón a.e.) fyrir hvert kílógramm líkamsþyngdar á dag. Til dæmis, ef þú ert 60 kg á þyngd er dagskammtur þinn

30 milljón a.e. Að öllu jöfnu munt þú fá fyrsta skammtinn minnst 24 klst. eftir krabbameinslyfjameðferð. Meðferðin tekur yfirleitt um 14 daga. Fyrir sumar tegundir sjúkdóma getur hinsvegar verið þörf á lengri meðferð sem tekur allt að mánuð.

Biograstim og beinmergsígræðsla

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

Biograstim og alvarleg, langvarandi daufkyrningafæð

Venjulegur byrjunarskammtur er á bilinu 0,5 milljón til 1,2 milljón alþjóðlegar einingar (million international units, milljón a.e.) fyrir hvert kílógramm líkamsþyngdar á dag í einum skammti eða dreifðum skömmtum. Læknirinn mun síðan taka blóðprufu til að sjá hversu vel meðferðin gengur og til að finna skammtinn sem hentar þér best. Langtímameðferð með Biograstim er nauðsynleg við daufkyrningafæð.

Biograstim og daufkyrningafæð hjá HIV-smituðum sjúklingum

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

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

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

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

Lyfjagjöf

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

Ef notaður er stærri skammtur af Biograstim en mælt er fyrir um

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

Ef gleymist að nota Biograstim

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

Ef hætt er að nota Biograstim

Leitaðu til lækisins áður en þú hættir að nota Biograstim.

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

4 Hugsanlegar aukaverkanir

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

Mikilvægar aukaverkanir

- Tilkynnt hefur verið um ofnæmisviðbrögð á við húðútbrot, upphleypt svæði á húðinni ásamt kláða og alvarleg ofnæmisviðbrögð ásamt slappleika, blóðþrýstingsfalli, öndunarerfiðleikum og þrota í andliti. Ef þú telur að þú sért að fá slík viðbrögð verður að stöðva inndælinguna með Biograstim og leita læknishjálp tafarlaust.
- Tilkynnt hefur verið um stækkun milta og rifið milta. Sum tilfelli miltisrífunar reyndust banvæn. Mikilvægt er að þú hafir samband við ***lækninn tafarlaust*** ef þú finnur fyrir ***verk ofarlega vinstra megin í kviðarholi eða í vinstri öxl*** þar sem þessi einkenni geta tengst því að eitthvað sé að miltanu í þér.
- Hósti, hiti og erfiðleikar eða verkir tengdir öndun geta verið merki um alvarlegar aukaverkanir í lungum, svo sem lungnabólgu og andnaðarheilkenni, sem getur reynst banvænt. Ef þú ert með hita eða einhver þessara einkenna er mikilvægt að hafa strax samband við lækninn.
- Mikilvægt er að láta lækninn tafarlaust vita ef ein eða fleiri eftirfarandi aukaverkana kemur fram:
bjúgur eða þroti, stundum með minni tíðni þvagláta, öndunarörðugleikar, þaninn kviður og seddutilfinning og almenn þreytutilfinning. Þessi einkenni koma yfirleitt hratt fram. Þetta gætu verið einkenni sjaldgæfs (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum) ástands sem nefnist háræðalekaheilkenni, sem veldur því að blóð lekur úr litlum æðum út í líkamann og krefst tafarlausr læknishjálp.
- Ef þú ert með sigðfrumusjúkdóm (sigðkornablóðleysi) skaltu ganga úr skugga um að læknirinn viti af því áður en þú byrjar að nota Biograstim. Neyðartilvik tengd sigðfrumum hafa komið upp hjá sumum sjúklingum með sigðfrumusjúkdóm sem hafa fengið filgrastim.
- Vöðva- og beinverkir eru mjög algengar (kunna að koma fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum) aukaverkanir filgrastims. Spurðu lækninn um hvaða lyf þú getur tekið við þessu.

Þú gætir upplifað eftirfarandi aukaverkanir:

Hjá krabbameinssjúklingum

Mjög algengar (kunna að koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- aukið magn sumra lifar-og blóðensíma, mikið magn þvagsýru í blóði;
- ógleði; uppköst;
- brjóstverkur

Algengar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- höfuðverkur;
- hósti; hálsbólga;
- hægðatregða; lystarleysi; niðurgangur; slímbólga sem lýsir sér í sársaukavaldandi bólgu og sáramyndun í slímhimnunni sem þekur meltingarveginn;
- hárlos; útbrot;
- þreyta; almennt máttleysi.

Sjaldgæfar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- ótilgreindur sársauki;

Mjög sjaldgæfar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- raskanir í æðakerfi sem geta valdið sársauka, roða og bólgu í útlimum.

Koma örsjaldan fyrir (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum):

- upphleypt, plómulit sársaukavaldandi sár á útlimum og stundum á andliti og hálsi ásamt hita (Sweets heilkenni); bólgur í æðum, oft með húðútbrotum;
- versnun liðagigtar;
- sársauki eða erfiðleikar við þvaglát.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- höfnun beinmergsígræðslu;
- tímabundinn lágur blóðþrýstingur;
- verkur og þroti í liðum, svipað þvagsýrugigt.

Hjá heilbrigðum stofnfrumugjöfum

Mjög algengar (kunna að koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- fjölgun hvítfrumna, fækkun blóðflagna sem eykur hættu á mari eða blæðingu;
- höfuðverkur.

Algengar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- aukið magn sumra blóðensíma.

Sjaldgæfar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- aukið magn sumra lifrarensíma; mikið magn þvagsýru í blóði;
- versnun liðagigtar.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- hósti; hiti og öndunarörðugleikar eða blóðugur hósti.

Hjá sjúklingum með alvarlega, langvinna dauðkyrningafæð

Mjög algengar (kunna að koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- fækkun blóðfrumna sem getur gert húðina föla og valdið máttleysi eða öndunarerfiðleikum;
- lágur blóðsykur; aukið magn sumra blóðensíma; mikið magn þvagsýru í blóði;
- blóðnasir.

Algengar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- fækkun blóðflagna sem eykur hættu á mari eða blæðingu;
- höfuðverkur;
- niðurgangur;
- stækkuð lifur;
- hárlos; bólgur í æðum, oft með útbrotum; sársauki á stungustað; útbrot
- kalklos í beinum; verkir í liðum.

Sjaldgæfar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- blóð í þvagi, prótein í þvagi;

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint

samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Biograstim

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

Geymist í kæli (2°C – 8°C).

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

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

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Biograstim inniheldur

- Virka innihaldsefnið er filgrastim. Hver ml af innrennslis- eða stungulausn inniheldur 60 milljón alþjóðlegar einingar [milljón a.e.] (600 míkrogrömm) af filgrastimi
Biograstim 30 milljón a.e./0,5 ml: Hver áfyllt sprauta inniheldur 30 milljón alþjóðlegar einingar [Million International Units, milljón a.e.] (300 míkrogrömm) af filgrastimi í 0,5 ml.
Biograstim 48 milljón a.e./0,8 ml: Hver áfyllt sprauta inniheldur 48 milljón alþjóðlegar einingar [Million International Units, milljón a.e.] (480 míkrogrömm) af filgrastimi í 0,8 ml.
- Önnur innihaldsefni eru: Natríumhýdroxíð, glacial acetic acid, sorbitol, polýsorbat 80, vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Biograstim og pakkningastærðir

Biograstim er lausn fyrir stungulyf eða innrennslislyf í áfylltri sprautu með eða án öryggisbúnaðar. Biograstim er glær og litlaus lausn. Hver áfyllt sprauta inniheldur annaðhvort 0,5 ml eða 0,8 ml lausn.

Biograstim fæst í pakkningum sem innihalda 1, 5 eða 10 áfylltar sprautur eða fjölpakkningar sem innihalda 10 (2 pakkningar með 5) áfylltar sprautur. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Þýskaland

Framleiðandi

Merckle Biotec GmbH
Dornierstraße 10
89079 Ulm
Þýskaland

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

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

7. Leiðbeiningar um hvernig þú sprautar sjálfan þig

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

Það er mikilvægt að þú fargir notuðum sprautum í stunguhelt ílát.

Hvernig sprauta ég mig með Biograstim?

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

Það sem þú þarft

Til að sprauta sjálfan þig undir húð þarftu:

- áfyllta sprautu af Biograstim;
- sótthreinsandi klút eða sambærilegt;
- stunguhelt ílát (plastílát sem spítalinn eða apótekið láta þig fá) svo þú getir fargað notuðum sprautum áhættulaust.

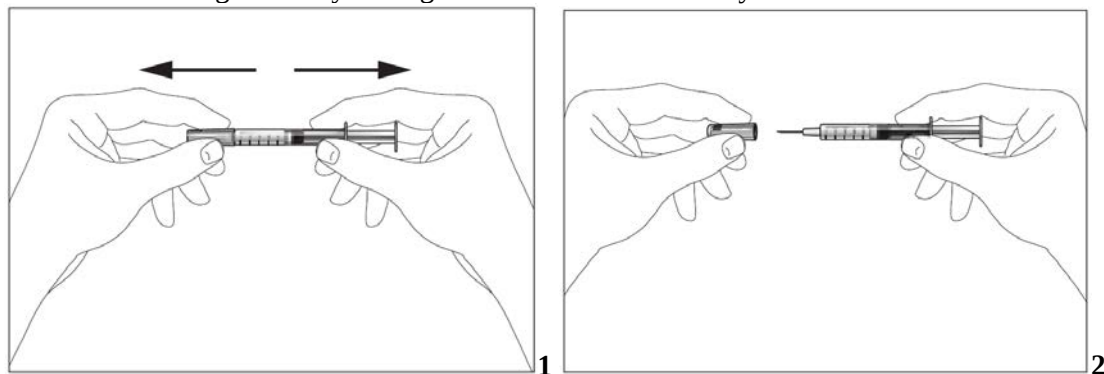
Hvað á ég að gera áður en ég sprauta mig undir húð með Biograstim?

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

Hvernig undirbý ég Biograstim- sprautuna?

Áður en þú sprautar þig með Biograstim verðurðu að gera eftirfarandi:

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



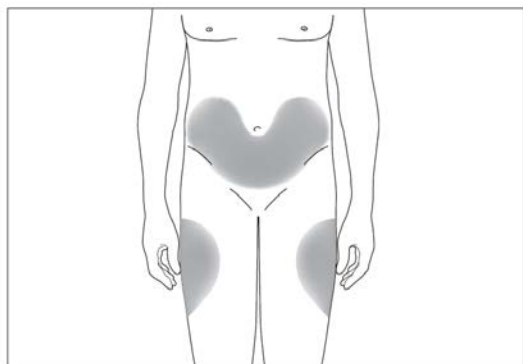
2. Það gæti verið lítil loftbóla í áfylltu sprautunni. Ef loftbólur eru í sprautunni skaltu slá létt á sprautuna með fingrunum þangað til loftbólurnar rísa efst í sprautuna. Snúðu sprautunni upp í loft og þrýstu öllu loftinu úr sprautunni með því að ýta bullunni upp á við.

3. Það er mælistika á sprautuhólknum. Ýttu bullunni upp að tölunni (ml) á sprautunni sem samsvarar Biograstim-skammtinum sem lækinn ávísaði.
4. Athugaðu aftur hvort rétt magn Biograstim er í sprautunni.
5. Nú máttu nota áfylltu sprautuna.

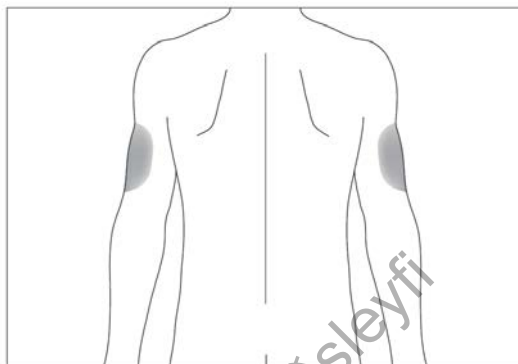
Hvar á ég að sprauta mig?

Bestu staðirnir til að sprauta þig eru:

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



3



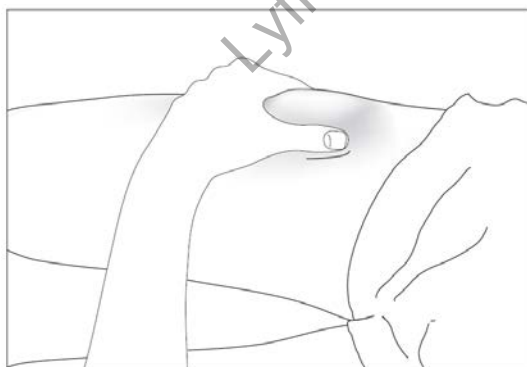
4

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

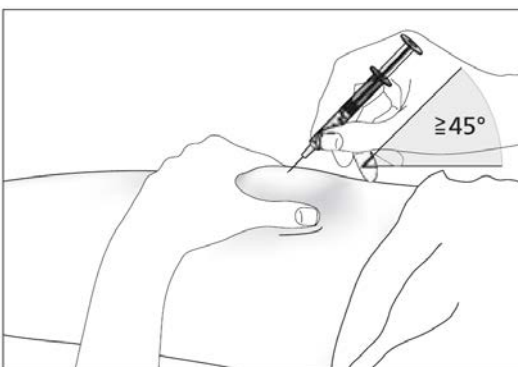
Það er betra að breyta um stungustað á hverjum degi til að forðast eymsli á einhverjum stað.

Hvernig á ég að sprauta mig?

1. Sótthreinsaðu húðina með sprittþurrku og klíptu húðina milli þumalfingurs og vísifingurs, án þess að kreista hana (sjá mynd 5).
2. Stingdu nálinni í húðina eins og lækinn eða hjúkrunarfræðingur sýna þér (sjá mynd 6).
3. Togaðu laust í bulluna til ganga úr skugga um að þú hafir ekki stungið í æð. Ef þú sérð blóð í sprautunni, fjarlægðu þá nálina og stingdu aftur annarsstaðar.
4. Haltu áfram að klípa húðina og sprautaðu vökvanum hægt og jafnt.
5. Sprautaðu aðeins þeim skammti sem lækinn hefur sagt þér að sprauta.
6. Eftir að þú hefur sprautað vökvanum skaltu fjarlægja nálina og sleppa húðinni.
7. Aðeins skal nota hverja sprautu til einnar sprautunar. Ekki nota neitt af Biograstim-vökvanum sem eftir er í sprautunni.



5



6

Mundu

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

Förgun notaðra sprauta

- Ekki setja lokið aftur á notaðar nálar.

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

8. Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki

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

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

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

Ef þess gerist þörf má þynna Biograstim í 50 mg/ml (5 %) glúkósalausn fyrir dreypilyf. Ekki er mælt með útþynningu niður fyrir 0,2 milljón a.e. (2 µg) á ml á neinum tímapunkti. Lausnina skal athuga sjónrænt fyrir notkun. Aðeins skal nota glærar lausnir án korna. Fyrir sjúklinga sem fá meðferð með filgrastimi sem þynnt hefur verið niður fyrir 1,5 milljón a.e. (15 µg) á ml skal bæta HSA (human serum albumin) við lausnina svo lokahlutfallið verði 2 mg/ml. Dæmi: Þar sem lokamagn til sprautunar er 20 ml skal bæta 0,2 ml af 200 mg/ml (20 %) HSA-laun við þegar heildarskammtar af filgrastimi eru minni en 30 milljón a.e. (300 µg). Þegar Biograstim er þynnt í 50 mg/ml (5 %) glúkósalausn fyrir dreypilyf er það samrýmanlegt með gleri og ýmsum plastefnum, meðal annars PVC, pólýólefín (samfjölíða pólýprópýlen og pólýpýlen) og pólýprópýlen.

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

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

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

Filgrastim

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

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

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Biograstim og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Biograstim
3. Hvernig nota á Biograstim
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Biograstim
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
7. Leiðbeiningar um hvernig þú sprautar sjálfan þig
8. Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki

1. Upplýsingar um Biograstim og við hverju það er notað

Hvað er Biograstim

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

Við hverju er Biograstim notað

Læknirinn hefur ávísað þér Biograstim til að hjálpa líkama þínum við að mynda fleiri hvítfrumur. Læknirinn mun útskýra fyrir þér af hverju þú færð meðferð með Biograstim. Biograstim er gagnlegt í mörgum mismunandi tilfellum, sem eru:

- krabbameinslyfjameðferð;
- beinmergsígræðsla;
- alvarleg, langvarandi daufkyrningafæð (lítill fjöldi hvítra blóðfrumna);
- daufkyrningafæð í HIV-smituðum sjúklingum;
- losun stofnfrumna blóðmyndandi beinmergsfrumna út í blóðið (peripheral blood stem cell mobilisation) (fyrir stofnfrumugjöf).

2. Áður en byrjað er að nota Biograstim

Ekki má nota Biograstim

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir filgrastimi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)

Varnaðarorð og varúðarreglur

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

- ef þú upplifir hósta, hita og öndunarerfðileika. Það gætu verið einkenni röskunar í öndunarferum (sjá kafla „4. Hugsanlegar aukaverkanir“).
- ef þú ert með sigðfrumusjúkdóm (sigðkornablóðleysi); (arfgengan sjúkdóm sem lýsir sér í sigðlaga rauðum blóðkornum).
- ef þú færð verk ofarlega vinstra megin í kviðarholi eða í enda axlar. Það gætu verið einkenni miltisröskunar (sjá kafla „4. Hugsanlegar aukaverkanir“).
- ef þú ert með tiltekna blóðkvilla (t.d. Kostmans heilkenni, mergmisþroska, ýmsar tegundir hvítblæðis).
- ef þú ert með beinþynningu. Læknirinn athugar hugsanlega beinþéttni með reglulegu millibili.
- ef þú þjáist af einhverjum öðrum sjúkdómi, einkum ef þú heldur að þú sért með sýkingu.

Láttu læknum eða hjúkrunarfræðinginn sem meðhöndlar þig með Biograstim vita ef þú gengst undir myndgreiningu á beinum.

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

Notkun annarra lyfja samhliða Biograstim

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

Notið ekki Biograstim 24 klst. fyrir eða eftir krabbameinslyfjameðferð.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Biograstim hefur ekki verið prófað á þunguðum konum. Þess vegna gæti læknirinn ákveðið að þú skulir ekki nota þetta lyf.

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

Akstur og notkun véla

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

Biograstim inniheldur sorbitol og natríum

Ef læknir hefur sagt þér að þú sért með óþol fyrir sumum sykurtegundum skaltu hafa samband við hann áður en þú notar þetta lyf.

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

3. Hvernig nota á Biograstim

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

Ráðlagður skammtur er...

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

Biograstim og krabbameinslyfjameðferð

Venjulegur skammtur er 0,5 milljón alþjóðlegar einingar (million international units, milljón a.e.) fyrir hvert kílógramm líkamsþyngdar á dag. Til dæmis, ef þú ert 60 kg á þyngd er dagskammtur þinn 30 milljón a.e. Að öllu jöfnu munt þú fá fyrsta skammtinn minnst 24 klst. eftir krabbameinslyfjameðferð. Meðferðin tekur yfirleitt um 14 daga. Fyrir sumar tegundir sjúkdóma getur hinsvegar verið þörf á lengri meðferð sem tekur allt að mánuð.

Biograstim og beinmergsígræðsla

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

Biograstim og alvarleg, langvarandi daufkýrningafæð

Venjulegur byrjunarskammtur er á bilinu 0,5 milljón til 1,2 milljón alþjóðlegar einingar (million international units, milljón a.e.) fyrir hvert kílógramm líkamsþyngdar á dag í einum skammti eða dreifðum skömmtum. Læknirinn mun síðan taka blóðprufu til að sjá hversu vel meðferðin gengur og til að finna skammtinn sem hentar þér best. Langtímameðferð með Biograstim er nauðsynleg við daufkýrningafæð.

Biograstim og daufkýrningafæð hjá HIV-smituðum sjúklingum

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

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

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

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

Lyfjagjöf

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

Ef notaður er stærri skammtur af Biograstim en mælt er fyrir um

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

Ef gleymist að nota Biograstim

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

Ef hætt er að nota Biograstim

Leitaðu til læknisins áður en þú hættir að nota Biograstim.

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

4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

Mikilvægar aukaverkanir

- Tilkynnt hefur verið um ofnæmisviðbrögð á við húðútbrot, upphleypt svæði á húðinni ásamt kláða og alvarleg ofnæmisviðbrögð ásamt slappleika, blóðþrýstingsfalli, öndunarerfiðleikum og þrota í andliti. Ef þú telur að þú sért að fá slík viðbrögð verður að stöðva inndælinguna með Biograstim og leita læknishjálpar tafarlaust.
- Tilkynnt hefur verið um stækkun milta og rifið milta. Sum tilfelli miltisrifnunar reyndust banvæn. Mikilvægt er að þú hafir samband við ***lækninn tafarlaust*** ef þú finnur fyrir ***verk ofarlega vinstra megin í kviðarholi eða í vinstri öxl*** þar sem þessi einkenni geta tengst því að eitthvað sé að miltanu í þér.
- Hósti, hiti og erfiðleikar eða verkir tengdir öndun geta verið merki um alvarlegar aukaverkanir í lungum, svo sem lungnabólgu og andnauðarheilkenni, sem getur reynst banvænt. Ef þú ert með hita eða einhver þessara einkenna er mikilvægt að hafa strax samband við lækninn.
- Mikilvægt er að láta lækninn tafarlaust vita ef ein eða fleiri eftirfarandi aukaverkana kemur fram:
bjúgur eða þroti, stundum með minni tíðni þvagláta, öndunarörðugleikar, þaninn kviður og seddutilfinning og almenn þreytutilfinning. Þessi einkenni koma yfirleitt hratt fram.
Þetta gætu verið einkenni sjaldgæfs (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum) ástands sem nefnist háæðalekaheilkenni, sem veldur því að blóð lekur úr litlum æðum út í líkamann og krefst tafarlausar læknishjálpar.
- Ef þú ert með sigðfrumusjúkdóm (Sickle Cell Disease) skaltu ganga úr skugga um að læknirinn viti af því áður en þú byrjar að nota Biograstim. Neyðartilvik tengd sigðfrumum hafa komið upp hjá sumum sjúklingum með sigðfrumusjúkdóm sem hafa fengið filgrastim.
- Vöðva- og beinverkir eru mjög algengar (kunna að koma fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum) aukaverkanir filgrastims. Spurðu lækninn um hvaða lyf þú getur tekið við þessu.

Þú gætir upplifað eftirfarandi aukaverkanir:

Hjá krabbameinssjúklingum

Mjög algengar (kunna að koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- aukið magn sumra lifar-og blóðensíma, mikið magn þvagsýru í blóði;
- ógleði; uppköst;
- brjóstverkur

Algengar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- höfuðverkur;
- hósti; hálsbólga;
- hægðatregða; lystarleysi; niðurgangur; slímbólga sem lýsir sér í sársaukavaldandi bólgu og sáramyndun í slímhimnunni sem þekur meltingarveginn;
- hárlos; útbrot;
- þreyta; almennt máttleysi.

Sjaldgæfar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- ótilgreindur sársauki;

Mjög sjaldgæfar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- raskanir í æðakerfi sem geta valdið sársauka, roða og bólgu í útlimum.

Koma örsjaldan fyrir (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum):

- upphleypt, plómulit sársaukavaldandi sár á útlimum og stundum á andliti og hálsi ásamt hita (Sweets heilkenni); bólgur í æðum, oft með húðútbrotum;
- versnun liðagigtar;
- sársauki eða erfiðleikar við þvaglát.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- höfnun beinmergsígræðslu;
- tímabundinn lágur blóðþrýstingur;
- verkur og þroti í liðum, svipað þvagsýrugigt.

Hjá heilbrigðum stofnfrumugjöfum

Mjög algengar (kunna að koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- fjölgun hvítfrumna, fækkun blóðflagna sem eykur hættu á mari eða blæðingu;
- höfuðverkur.

Algengar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- aukið magn sumra blóðensíma.

Sjaldgæfar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- aukið magn sumra lifrarensíma; mikið magn þvagsýru í blóði;
- versnun liðagigtar.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- hósti; hiti og öndunarörðugleikar eða blóðugur hósti.

Hjá sjúklingum með alvarlega, langvinna dauðkyrningafæð

Mjög algengar (kunna að koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- fækkun blóðfrumna sem getur gert húðina föla og valdið máttleysi eða öndunarerfiðleikum;
- lágur blóðsykur; aukið magn sumra blóðensíma; mikið magn þvagsýru í blóði;
- blóðnasir.

Algengar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- fækkun blóðflagna sem eykur hættu á mari eða blæðingu;
- höfuðverkur;
- niðurgangur;
- stækkuð lifur;
- hárlos; bólgur í æðum, oft með útbrotum; sársauki á stungustað; útbrot kalklos í beinum; verkir í liðum.

Sjaldgæfar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- blóð í þvagi, prótein í þvagi;

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

Tilkynning aukaverkana

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

5. Hvernig geyma á Biograstim

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

Geymist í kæli (2°C – 8°C).

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

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

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Biograstim inniheldur

- Virka innihaldsefnið er filgrastim. Hver ml af innrennslis- eða stungulausn inniheldur 60 milljón alþjóðlegar einingar [milljón a.e.] (600 míkrogrömm) af filgrastimi
Biograstim 30 milljón a.e./0,5 ml: Hver áfyllt sprauta inniheldur 30 milljón alþjóðlegar einingar [Million International Units, milljón a.e.] (300 míkrogrömm) af filgrastimi í 0,5 ml.
Biograstim 48 milljón a.e./0,8 ml: Hver áfyllt sprauta inniheldur 48 milljón alþjóðlegar einingar [Million International Units, milljón a.e.] (480 míkrogrömm) af filgrastimi í 0,8 ml.
- Önnur innihaldsefni eru: Natriumhýdroxíð, glacial acetic acid, sorbitol, polýsorbat 80, vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Biograstim og pakkningastærðir

Biograstim er lausn fyrir stungulyf eða innrennslislyf í áfylltri sprautu með eða án öryggisbúnaðar. Biograstim er glær og litlaus lausn. Hver áfyllt sprauta inniheldur annaðhvort 0,5 ml eða 0,8 ml lausn.

Biograstim fæst í pakkningum sem innihalda 1, 5 eða 10 áfylltar sprautur eða fjölpakkningar sem innihalda 10 (2 pakkningar með 5) áfylltar sprautur. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Þýskaland

Framleiðandi

Merckle Biotec GmbH
Dornierstraße 10
89079 Ulm
Þýskaland

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

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

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

7. Leiðbeiningar um hvernig þú sprautar sjálfan þig

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

Hvernig sprauta ég mig með Biograstim?

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

Það sem þú þarft

Til að sprauta sjálfan þig undir húð þarftu:

- áfyllta sprautu af Biograstim;
- sótthreinsandi klút eða sambærilegt.

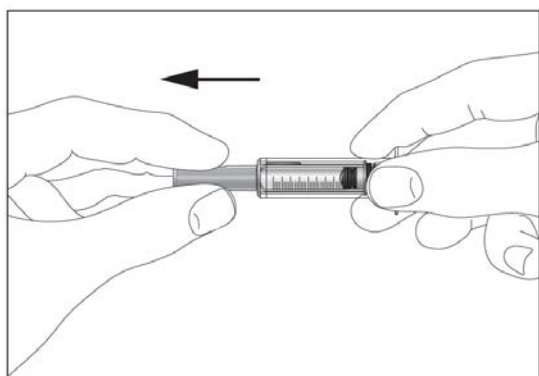
Hvað á ég að gera áður en ég sprauta mig undir húð með Biograstim?

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

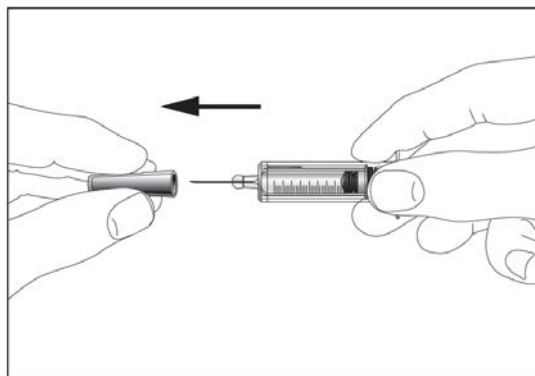
Hvernig undirbý ég Biograstim- sprautuna?

Áður en þú sprautar þig með Biograstim verðurðu að gera eftirfarandi:

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



1



2

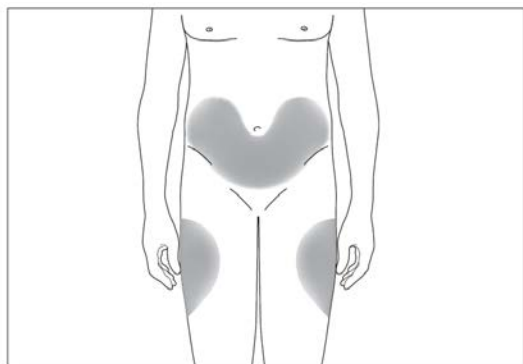
2. Það gæti verið lítil loftbóla í áfylltu sprautunni. Ef loftbólur eru í sprautunni skaltu slá létt á sprautuna með fingrunum þangað til loftbólurnar rísa efst í sprautuna. Snúðu sprautunni upp í loft og þrýstu öllu loftinu úr sprautunni með því að ýta bullunni upp á við.

3. Það er mælistika á sprautuhólknum. Ýttu bullunni upp að tölunni (ml) á sprautunni sem samsvarar Biograstim-skammtinum sem lækinn ávísaði.
4. Athugaðu aftur hvort rétt magn Biograstim er í sprautunni.
5. Nú máttu nota áfylltu sprautuna.

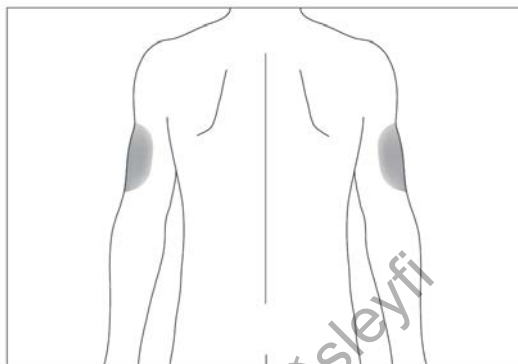
Hvar á ég að sprauta mig?

Bestu staðirnir til að sprauta þig eru:

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



3



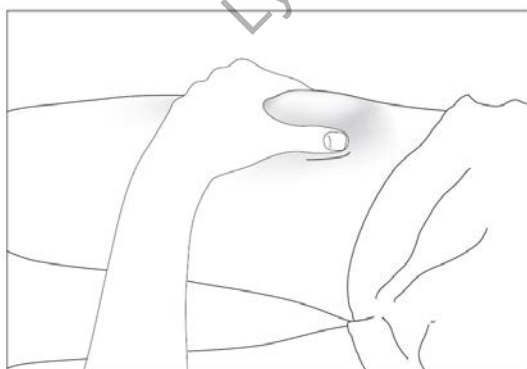
4

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

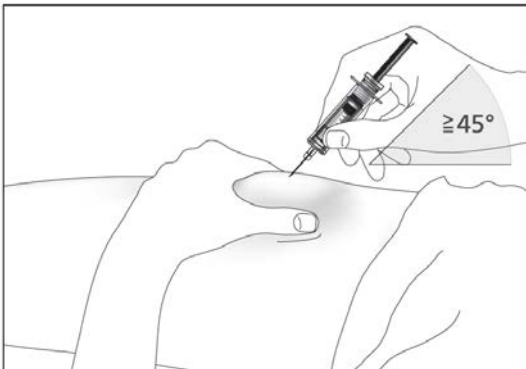
Það er betra að breyta um stungustað á hverjum degi til að forðast eymsli á einhverjum stað.

Hvernig á ég að sprauta mig?

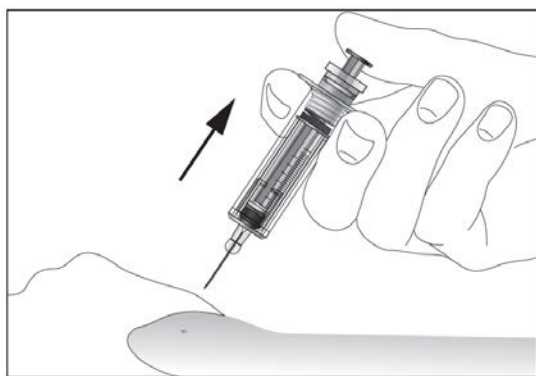
1. Sótthreinsaðu húðina með sprittþurrku og klíptu húðina milli þumalfingurs og vísifingurs, án þess að kreista hana (sjá mynd mynd 5).
2. Stingdu nálinni í húðina eins og lækinn eða hjúkrunarfræðingur sýna þér (sjá mynd 6).
3. Togaðu laust í bulluna til ganga úr skugga um að þú hafir ekki stungið í æð. Ef þú sérð blóð í sprautunni, fjarlægðu þá nálina og stingdu aftur annarsstaðar.
4. Haltu áfram að klípa húðina og sprautaðu vökvanum hægt og jafnt.
5. Sprautaðu aðeins þeim skammti sem lækinn hefur sagt þér að sprauta.
6. Haltu fingrinum á bullunni um leið og þú fjarlægir sprautuna af stungustaðnum (sjá mynd 7). Beindu nálinni frá þér og öðrum og virkjaðu öryggisbúnaðinn með því að þrýsta þétt á bulluna (sjá mynd 8). Þú munt heyra smell sem staðfestir virkjun öryggisbúnaðarins. Nálin verður hulin hlífðarslíðri svo ekki er hætt á að þú stingir þig.



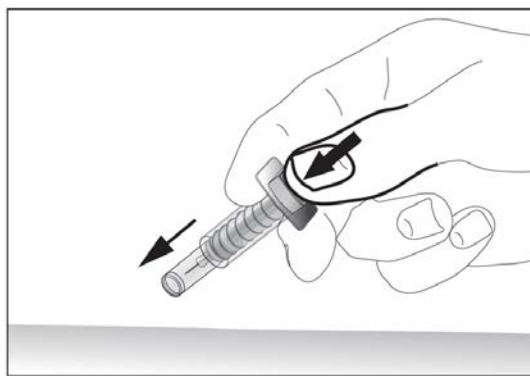
5



6



7



8

Mundu

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

Förgun notaðra sprauta

- Öryggisbúnaðurinn kemur í veg fyrir meiðsli af völdum nálarstungu eftir notkun, því þarf engar sérstakar varúðarráðstafanir við förgun. Fargið sprautum með öryggisbúnaði eins og lækinn, hjúkrunarfræðingur eða lyfjafræðingur hefur mælt fyrir um.

8. Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki

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

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

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

Ef þess gerist þörf má þynna Biograstim í 50 mg/ml (5 %) glúkósalaun fyrir dreypilyf. Ekki er mælt með útþynningu niður fyrir 0,2 milljón a.e. (2 µg) á ml á neinum tímapunkti. Lausnina skal athuga sjónrænt fyrir notkun. Aðeins skal nota glærar lausnir án korna. Fyrir sjúklinga sem fá meðferð með filgrastimi sem þynnt hefur verið niður fyrir 1,5 milljón a.e. (15 µg) á ml skal bæta HSA (human serum albumin) við lausnina svo lokahlutfallið verði 2 mg/ml. Dæmi: Þar sem lokamagn til sprautunar er 20 ml skal bæta 0,2 ml af 200 mg/ml (20 %) HSA-laun við þegar heildarskammtar af filgrastimi eru minni en 30 milljón a.e. (300 µg). Þegar Biograstim er þynnt í 50 mg/ml (5 %) glúkósalaun fyrir dreypilyf er það samrýmanlegt með gleri og ýmsum plastefnum, meðal annars PVC, pólýólefín (samfjölliða pólýprópýlen og pólýpýlen) og pólýprópýlen.

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