

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

## VIÐAUKI I

### SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

## 1. HEITI LYFS

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

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver áfyllt sprauta inniheldur 30 milljón einingar/300 míkrogrömm af filgrastimi í 0,5 ml (0,6 mg/ml) lausn fyrir stungulyf/innrennslislyf.

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

### Hjálparefni með þekkta verkun

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

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stungulyf/innrennslislyf, lausn.

Tær, litlaus lausn.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

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

Öryggi og verkun Grastofil eru svipuð hjá fullorðnum og börnum sem fá frumuskemmandi krabbameinslyfjameðferð.

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

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

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

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Grastofil meðferð skal aðeins veita í samstarfi við sérfræðideild á sviði krabbameinslækninga sem hefur reynslu á sviði meðferðar með kyrningavaxtarþætti (G-CSF) og blóðmeinafræði og býr yfir nauðsynlegri aðstöðu til sjúkdómsgreiningar. Losunar- og blóðskiljunarferli skulu framkvæmd í

samstarfi við krabbameins- og blóðmeinafræðideild með viðunandi reynslu á þessu sviði þar sem hægt er að hafa viðeigandi eftirlit með blóðmyndandi frumum.

#### Viðurkennd frumuskemmandi krabbameinslyfjameðferð

##### Skammtar

Ráðlagður skammtur Grastofil er 0,5 milljón einingar/kg/dag (5 míkrogrömm/kg/dag). Ekki skal gefa fyrsta skammtinn af Grastofil fyrr en a.m.k. 24 klst. eftir frumuskemmandi krabbameinslyfjameðferð. Í slembiröðuðum klínískum rannsóknum var gefinn skammtur undir húð sem nam 230 míkrogrömm/m<sup>2</sup>/dag (4,0 til 8,4 míkrogrömm/kg/dag).

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

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

##### Lyfjagjöf

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

#### Hjá sjúklingum sem fá beinmergseyðandi meðferð og síðan beinmergsígræðslu

##### Skammtar

Ráðlagður upphafsskammtur Grastofil er 1,0 milljón einingar/kg/dag (10 míkrogrömm/kg/dag). Fyrsta skammt af Grastofil á að gefa að minnsta kosti 24 klukkustundum eftir frumuskemmandi krabbameinslyfjameðferð og að minnsta kosti 24 klukkustundum eftir inndælingu/innrennsli í beinmerg.

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

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

### Lyfjagjöf

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

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

### Skammtar

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

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

### Lyfjagjöf

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

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

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

Grastofil skal gefið með inndælingu undir húð.

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

### Skammtar

Ef um er að ræða losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðrás hjá heilbrigðum gjöfum skal gefa Grastofil sem nemur 1,0 milljón einingum/kg/dag (10 míkrogrömm/kg/dag) í 4-5 daga samfleytt. Hefja skal hvítfrumusöfnun á degi 5 og halda áfram fram að degi 6 ef á þarf að halda til þess að safna  $4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> frumum/kg líkamsþyngdar þegans.

### Lyfjagjöf

Grastofil skal gefið með inndælingu undir húð.

### Hjá sjúklingum með alvarlega, langvinna daufkyrningafæð (SCN)

#### Skammtar

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

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

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

### Lyfjagjöf

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

### Hjá sjúklingum með HIV sýkingu

#### Skammtar

##### Meðferð daufkyrningafæðar

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

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

##### Viðhald eðlilegs daufkyrningafjölda

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

## Lyfjagjöf

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

## Sérstakir sjúklingahópar

### *Aldraðir sjúklingar*

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

### *Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi/lifrarstarfsemi*

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

### *Börn með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð eða krabbamein*

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

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

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

## **4.3 Frábendingar**

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

## **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

### Rekjanleiki

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

### Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur varðandi allar ábendingar

#### *Ofnæmi*

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

#### *Aukaverkanir á lungu*

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

### Nýrnahnoðrabólga

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

### Háræðalekaheilkenni

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

### Miltisstækkun og miltisrof

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

### Illkynja frumuvöxtur

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

### Mergmisþroskaheilkenni og langvarandi kyrningahvítblæði

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

### Brátt kyrningahvítblæði

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

### Blóðflagnafæð

Greint hefur verið frá mjög algengum tilvikum um blóðflagnafæð hjá sjúklingum sem fá filgrastim. Fylgjast skal því náið með fjölda blóðflagna. Íhuga skal að hætta tímabundið notkun filgrastims eða minnka skammta hjá sjúklingum með alvarlega langvinna daufkyrningafæð sem fá blóðflagnafæð (blóðflagnafjöldi <  $100 \times 10^9/l$ ).

### Hvítfrumnafjölgun

Fjöldi hvítra blóðkorna sem nemur  $100 \times 10^9/l$  eða meira hefur komið fram hjá innan við 5% krabbameinssjúklinga sem fengu stærri skammta af filgrastim en 0,3 milljón einingar/kg/dag ( $3 \mu g/kg/dag$ ). Ekki hefur verið greint frá neinum aukaverkunum sem rekja má beint til þessarar hvítfrumnafjölgunar. Þó er mælt með því að fylgst sé reglulega með fjölda hvítra blóðkorna meðan á meðferð með filgrastim stendur vegna hugsanlegrar hættu samfara alvarlegri hvítfrumnafjölgun. Ef fjöldi hvítra blóðkorna fer yfir  $50 \times 10^9/l$  í kjölfar áætlaðs lággildis skal þegar í stað hætta notkun filgrastims. Þegar filgrastim er gefið til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið skal hætta notkun þess eða minnka skammt þess ef fjöldi hvítkorna hækkar í  $> 70 \times 10^9/l$ .

### Mótefnamyndun

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

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

#### *Ósæðarbólga*

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

#### Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur varðandi samhliða sjúkdóma

*Sérstakar varúðarráðstafanir vegna sigðkornahneigðar (sickle cell trait) og sigðkornasjúkdóms*  
Tilkynnt hefur verið um sigðkornakreppu, í sumum tilvikum banvæna, við notkun filgrastims hjá sjúklingum með sigðkornahneigð eða sigðkornasjúkdóm. Læknar eiga að gæta varúðar þegar filgrastimi er ávísað handa sjúklingum með sigðkornahneigð eða sigðkornasjúkdóm.

#### *Beinþynning*

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

#### Sérstakar varúðarráðstafanir hjá krabbameinssjúklingum

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

#### *Áhætta í tengslum við aukna skammta krabbameinslyfja*

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

#### *Áhrif krabbameinslyfjameðferðar á rauðkorn og blóðflögur*

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

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

#### *Mergmisþroskaheilkenni og brátt kyrningahvítblæði hjá sjúklingum með brjóst- eða lungnakrabbamein*

Í áhorfsrannsókn sem var gerð eftir markaðssetningu hafa mergmisþroskaheilkenni og brátt kyrningahvítblæði verið tengd við notkun pegfilgrastims, annars G-CSF lyfs, ásamt krabbameinslyfja- og/ eða geislameðferð hjá sjúklingum með brjóst- eða lungnakrabbamein. Samsvarandi tengsl milli filgrastims og mergmisþroskaheilkennis/bráðs kyrningahvítblæðis hafa ekki komið fram. Engu að síður skal fylgjast með sjúklingum með brjóst- eða lungnakrabbamein m.t.t. einkenna og teikna um mergmisþroskaheilkenni/brátt kyrningahvítblæði.

#### *Aðrar sérstakar varúðarráðstafanir*

Áhrif filgrastims hjá sjúklingum með talsvert skertar beinmergsfrumumyndandi frumur (myeloid progenitors) hafa ekki verið rannsökuð. Filgrastim hefur aðallega áhrif á daufkyrningaforvera (neutrophil precursors) til að auka magn daufkyrninga. Svörun daufkyrninga hjá sjúklingum með

skerta dauðfyrningaforvera getur því verið minni (t.d. hjá þeim sem hafa gengist undir umfangsmikla geisla- eða krabbameinslyfjameðferð, eða þeim sem eru með æxlisíferð í beinmerg).

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

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

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

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

##### *Losun út í blóðið*

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

##### *Fyrri meðferð með frumuskemmandi lyfjum*

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

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

##### *Mat á afrakstri stofnfrumna*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sérstakar varúðarráðstafanir hjá sjúklingum með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð

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

*Blóðfrumnafjöldi*

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

*Umbreyting yfir í hvítblæði eða mergmisþroskaheilkenni*

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

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

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

#### *Aðrar sérstakar varúðarráðstafanir*

Útiloka skal orsakir tímabundinnar daufkyrningafæðar, svo sem veirusýkingar.

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

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

#### Sérstakar varúðarráðstafanir hjá sjúklingum með HIV sýkingu

##### *Blóðfrumnaþjöldi*

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

##### *Áhætta sem tengist auknum skömmtum beinmergsbælandi lyfja*

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

##### *Sýkingar og illkynja sjúkdómar sem valda beinmergsbælingu*

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

#### Allir sjúklingar

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

Vera má að ekki sé enn búið að greina arfgengt frúktósaóþol hjá ungbörnum og smábörnum (yngri en 2 ára). Gjöf lyfja (sem innihalda sorbitól/frúktósa) í bláæð getur verið lífshættuleg fyrir þessa einstaklinga og ekki má gefa þau þessum aldurshópi nema brýna nauðsyn beri til og engir aðrir valkostir séu í boði.

Taka þarf ítarlega sjúkrasögu hvers sjúklings hvað varðar einkenni um arfgengt frúktósaóþol áður en lyfið er gefið.

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

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

#### 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Öryggi og verkun filgrastims sem gefið er á sama degi og beinmergsbælandi krabbameinslyfjameðferð með frumuskemmandi lyfjum, hefur ekki verið ákvarðað nákvæmlega. Vegna þess hversu kynningafrumur í hraðri skiptingu eru nærmar fyrir beinmergsbælandi, frumuskemmandi krabbameinslyfjameðferð, er ekki mælt með því að veita meðferð með filgrastim í 24 klst. fyrir og í 24 klst. eftir krabbameinslyfjameðferð. Bráðabirgðaniðurstöður vegna nokkurra sjúklinga sem fengu filgrastim samhliða 5-flúórúrasili benda til þess að daufkynningafæð geti versnað.

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

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

#### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

##### Meðganga

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

Filgrastim er ekki ætlað til notkunar á meðgöngu.

##### Brjóstagjöf

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

##### Frjósemi

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

#### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

#### 4.8 Aukaverkanir

##### Samantekt á öryggi

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

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

#### Tafla með aukaverkunum

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

| MedDRA líffæraflokkur                         | Aukaverkanir                            |                                                                                |                                                                                                 |                                                                                                      |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                               | Mjög algengar<br>(≥ 1/10)               | Algengar<br>(≥ 1/100 til < 1/10)                                               | Sjaldgæfar<br>(≥ 1/1.000 til < 1/100)                                                           | Mjög sjaldgæfar<br>(≥ 1/10.000 til < 1/1.000)                                                        |
| <b>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</b> |                                         | Sýklasótt<br>Berkjubólga<br>Sýking í efri hluta öndunarfæra<br>Þvagrásarsýking |                                                                                                 |                                                                                                      |
| <b>Blóð og eitlar</b>                         | Blóðflagnafæð<br>Blóðleysi <sup>e</sup> | Miltisstækkun <sup>a</sup><br>Minnkadur blóðrauði <sup>e</sup>                 | Hvítfrumnafjölgun <sup>a</sup>                                                                  | Miltisrof <sup>a</sup><br>Sigðkornablóðleysi ásamt sigðkornakreppu <sup>a</sup>                      |
| <b>Ónæmiskerfi</b>                            |                                         |                                                                                | Ofnæmi<br>Lyfjaofnæmi <sup>a</sup><br>Hýsilssótt <sup>b</sup>                                   | Bráðafnæmisviðbrögð                                                                                  |
| <b>Efnaskipti og næring</b>                   |                                         | Minnkuð matarlyst <sup>a</sup><br>Aukinn laktat dehydrógenasi í blóði          | Þvagsýrudreyri<br>Aukin þvagsýra í blóði                                                        | Lækkaður blóðsykur<br>Kristallagigt <sup>b</sup> (pýrófosatsbrjóskkölkun)<br>Raskanir á vökvarúmmáli |
| <b>Geðræn vandamál</b>                        |                                         | Svefnleysi                                                                     |                                                                                                 |                                                                                                      |
| <b>Taugakerfi</b>                             | Höfuðverkur <sup>a</sup>                | Sundl<br>Skert húðskyn<br>Náladofi                                             |                                                                                                 |                                                                                                      |
| <b>Æðar</b>                                   |                                         | Háþrýstingur<br>Lágþrýstingur                                                  | Bláæðastífla <sup>d</sup>                                                                       | Háræðalekaheilkenni <sup>a</sup><br>Ósæðarbólga                                                      |
| <b>Öndunarfæri, brjósthól og miðmæti</b>      |                                         | Blóðhósti<br>Mæði<br>Hósti <sup>a</sup>                                        | Brátt andnauðarheilkenni <sup>a</sup><br>Öndunarbílun <sup>a</sup><br>Lungnabjúgur <sup>a</sup> |                                                                                                      |

| MedDRA<br>líffæraflokkur                                                 | Aukaverkanir                                                                          |                                                                                                                                                              |                                                                                                                          |                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                          | Mjög algengar<br>(≥ 1/10)                                                             | Algengar<br>(≥ 1/100 til<br>< 1/10)                                                                                                                          | Sjaldgæfar<br>(≥ 1/1.000 til<br>< 1/100)                                                                                 | Mjög sjaldgæfar<br>(≥ 1/10.000 til < 1/1.000)                                                          |
|                                                                          |                                                                                       | Verkir í munni<br>og koki <sup>a, e</sup><br><br>Blóðnasir                                                                                                   | Lungnablæðing<br><br>Millivefjarlungna-<br>sjúkdómur <sup>a</sup><br><br>Lungnaíferð <sup>a</sup><br><br>Súrefnisskortur |                                                                                                        |
| <b>Meltingarfæri</b>                                                     | Niðurgangur <sup>a, e</sup><br><br>Uppköst <sup>a, e</sup><br><br>Ógleði <sup>a</sup> | Verkir í munni<br><br>Hægðatregða <sup>e</sup>                                                                                                               |                                                                                                                          |                                                                                                        |
| <b>Lifur og gall</b>                                                     |                                                                                       | Lifrarstækkun<br><br>Aukinn<br>alkalískur<br>fosfatasi í blóði                                                                                               | Aukinn aspartat<br>amínótransferasi<br><br>Aukinn gamma-<br>glutamyl transferasi                                         |                                                                                                        |
| <b>Húð og<br/>undirhúð</b>                                               | Skalli <sup>a</sup>                                                                   | Útbrot <sup>a</sup><br><br>Húðroði                                                                                                                           | Dröfnuðrúðubrot                                                                                                          | Æðabólga í húð <sup>a</sup><br><br>Sweets heilkenni (bráður<br>daufkynningahúðsjúkdómur<br>ásamt hita) |
| <b>Stoðkerfi og<br/>stoðvefur</b>                                        | Verkir í<br>stoðkerfi <sup>c</sup>                                                    | Vöðvakrampar                                                                                                                                                 | Beinþynning                                                                                                              | Minnkuð beinþéttni<br><br>Versnun íktsýki                                                              |
| <b>Nýru og<br/>þvægfæri</b>                                              |                                                                                       | Sársauki við<br>þvæglát<br><br>Blóðmiga                                                                                                                      | Prótínmiga                                                                                                               | Nýrnahnoðrabólga<br><br>Óeðlileg þvæglát                                                               |
| <b>Almennar<br/>aukaverkanir<br/>og<br/>aukaverkanir<br/>á íkomustað</b> | Þreyta <sup>a</sup><br><br>Bólga í<br>slímhúð <sup>a</sup><br><br>Sótthiti            | Verkir fyrir<br>brjósti <sup>a</sup><br><br>Verkir <sup>a</sup><br><br>Þróttleysi <sup>a</sup><br><br>Vanlíðan <sup>e</sup><br><br>Útlimabjúgur <sup>e</sup> | Viðbrögð á<br>stungustað                                                                                                 |                                                                                                        |
| <b>Áverkar og<br/>eitranir</b>                                           |                                                                                       | Viðbrögð við<br>blóðgjöf <sup>e</sup>                                                                                                                        |                                                                                                                          |                                                                                                        |

<sup>a</sup>Sjá kaflann: Lýsing á völdum aukaverkunum

<sup>b</sup>Tilkynnt hefur verið um hýsilssótt og dauðsföll hjá sjúklingum í kjölfar ósamgena beinmergsígræðslu (sjá kaflann Lýsing á völdum aukaverkunum)

<sup>c</sup>Þar með talið beinverkir, bakverkir, liðverkir, vöðvaverkir, verkir í útlim, verkir í stoðkerfi, verkir í stoðkerfi fyrir brjósti, verkir í hálsi

<sup>d</sup>Tilvik komu fram eftir markaðssetningu hjá sjúklingum sem gengust undir beinmergsígræðslu eða losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmergi út í blóðið

<sup>e</sup>Aukaverkanir með hærra nýgengi hjá sjúklingum sem fengu filgrastim en lyfleysu og sem tengjast afleiðingum undirliggjandi illkynja sjúkdóms eða frumuskemmandi krabbameinslyfjameðferðar

### Lýsing á völdum aukaverkunum

Ofnæmi

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

#### *Aukaverkanir á lungu*

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

#### *Miltisstækkun og miltisrof*

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

#### *Háræðalekaheilkenni*

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

#### *Æðabólga í húð*

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

#### *Hvítfrumnaþjölun*

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

#### *Sweets heilkenni*

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

#### *Kristallagigt (pýrófosfatsbrjósökkölkun)*

Tilkynnt hefur verið um kristallagigt (pýrófosfatsbrjósökkölkun) hjá sjúklingum með krabbamein sem eru meðhöndlaðir með filgrastimi.

#### *Hýsilssótt*

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

#### Börn

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

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

## Sérstakir sjúklingahópar

### *Aldraðir*

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

### *Börn með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð*

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

## Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

## **4.9 Ofskömmtnun**

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

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

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

### Lyfhrif

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

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

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

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

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

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

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

<sup>b</sup> Rannsóknin felur í sér sjúklinga sem fengu beinmergsígræðslu á þessu tímabili

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

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

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

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

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

## 5.2 Lyfjahvörf

## Frásög

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

## Dreifing

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

## Brotthvarf

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

## Línuleiki

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

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

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

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

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

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

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

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Ísediksýra  
Natríum hýdroxíð  
Sorbitól (E420)

Pólýsorbit 80  
Vatn fyrir stungulyf.

## 6.2 Ósamrýmanleiki

Filgrastim getur aðsogast á gler og plastefni eftir þynningu.

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

## 6.3 Geymslupól

3 ár.

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

## 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

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

Geymið sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

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

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

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

## 6.5 Gerð íláts og innihald

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

Pakkningastærðir: Öskjur sem innihalda 1 eða 5 áfylltar sprautur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

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

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

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

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

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

#### Förgun

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

### **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spánn

### **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

### **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18 október 2013  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 4 október 2018

### **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

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

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

## 1. HEITI LYFS

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

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver áfyllt sprauta inniheldur 48 milljón einingar/480 míkrogrömm af filgrastimi í 0,5 ml (0,960 mg/ml) lausn fyrir stungulyf/innrennslislyf.

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

### Hjálparefni með þekkta verkun

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

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stungulyf/innrennslislyf, lausn.

Tær, litlaus lausn.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

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

Öryggi og verkun Grastofil eru svipuð hjá fullorðnum og börnum sem fá frumuskemmandi krabbameinslyfjameðferð.

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

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

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

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Grastofil meðferð skal aðeins veita í samstarfi við sérfræðideild á sviði krabbameinslækninga sem hefur reynslu á sviði meðferðar með kyrningavaxtarþætti (G-CSF) og blóðmeinafræði og býr yfir nauðsynlegri aðstöðu til sjúkdómsgreiningar. Losunar- og blóðskiljunarferli skulu framkvæmd í

samstarfi við krabbameins- og blóðmeinafræðideild með viðunandi reynslu á þessu sviði þar sem hægt er að hafa viðeigandi eftirlit með blóðmyndandi frumum.

#### Viðurkennd frumuskemmandi krabbameinslyfjameðferð

##### Skammtar

Ráðlagður skammtur Grastofil er 0,5 milljón einingar/kg/dag (5 míkrogrömm/kg/dag). Ekki skal gefa fyrsta skammtinn af Grastofil fyrr en a.m.k. 24 klst. eftir frumuskemmandi krabbameinslyfjameðferð. Í slembiröðuðum klínískum rannsóknum var gefinn skammtur undir húð sem nam 230 míkrogrömm/m<sup>2</sup>/dag (4,0 til 8,4 míkrogrömm/kg/dag).

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

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

##### Lyfjagjöf

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

#### Hjá sjúklingum sem fá beinmergseyðandi meðferð og síðan beinmergsígræðslu

##### Skammtar

Ráðlagður upphafsskammtur Grastofil er 1,0 milljón einingar/kg/dag (10 míkrogrömm/kg/dag). Fyrsta skammt af Grastofil á að gefa að minnsta kosti 24 klukkustundum eftir frumuskemmandi krabbameinslyfjameðferð og að minnsta kosti 24 klukkustundum eftir inndælingu/innrennsli í beinmerg.

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

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

### Lyfjagjöf

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

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

### Skammtar

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

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

### Lyfjagjöf

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

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

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

Grastofil skal gefið með inndælingu undir húð.

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

### Skammtar

Ef um er að ræða losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðrás hjá heilbrigðum gjöfum skal gefa Grastofil sem nemur 1,0 milljón einingum/kg/dag (10 míkrogrömm/kg/dag) í 4-5 daga samfleytt. Hefja skal hvítfrumusöfnun á degi 5 og halda áfram fram að degi 6 ef á þarf að halda til þess að safna  $4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> frumum/kg líkamsþyngdar þegans.

### Lyfjagjöf

Grastofil skal gefið með inndælingu undir húð.

Hjá sjúklingum með alvarlega, langvinna daufkyrningafæð (SCN)

### Skammtar

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

Sjálfvakinn eða lotubundinn daufkyrningafæði: ráðlagður upphafsskammtur er 0,5 milljón einingar/kg/dag (5 míkrogrömm/kg/dag) sem stakur skammtur eða í fleiri skömmtum.

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

### Lyfjagjöf

Meðfædd, sjálfvakinn eða lotubundinn daufkyrningafæði: Grastofil skal gefið með inndælingu undir húð.

### Hjá sjúklingum með HIV sýkingu

#### Skammtar

##### *Meðferð daufkyrningafæðar*

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

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

##### *Viðhald eðlilegs daufkyrningafjölda*

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

### Lyfjagjöf

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

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Aldraðir sjúklingar*

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

#### *Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi/lifrarstarfsemi*

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

#### *Börn með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð eða krabbamein*

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

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

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

### **4.3 Frábendingar**

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

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Rekjanleiki

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

#### Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur varðandi allar ábendingar

##### *Ofnæmi*

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

##### *Aukaverkanir á lungu*

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

##### *Nýrnahnoðrabólga*

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

##### *Háræðalekaheilkenni*

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

### *Miltisstækkun og miltisrof*

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

### *Illkynja frumvöxtur*

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

### *Mergmisproskaheilkenni og langvarandi kyrningahvítblæði*

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

### *Brátt kyrningahvítblæði*

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

### *Blóðflagnafæð*

Greint hefur verið frá mjög algengum tilvikum um blóðflagnafæð hjá sjúklingum sem fá filgrastim. Fylgjast skal því náið með fjölda blóðflagna. Íhuga skal að hætta tímabundið notkun filgrastims eða minnka skammta hjá sjúklingum með alvarlega langvinna daufkyrningafæð sem fá blóðflagnafæð (blóðflagnafjöldi <  $100 \times 10^9/l$ ).

### *Hvítfrumnafjölgun*

Fjöldi hvítra blóðkorna sem nemur  $100 \times 10^9/l$  eða meira hefur komið fram hjá innan við 5% krabbameinssjúklinga sem fengu stærri skammta af filgrastim en 0,3 milljón einingar/kg/dag ( $3 \mu g/kg/dag$ ). Ekki hefur verið greint frá neinum aukaverkunum sem rekja má beint til þessarar hvítfrumnafjölgunar. Þó er mælt með því að fylgst sé reglulega með fjölda hvítra blóðkorna meðan á meðferð með filgrastim stendur vegna hugsanlegrar hættu samfara alvarlegri hvítfrumnafjölgun. Ef fjöldi hvítra blóðkorna fer yfir  $50 \times 10^9/l$  í kjölfar áætlaðs lággildis skal þegar í stað hætta notkun filgrastims. Þegar filgrastim er gefið til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið skal hætta notkun þess eða minnka skammt þess ef fjöldi hvítkorna hækkar í  $> 70 \times 10^9/l$ .

### *Mótefnamyndun*

Eins og við á um öll prótein sem notuð eru í lækningaskyni er hugsanlegt að mótefni myndist gegn þeim. Tíðni myndunar mótefna gegn filgrastimi er yfirleitt lág. Mótefni sem bindast lyfinu koma fram; eins og búast má við með öll lífeyfing, en þau hafa enn sem komið er ekki verið tengd hlutleysingu á virkni lyfsins.

### *Ósæðarbólga*

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

### Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur varðandi samhliða sjúkdóma

*Sérstakar varúðarráðstafanir vegna sigðkornahneigðar (sickle cell trait) og sigðkornasjúkdóms*  
Tilkynnt hefur verið um sigðkornakreppu, í sumum tilvikum banvæna, við notkun filgrastims hjá sjúklingum með sigðkornahneigð eða sigðkornasjúkdóm. Læknar eiga að gæta varúðar þegar filgrastimi er ávísað handa sjúklingum með sigðkornahneigð eða sigðkornasjúkdóm.

#### *Beinþynning*

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

#### Sérstakar varúðarráðstafanir hjá krabbameinssjúklingum

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

#### *Áhætta í tengslum við aukna skammta krabbameinslyfja*

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

#### *Áhrif krabbameinslyfjameðferðar á rauðkorn og blóðflögur*

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

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

#### Mergmisproskaheilkenni og brátt kyrningahvítblæði hjá sjúklingum með brjóst- eða lungnakrabbamein

Í áhorfsrannsókn sem var gerð eftir markaðssetningu hafa mergmisproskaheilkenni og brátt kyrningahvítblæði verið tengd við notkun pegfilgrastims, annars G-CSF lyfs, ásamt krabbameinslyfja- og/eða geislameðferð hjá sjúklingum með brjóst- eða lungnakrabbamein. Samsvarandi tengsl milli filgrastims og mergmisproskaheilkennis/bráðs kyrningahvítblæðis hafa ekki komið fram. Engu að síður skal fylgjast með sjúklingum með brjóst- eða lungnakrabbamein m.t.t. einkenna og teikna um mergmisproskaheilkenni/brátt kyrningahvítblæði.

#### *Aðrar sérstakar varúðarráðstafanir*

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

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

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

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

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

*Losun út í blóðið*

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

*Fyrri meðferð með frumuskemmandi lyfjum*

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

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

*Mat á afrakstri stofnfrumna*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sérstakar varúðarráðstafanir hjá sjúklingum með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð

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

*Blóðfrumnafjöldi*

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

*Umbreyting yfir í hvítblæði eða mergmisþroskaheilkenni*

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

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

*Aðrar sérstakar varúðarráðstafanir*

Útiloka skal orsakir tímabundinnar daufkyrningafæðar, svo sem veirusýkingar.

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

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

## Sérstakar varúðarráðstafanir hjá sjúklingum með HIV sýkingu

### *Blóðfrumnaþjöldi*

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

### *Áhætta sem tengist auknum skömmtum beinmergsbælandi lyfja*

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

### *Sýkingar og illkynja sjúkdómar sem valda beinmergsbælingu*

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

### Allir sjúklingar

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

Vera má að ekki sé enn búið að greina arfgengt frúktósaóþol hjá ungbörnum og smábörnum (yngri en 2 ára). Gjöf lyfja (sem innihalda sorbitól/frúktósa) í bláæð getur verið lífshættuleg fyrir þessa einstaklinga og ekki má gefa þau þessum aldurs hópi nema brýna nauðsyn beri til og engir aðrir valkostir séu í boði.

Taka þarf ítarlega sjúkrasögu hvers sjúklings hvað varðar einkenni um arfgengt frúktósaóþol áður en lyfið er gefið.

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

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

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Öryggi og verkun filgrastims sem gefið er á sama degi og beinmergsbælandi krabbameinslyfjameðferð með frumuskemmandi lyfjum, hefur ekki verið ákvarðað nákvæmlega. Vegna þess hversu kyrringafurur í hraðri skiptingu eru nærmar fyrir beinmergsbælandi, frumuskemmandi krabbameinslyfjameðferð, er ekki mælt með því að veita meðferð með filgrastim í 24 klst. fyrir og í 24 klst. eftir krabbameinslyfjameðferð. Bráðabirgðaniðurstöður vegna nokkurra sjúklinga sem fengu filgrastim samhliða 5-flúórúrasili benda til þess að daufkyrningafæð geti versnað.

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

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

#### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

##### Meðganga

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

Filgrastim er ekki ætlað til notkunar á meðgöngu.

##### Brjóstagjöf

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

##### Frjósemi

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

#### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

#### 4.8 Aukaverkanir

##### Samantekt á öryggi

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

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

##### Tafla með aukaverkunum

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

algengustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

| MedDRA líffæraflokkur                  | Aukaverkanir                                           |                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                       |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                        | Mjög algengar (≥ 1/10)                                 | Algengar (≥ 1/100 til < 1/10)                                                                  | Sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100)                                                                                                                                                                                           | Mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)                                                            |
| Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra |                                                        | Sýklasótt<br>Berkjubólga<br>Sýking í efri hluta öndunarfæra<br>Þvagrásarsýking                 |                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                       |
| Blóð og eitlar                         | Blóðflagnafæð<br>Blóðleysi <sup>e</sup>                | Miltisstækkun <sup>a</sup><br>Minnkaður blóðrauði <sup>e</sup>                                 | Hvítfrumnafjölgun <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                               | Miltisrof <sup>a</sup><br>Sigðkornablóðleysi ásamt sigðkornakreppu <sup>a</sup>                       |
| Ónæmiskerfi                            |                                                        |                                                                                                | Ofnæmi<br>Lyfjaofnæmi <sup>a</sup><br>Hýsilssótt <sup>b</sup>                                                                                                                                                                | Bráðafnæmisviðbrögð                                                                                   |
| Efnaskipti og næring                   |                                                        | Minnkuð matarlyst <sup>a</sup><br>Aukinn laktat dehydrógenasi í blóði                          | Þvagsýrudreyri<br>Aukin þvagsýra í blóði                                                                                                                                                                                     | Lækkaður blóðsykur<br>Kristallagigt <sup>b</sup> (pýrófosfatsbrjósökkölkun)<br>Raskanir á vökvárumáli |
| Geðræn vandamál                        |                                                        | Svefnleysi                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                       |
| Taugakerfi                             | Höfuðverkur <sup>a</sup>                               | Sundl<br>Skert húðskyn<br>Náladofi                                                             |                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                       |
| Æðar                                   |                                                        | Háþrýstingur<br>Lágþrýstingur                                                                  | Bláæðastífla <sup>d</sup>                                                                                                                                                                                                    | Háræðalekaheilkenni <sup>a</sup><br>Ósæðarbólga                                                       |
| Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti      |                                                        | Blóðhósti<br>Mæði<br>Hósti <sup>a</sup><br>Verkir í munni og koki <sup>a, e</sup><br>Blóðnasir | Brátt andnauðarheilkenni <sup>a</sup><br>Öndunarbílun <sup>a</sup><br>Lungnabjúgur <sup>a</sup><br>Lungnablæðing<br>Millilífjarlungna-sjúkdómur <sup>a</sup><br>Lungnaíferð <sup>a</sup><br>Súrefnisskortur<br>Lungnablæðing |                                                                                                       |
| Meltingarfæri                          | Niðurgangur <sup>a, e</sup><br>Uppköst <sup>a, e</sup> | Verkir í munni<br>Hægðatregða <sup>e</sup>                                                     |                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                       |

| MedDRA<br>liffæraflokkur                                      | Aukaverkanir                                                           |                                                                                                                                                           |                                                                                  |                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                               | Mjög algengar<br>(≥ 1/10)                                              | Algengar<br>(≥ 1/100 til < 1/10)                                                                                                                          | Sjaldgæfar<br>(≥ 1/1.000 til<br>< 1/100)                                         | Mjög sjaldgæfar<br>(≥ 1/10.000 til <<br>1/1.000)                                                              |
|                                                               | Ógleði <sup>a</sup>                                                    |                                                                                                                                                           |                                                                                  |                                                                                                               |
| Lifur og gall                                                 |                                                                        | Lifrarstækkun<br><br>Aukinn alkalískur<br>fosfatasi í blóði                                                                                               | Aukinn aspartat<br>amínótransferasi<br><br>Aukinn gamma-<br>glutamýl transferasi |                                                                                                               |
| Húð og<br>undirhúð                                            | Skalli <sup>a</sup>                                                    | Útbrot <sup>a</sup><br><br>Húðroði                                                                                                                        | Dröfnuörðuútbrot                                                                 | Æðabólga í húð <sup>a</sup><br><br>Sweets heilkenni<br>(bráður<br>dauðfyrningahúðsjú<br>kdómur<br>ásamt hita) |
| Stoðkerfi og<br>stoðvefur                                     | Verkir í stoðkerfi <sup>c</sup>                                        | Vöðvakrampar                                                                                                                                              | Beinþynning                                                                      | Minnkuð beinþéttni<br><br>Versnun iktsýki                                                                     |
| Nýru og<br>þvæfari                                            |                                                                        | Sársauki við þvæglát<br><br>Blóðmiga                                                                                                                      | Prótínmiga                                                                       | Nýrnahnoðrabólga<br><br>Óeðlileg þvæglát                                                                      |
| Almennar<br>aukaverkanir<br>og<br>aukaverkanir<br>á íkomustað | Þreyta <sup>a</sup><br><br>Bólga í slímhúð <sup>a</sup><br><br>Sóthiti | Verkir fyrir brjósti <sup>a</sup><br><br>Verkir <sup>a</sup><br><br>Þróttleysi <sup>a</sup><br><br>Vanlíoan <sup>e</sup><br><br>Útlímabjúgur <sup>e</sup> | Viðbrögð á<br>stungustað                                                         |                                                                                                               |
| Áverkar og<br>eitranir                                        |                                                                        | Viðbrögð við<br>blóðgjöf <sup>e</sup>                                                                                                                     |                                                                                  |                                                                                                               |

<sup>a</sup>Sjá kaflann: Lýsing á völdum aukaverkunarum

<sup>b</sup>Tilkynnt hefur verið um hýsilssótt og dauðsföll hjá sjúklingum í kjölfar ósamgena beinmergsígræðslu (sjá kaflann Lýsing á völdum aukaverkunarum)

<sup>c</sup>Þar með talið beinverkir, bakverkir, liðverkir, vöðvaverkir, verkir í útlím, verkir í stoðkerfi, verkir í stoðkerfi fyrir brjósti, verkir í hálsi

<sup>d</sup>Tilvik komu fram eftir markaðssetningu hjá sjúklingum sem gengust undir beinmergsígræðslu eða losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmergi út í blóðið

<sup>e</sup>Aukaverkanir með hæftra nýgengi hjá sjúklingum sem fengu filgrastim en lyfleysu og sem tengjast afleiðingum undirliggjandi illkynja sjúkdóms eða frumuskemmandi krabbameinsmeðferðar

### Lýsing á völdum aukaverkunarum

#### *Ofnæmi*

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

#### *Aukaverkanir á lungu*

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

### *Miltisstækkun og miltisrof*

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

### *Háræðalekaheilkenni*

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

### *Æðabólga í húð*

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

### *Hvítfrumnaþjölun*

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

### *Sweets heilkenni*

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

### *Kristallagigt (pýrófosfatsbrjóskköllun)*

Tilkynnt hefur verið um kristallagigt (pýrófosfatsbrjóskköllun) hjá sjúklingum með krabbamein sem eru meðhöndlaðir með filgrastimi.

### *Hýsilssótt*

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

### Börn

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

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

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Aldraðir*

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

#### *Börn með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð*

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

## Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

### 4.9 Ofskömmtnun

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

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

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

#### Lyfhrif

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

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

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

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

Í einni aftursýnni evrópskri rannsókn, þar sem mat var lagt á notkun hvítkornavaxtarþátta eftir ósamgena beinmergsígræðslu hjá sjúklingum með brátt hvítblæði, bentu niðurstöður til aukinnar hættu á hýsilssótt, meðferðartengdum dauða og dauða þegar hvítkornavaxtarþáttur var gefinn. Í

annarri aftursýnni alþjóðlegri rannsókn á sjúklingum með brátt eða langvarandi mergfrumumyndandi hvítblæði var ekki sýnt fram á nein áhrif á hættu á hýsilssótt, meðferðartengdum dauða né dauða. Í safngreiningu á rannsóknum á ósamgena ígræðslum sem tók til niðurstaðna úr níu framsýnum slembiröðuðum rannsóknum, 8 aftursýnum rannsóknum og 1 tilfella-viðmiðarannsókn, var ekki sýnt fram á áhrif á hættu á bráðri hýsilssótt, langvinnri hýsilssótt eða snemmkomnum meðferðartengdum dauða.

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

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

<sup>b</sup> Rannsóknin felur í sér sjúklinga sem fengu beinmergsígræðslu á þessu tímabili

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

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

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

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

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

## 5.2 Lyfjahvörf

### Frásög

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

### Dreifing

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

### Brotthvarf

Komið hefur í ljós að úthreinsun filgrastims fer fram samkvæmt fyrsta stigs lyfjahvörfum bæði í kjölfar lyfjagjafar undir húð og í bláæð. Helmingunartími filgrastims í sermi er u.þ.b. 3,5 klst. og úthreinsunartíðnin u.þ.b. 0,6 ml/mín/kg. Við stöðugt innrennsli með filgrastimi í allt að 28 daga hjá

sjúklingum sem voru að jafna sig eftir samgena beinmergsígræðslu, komu ekki fram nein merki um uppsöfnun lyfs og helmingunartími brotthvarfs var svipaður.

### Línuleiki

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

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

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

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

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

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

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

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

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

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Filgrastim getur aðsogast á gler og plastefni eftir þynningu.

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

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

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

#### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

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

Geymið sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

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

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

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

#### 6.5 Gerð íláts og innihald

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

Pakkningastærðir: Öskjur sem innihalda 1 eða 5 áfylltar sprautur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

#### 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

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

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

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

Dæmi: Ef endanlegt rúmmál er 20 ml skal, ef heildarskammtur af filgrastimi er minni en 30 milljón einingar (300 µg), bæta út í 0,2 ml af 200 mg/ml (20%) albúminlausn úr sermi manna.

Grastofil inniheldur engin rotvarnarefni. Vegna hættu á örverusmiti eru áfylltu Grastofil-sprauturnar aðeins einnota.

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

#### Förgun

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

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6ª planta,  
08039 Barcelona,  
Spánn

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18 október 2013  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 4 október 2018

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

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

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

## VIÐAUKI II

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

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

### Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

### Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Pólland

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

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

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

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

### **• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

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

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

### **• Áætlun um áhættustjórnun**

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

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

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

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISÐILL**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

### 1. HEITI LYFS

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

### 2. VIRK(T) EFNI

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

### 3. HJÁLPAREFNI

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

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

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

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG IKOMULEIÐ(IR)

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

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP:

Nota skal þynnta Grastofil stungulyfslausn/innrennslislausn innan 24 klst. þegar hún er geymd við 2°C til 8°C.

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.

Geymið sprautuna í öskjunni til varnar gegn ljósi.

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

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6ª planta,  
08039 Barcelona,  
Spánn

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/13/877/001 1 áfyllt sprauta

EU/1/13/877/002 5 áfylltar sprautur

**13. LOTUNÚMER**

Lot

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

Grastofil 30 milljón ein./0,5 ml

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**ÁFYLLT SPRAUTA**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

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

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGÐ, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

0,5 ml

**6. ANNAD**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

### 1. HEITI LYFS

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

### 2. VIRK(T) EFNI

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

### 3. HJÁLPAREFNI

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

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

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

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG IKOMULEIÐ(IR)

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

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP:

Nota skal þynnta Grastofil stungulyfslausn/innrennslislausn innan 24 klst. þegar hún er geymd við 2°C til 8°C.

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.

Geymið sprautuna í öskjunni til varnar gegn ljósi.

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

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6ª planta,  
08039 Barcelona,  
Spánn

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/13/877/003 1 áfyllt sprauta

EU/1/13/877/004 5 áfylltar sprautur

**13. LOTUNÚMER**

Lot

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

Grastofil 48 milljón ein./0,5 ml

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**ÁFYLLT SPRAUTA**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

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

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

0,5 ml

**6. ANNAD**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

#### **B. FYLGISEDILL**

## FYLGISEÐILL: UPPLÝSINGAR FYRIR NOTANDA LYFSINS

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

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

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

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

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

### 1. Upplýsingar um Grastofil og við hverju það er notað

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

Fækkun hvítra blóðfrumna (daufkyrningafæð) getur komið fram af nokkrum ástæðum og veldur því að líkaminn á erfiðara með að berjast gegn sýkingum. Filgrastim örvar beinmergin til þess að framleiða nýjar hvítar blóðfrumur með hraði.

Grastofil má nota:

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

### 2. Áður en byrjað er að nota Grastofil

**Ekki má nota Grastofil**

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

### **Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Grastofil**

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

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

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

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

- færð skyndileg ofnæmiseinkenni eins og útbrot, kláða eða ofsakláða í húð, bólgu í andliti, vörum, tungu eða öðrum hlutum líkamans, mæði, hvæsandi öndun eða öndunarerfiðleika, þar sem þetta gætu verið merki um alvarleg ofnæmisviðbrögð (ofnæmi),
- finnur fyrir þrota í andliti eða ökkum, tekur eftir blóði í þvagi eða brúnu, þvagi eða því að þú hefur þvaglát sjaldnar en venjulega (nýrnahnoðrabólga).
- færð verk vinstra megin í ofanverðum maga (kviðverk), verk neðan við rifbeinin vinstra megin eða efst í vinstri öxl (þetta gætu verið einkenni um stækkun milta eða hugsanlega rifið milta).
- tekur eftir óvenjulegri blæðingu eða marblettum (þetta gætu verið einkenni um fækkun blóðflagna sem dregur úr getu til blóðstorknunar).
- ert með einkenni um bólgu í ósæð (stóra æðin sem flytur blóð frá hjartanu um líkamann), í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá þessu hjá krabbameinssjúklingum og heilbrigðum einstaklingum (gjöfum). Einkennin geta m.a. verið hiti, kviðverkir, lasleiki, bakverkur og fjölgun bólguvísa. Láttu lækinn vita ef þú finnur fyrir þessum einkennum.

### **Tap á svörun við filgrastimi**

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

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

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

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

### **Gættu sérstakrar varúðar við notkun annarra lyfja sem örva hvít blóðkorn**

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

### **Notkun annarra lyfja**

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

### **Meðganga og brjóstgjöf**

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

Grastofil er ekki ætlað til notkunar á meðgöngu.

Mikilvægt er að láta lækinn vita ef þú:

- ert þunguð eða með barn á brjósti,

- telur að þú gætir verið þunguð,
- ráðgerir að verða þunguð.

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

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

### **Akstur og notkun véla**

Grastofil getur haft lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Lyfið getur valdið sundli. Ráðlegt er að bíða og sjá hvernig þér líður eftir að þú færð Grastofil og fyrir akstur og stjórnun véla.

### **Grastofil inniheldur sorbitól**

Grastofil inniheldur 50 mg af sorbitóli í hverjum ml.

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

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

### **Grastofil inniheldur natríum**

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

### **Áfyllt sprauta með Grastofil inniheldur þurrt náttúrulegt gúmmí**

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

## **3. Hvernig nota á Grastofil**

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

### **Hvernig er Grastofil gefið og hversu mikið á ég að nota?**

Grastofil er yfirleitt gefið sem dagleg inndæling í vefinn rétt undir húðinni (inndæling undir húð). Það er einnig hægt að gefa daglega með hægri inndælingu í æð (innrennsli í bláæð). Venjulegur skammtur er mismunandi eftir eðli sjúkdómsins og þyngd. Lækinn mun segja þér hve mikið af Grastofil þú átt að nota.

Sjúklingar sem fá beinmergsígræðslu eftir krabbameinslyfjameðferð:

Þú munt venjulega fá fyrsta skammtinn þinn af Grastofil að minnsta kosti 24 klst. eftir krabbameinslyfjagjöf og að minnsta kosti 24 klst. eftir beinmergsígræðslu.

Þú eða þeir sem annast þig geta fengið kennslu í því hvernig gefa skuli inndælingu undir húð þannig að þú getir haldið meðferðinni áfram heima við. Hins vegar skaltu ekki reyna það nema þú hafir áður fengið rétta þjálfun hjá heilbrigðisstarfsmanni.

### **Hversu lengi þarf ég að nota Grastofil?**

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

## Notkun handa börnum

Grastofil er notað til að meðhöndla börn sem fá krabbameinslyfjameðferð eða sem þjást af alvarlegri fækkun hvítra blóðfrumna (daufkyrningafæð). Skammtar fyrir börn sem fá krabbameinslyfjameðferð eru þeir sömu og fyrir fullorðna.

## Leiðbeiningar um inndælingu Grastofil

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

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

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

### Nauðsynlegur búnaður

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

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

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

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

*Hvernig undirbý ég inndælinguna með Grastofil?*

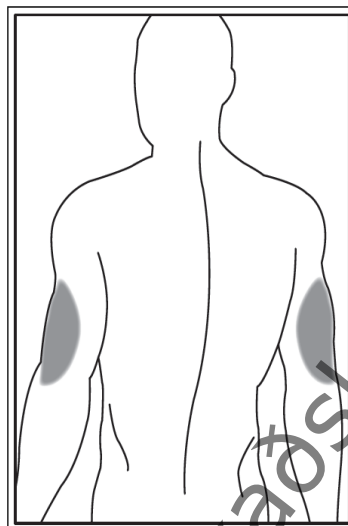
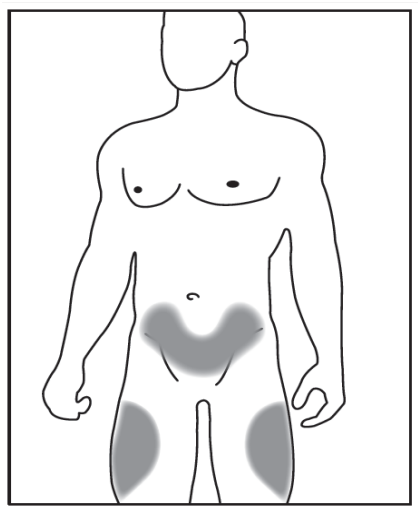
Áður en þú sprautar Grastofil þarf að framkvæma eftirfarandi:

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

*Hvar á ég að gefa inndælinguna?*

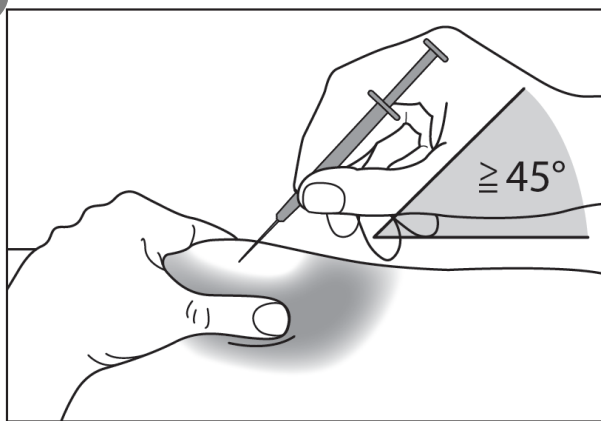
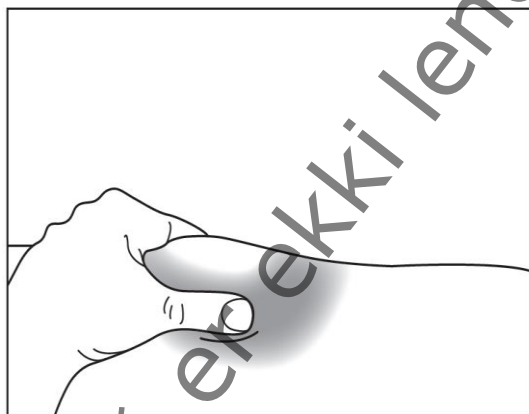
Heppilegustu staðirnir til inndælingar eru efst í lærin og kviðurinn. Ef einhver annar framkvæmir inndælinguna getur viðkomandi sprautað í aftanverða handleggi.

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



Hvernig gef ég inndælinguna?

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



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

**Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Ekki auka skammtinn sem lækurinn hefur ákvarðað fyrir þig. Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef þú heldur að þú hafir dælt inn stærri skammti en mælt er fyrir um.

**Ef gleymist að nota Grastofil**

Hafðu samband við lækinn eins fljótt og hægt er ef þú gleymdir inndælingu eða hefur dælt inn of litlu magni.

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

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

#### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

**Láttu lækninn vita tafarlaust** meðan á meðferð stendur ef:

- þú færð ofnæmisviðbrögð á borð við slappleika, blóðþrýstingsfall, öndunarerfiðleika, þrota í andliti (bráðaofnæmi), húðútbrot, útbrot ásamt kláða (ofsakláða), þrota í andliti, vörum, munni, tungu eða hálsi (ofsabjúg) og mæði (andnauð).
- þú færð hósta, hita og öndunarerfiðleika (andnauð) þar sem það getur verið merki um brátt andnauðarheilkenni (ARDS).
- þú færð nýrnaskaða (nýrnahnoðrabólgu). Nýrnaskaði hefur komið fyrir hjá sjúklingum sem fengu filgrastim. Hafðu tafarlaust samband við lækninn ef þú finnur fyrir þrota í andliti eða ökkum, tekur eftir blóði í þvagi eða brúnu þvagi eða því að þú hefur þvaglát sjaldnar en venjulega.
- þú færð einhverja eða einhverjar af eftirtöldum aukaverkunum:
  - Þroti eða bólgur, sem geta tengst minnkuðum þvaglátum, öndunarerfiðleikar, bólgur í kviðarholi og seddutilfinning og almenn þreyttutilfinning. Þessi einkenni koma yfirleitt hratt fram.

Þau geta verið einkenni ástands sem kallast „háráðalekaheilkenni“ sem veldur því að blóðið lekur úr smáum æðum út í líkamann og krefst tafalausrar meðhöndlunar læknis.

- þú færð fleiri en eitt af eftirfarandi einkennum:
  - hiti, skjálfti eða mikil kuldatilfinning, hraður hjartsláttur, rugl eða vistarfirring, mæði, verulegir verkir eða óþægindi og þvöl eða sveitt húð.Þetta geta verið einkenni um sjúkdóm sem nefnist „sýklasótt“ (nefnist einnig „blóðeitrun“), en það er alvarleg sýking þar sem bólgusvörun á sér stað í öllum líkamanum og slíkt getur reynst lífshættulegt og kallar tafarlaust á læknisaðstoð.
- þú færð verk vinstra megin í ofanverðum maga (kviðverk), verk neðan við rifbeinin eða efst í öxl því kvilli getur verið til staðar í milta (stækkun milta eða rífið milta).
- þú færð meðferð við alvarlegri, langvinnri dauðfyrningafæð og blóð kemur fram í þvagi (blóðmiga). Hugsanlegt er að læknirinn framkvæmi regluleg þvagpróf ef vart verður við þessa aukaverkun eða ef prótín kemur fram í þvagi (prótínmiga).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Tilkynning aukaverkana

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

## 5. Hvernig geyma á Grastofil

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

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

Geymið áfylltu sprautuna í öskjunni til varnar gegn ljósi.

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

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

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

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Grastofil inniheldur

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

## Lýsing á útliti Grastofil og pakkningastærðir

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

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

Ekki víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## Markaðsleyfishafi

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spánn

## Framleiðandi

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

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Pólland

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

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / MT  
/ NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK / UK(NI)  
Accord Healthcare S.L.U.  
Tel: +34 93 301 00 64

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður: MM/ÁÁÁÁ

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

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

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

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

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

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

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

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

Dæmi: Ef endanlegt rúmmál er 20 ml skal, ef heildarskammtur af filgrastimi er minni en 30 milljón einingar (300 µg), bæta út í 0,2 ml af 200 mg/ml (20%) albúminlausn úr sermi manna.

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

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

## FYLGISEÐILL: UPPLÝSINGAR FYRIR NOTANDA LYFSINS

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

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

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

### Í fylgiseðlinum:

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

### 1. Upplýsingar um Grastofil og við hverju það er notað

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

Fækkun hvítra blóðfrumna (daufkyrningafæð) getur komið fram af nokkrum ástæðum og veldur því að líkaminn á erfiðara með að berjast gegn sýkingum. Filgrastim örvar beinmergin til þess að framleiða nýjar hvítar blóðfrumur með hraði.

Grastofil má nota:

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

## 2. Áður en byrjað er að nota Grastofil

### Ekki má nota Grastofil

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

### Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Grastofil

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

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

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

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

- færð skyndileg ofnæmiseinkenni eins og útbrot, kláða eða ofsakláða í húð, bólgu í andliti, vörum, tungu eða öðrum hlutum líkamans, mæði, hvæsandi öndun eða öndunarerfiðleika, þar sem þetta gætu verið merki um alvarleg ofnæmisviðbrögð (ofnæmi),
- finnur fyrir þrota í andliti eða ökkum, tekur eftir blóði í þvagi eða brúnu þvagi eða því að þú hefur þvaglát sjaldnar en venjulega (nýrnahnoðrabólga).
- færð verk vinstra megin í ofanverðum maga (kviðverk), verk neðan við rifbeinin vinstra megin eða efst í vinstri öxl (þetta gætu verið einkenni um stækkun milta eða hugsanlega rifið milta).
- tekur eftir óvenjulegri blæðingu eða marblettum (þetta gætu verið einkenni um fækkun blóðflagna sem dregur úr getu til blóðstorkunar).
- ert með einkenni um bólgu í ósæð (stóra æðin sem flytur blóð frá hjartanu um líkamann), í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá þessu hjá krabbameinssjúklingum og heilbrigðum einstaklingum (gjöfum). Einkennin geta m.a. verið hiti, kviðverkir, lasleiki, bakverkur og fjölgun bólguvísa. Láttu lækinn vita ef þú finnur fyrir þessum einkennum.

### Tap á svörun við filgrastimi

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

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

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

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

### Gættu sérstakrar varúðar við notkun annarra lyfja sem örva hvít blóðkorn

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

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

### Notkun annarra lyfja

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

### Meðganga og brjóstagjöf

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

Grastofil er ekki ætlað til notkunar á meðgöngu.

Mikilvægt er að láta lækinn vita ef þú:

- ert þunguð eða með barn á brjósti,
- telur að þú gætir verið þunguð,
- ráðgerir að verða þunguð.

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

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

### **Akstur og notkun véla**

Grastofil getur haft lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Lyfið getur valdið sundli. Ráðlegt er að bíða og sjá hvernig þér líður eftir að þú færð Grastofil og fyrir akstur og stjórnun véla.

### **Grastofil inniheldur sorbitól**

Grastofil inniheldur 50 mg af sorbitóli í hverjum ml.

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

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

### **Grastofil inniheldur natríum**

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

### **Áfyllt sprauta með Grastofil inniheldur þurrt náttúrulegt gúmmí**

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

## **3. Hvernig nota á Grastofil**

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

### **Hvernig er Grastofil gefið og hversu mikið á ég að nota?**

Grastofil er yfirleitt gefið sem dagleg inndæling í vefinn rétt undir húðinni (inndæling undir húð). Það er einnig hægt að gefa daglega með hægri inndælingu í æð (innrennsli í bláæð). Venjulegur skammtur er mismunandi eftir eðli sjúkdómsins og þyngd. Læknirinn mun segja þér hve mikið af Grastofil þú átt að nota.

Sjúklingar sem fá beinmergsígræðslu eftir krabbameinslyfjameðferð:

Þú munt venjulega fá fyrsta skammtinn þinn af Grastofil að minnsta kosti 24 klst. eftir krabbameinslyfjagjöf og að minnsta kosti 24 klst. eftir beinmergsígræðslu.

Þú eða þeir sem annast þig geta fengið kennslu í því hvernig gefa skuli inndælingu undir húð þannig að þú getir haldið meðferðinni áfram heima við. Hins vegar skaltu ekki reyna það nema þú hafir áður fengið rétta þjálfun hjá heilbrigðisstarfsmanni.

## Hversu lengi þarf ég að nota Grastofil?

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

## Notkun handa börnum

Grastofil er notað til að meðhöndla börn sem fá krabbameinslyfjameðferð eða sem þjást af alvarlegri fækkun hvíttra blóðfrumna (daufkyrningafæð). Skammtar fyrir börn sem fá krabbameinslyfjameðferð eru þeir sömu og fyrir fullorðna.

## Leiðbeiningar um inndælingu Grastofil

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

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

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

### Nauðsynlegur búnaður

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

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

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

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

### Hvernig undirbý ég inndælinguna með Grastofil?

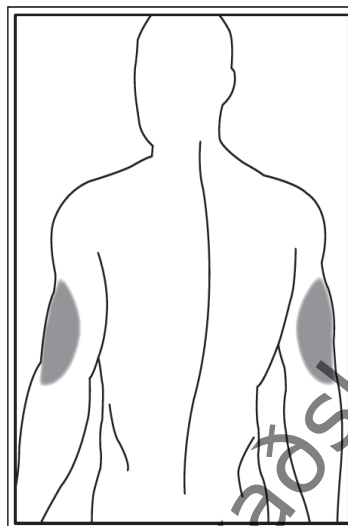
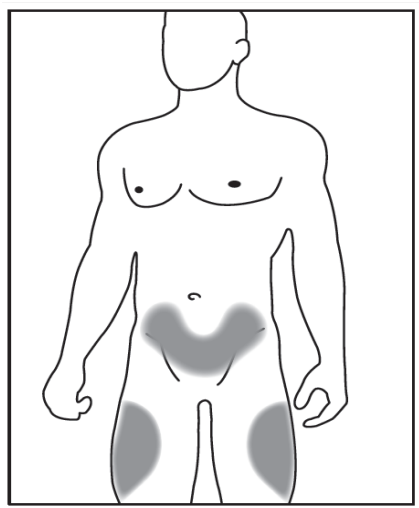
Áður en þú sprautar Grastofil þarf að framkvæma eftirfarandi:

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

### Hvar á ég að gefa inndælinguna?

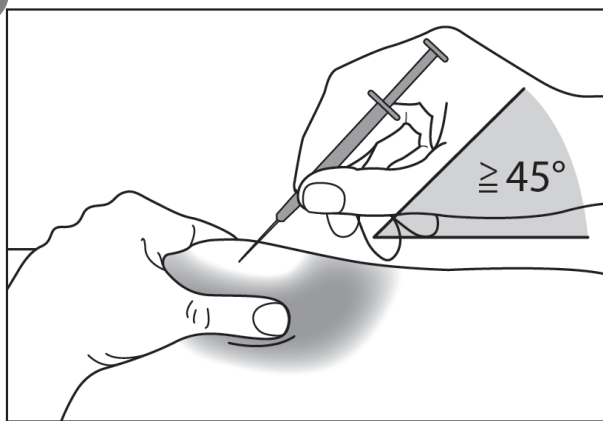
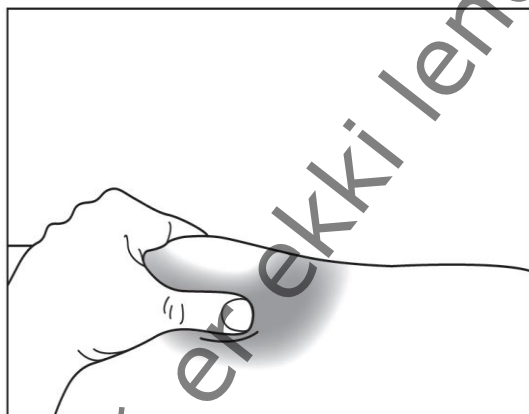
Heppilegustu staðirnir til inndælingar eru efst í lærin og kviðurinn. Ef einhver annar framkvæmir inndælinguna getur viðkomandi sprautað í aftanverða handlegg.

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



Hvernig gef ég inndælinguna?

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



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

**Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Ekki auka skammtinn sem læknirinn hefur ákvarðað fyrir þig. Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef þú heldur að þú hafir dælt inn stærri skammti en mælt er fyrir um.

**Ef gleymist að nota Grastofil**

Hafðu samband við lækinn eins fljótt og hægt er ef þú gleymdir inndælingu eða hefur dælt inn of litlu magni.

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

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

#### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

**Láttu lækninn vita tafarlaust** meðan á meðferð stendur ef:

- þú færð ofnæmisviðbrögð á borð við slappleika, blóðþrýstingsfall, öndunarerfiðleika, þrota í andliti (bráðaofnæmi), húðútbrot, útbrot ásamt kláða (ofsakláða), þrota í andliti, vörum, munni, tungu eða hálsi (ofsabjúg) og mæði (andnauð).
- þú færð hósta, hita og öndunarerfiðleika (andnauð) þar sem það getur verið merki um brátt andnauðarheilkenni (ARDS).
- þú færð nýrnaskaða (nýrnahnoðrabólgu). Nýrnaskaði hefur komið fyrir hjá sjúklingum sem fengu filgrastim. Hafðu tafarlaust samband við lækninn ef þú finnur fyrir þrota í andliti eða ökkum, tekur eftir blóði í þvagi eða brúnu þvagi eða því að þú hefur þvaglát sjaldnar en venjulega.
- þú færð einhverja eða einhverjar af eftirtöldum aukaverkunum:
  - Þroti eða bólgur, sem geta tengst minnkuðum þvaglátum, öndunarerfiðleikar, bólgur í kviðarholi og seddutilfinning og almenn þreyttutilfinning. Þessi einkenni koma yfirleitt hratt fram.

Þau geta verið einkenni ástands sem kallast „háráðalekaheilkenni“ sem veldur því að blóðið lekur úr smáum æðum út í líkamann og krefst tafalausrar meðhöndlunar læknis.

- þú færð fleiri en eitt af eftirfarandi einkennum:
  - hiti, skjálfti eða mikil kuldatilfinning, hraður hjartsláttur, rugl eða vistarfirring, mæði, verulegir verkir eða óþægindi og þvöl eða sveitt húð.Þetta geta verið einkenni um sjúkdóm sem nefnist „sýklasótt“ (nefnist einnig „blóðeitrun“), en það er alvarleg sýking þar sem bólguvörðun á sér stað í öllum líkamanum og slíkt getur reynst lífshættulegt og kallar tafarlaust á læknisaðstoð.
- þú færð verk vinstra megin í ofanverðum maga (kviðverk), verk neðan við rifbeinin eða efst í öxl því kvilli getur verið til staðar í milta (stækkun milta eða rífið milta).
- þú færð meðferð við alvarlegri, langvinnri dauðkyrningafæð og blóð kemur fram í þvagi (blóðmiga). Hugsanlegt er að læknirinn framkvæmi regluleg þvagpróf ef vart verður við þessa aukaverkun eða ef prótín kemur fram í þvagi (prótínmiga).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Tilkynning aukaverkana

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

## 5. Hvernig geyma á Grastofil

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

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

Geymið áfylltu sprautuna í öskjunni til varnar gegn ljósi.

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

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

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

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Grastofil inniheldur

- Virka innihaldsefnið er filgrastim. Hver ml af lausn inniheldur 90 milljón einingar (sem jafngildir 900 míkrogrömmum [µg]) af filgrastimi. Hver áfyllt sprauta inniheldur 48 milljón einingar (480 µg) af filgrastimi í 0,5 ml lausn.
- Önnur innihaldsefni eru ísediksýra, natríumhýdroxíð, sorbitól (E420), pólýsorbitat 80 og vatn fyrir stungulyf. Sjá kafla 2 „Áður en byrjað er að nota Grastofil“.

## Lýsing á útliti Grastofil og pakkningastærðir

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

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

Ekki víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## Markaðsleyfishafi

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spánn

## Framleiðandi

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

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Pólland

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

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / MT  
/ NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK / UK(NI)  
Accord Healthcare S.L.U.  
Tel: +34 93 301 00 64

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður: MM/ÁÁÁÁ

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

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

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

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

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

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

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

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

Dæmi: Ef endanlegt rúmmál er 20 ml skal, ef heildarskammtur af filgrastimi er minni en 30 milljón einingar (300 µg), bæta út í 0,2 ml af 200 mg/ml (20%) albúmínlusn úr sermi manna.

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

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi