

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nivestim 12 MIE/0,2 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.
Nivestim 30 MIE/0,5 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.
Nivestim 48 MIE/0,5 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Nivestim 12 MIE/0,2 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

1 ml injeksjons- eller infusjonsvæske inneholder 60 millioner enheter [MIE] (600 mikrogram) filgrastim*.

Hver ferdigfylt sprøyte inneholder 12 millioner enheter (MIE) (120 mikrogram) filgrastim i 0,2 ml (0,6 mg/ml).

Nivestim 30 MIE/0,5 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

1 ml injeksjons- eller infusjonsvæske inneholder 60 millioner enheter [MIE] (600 mikrogram) filgrastim*.

Hver ferdigfylt sprøyte inneholder 30 millioner enheter (MIE) (300 mikrogram) filgrastim i 0,5 ml (0,6 mg/ml).

Nivestim 48 MIE/0,5 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

1 ml injeksjons- eller infusjonsvæske inneholder 96 millioner enheter [MIE] (960 mikrogram) filgrastim*.

Hver ferdigfylt sprøyte inneholder 48 millioner enheter (MIE) (480 mikrogram) filgrastim i 0,5 ml (0,96 mg/ml).

*rekombinant human metionylert granulocyt-kolonistimulerende faktor [G-CSF] produseres i *Escherichia coli* (BL21) ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

1 ml oppløsning inneholder 50 mg sorbitol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning. (Injeksjons- eller infusjonsvæske)

Klar, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Filgrastim er indisert for reduksjon i varighet av nøytropeni og insidens av febril nøytropeni hos pasienter behandlet med standard cytotoxisk kjemoterapi ved malignitet (med unntak av kronisk myelogen leukemi og myelodysplastiske syndromer) og for reduksjon i varighet av nøytropeni hos pasienter som får myeloablativ behandling etterfulgt av benmargstransplantasjon som antas å ha økt risiko for langvarig alvorlig nøytropeni.

Sikkerhet og effekt for filgrastim er lik hos voksne og barn behandlet med cytotoxisk kjemoterapi.

Filgrastim er indisert for mobilisering av stamceller høstet i perifert blod (PBPCer).

Hos pasienter, barn eller voksne, med alvorlig kongenital, syklisk eller idiopatisk nøytropeni med et absolutt nøytrofiltall (ANC) på $\leq 0,5 \times 10^9/l$, og tidligere alvorlige eller gjentatte infeksjoner, er langvarig bruk av filgrastim indisert for å øke nøytrofiltallet og for å redusere insidens og varighet av infeksjonsrelaterte hendelser.

Filgrastim er indisert for behandling av vedvarende nøytropeni (ANC mindre enn eller lik $1,0 \times 10^9/l$) hos pasienter med fremskredet HIV-infeksjon, for å redusere risiko for bakterielle infeksjoner når andre muligheter for behandling av nøytropeni er uegnet.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Filgrastimbehandling bør bare gis under oppfølging på en onkologiavdeling som har erfaring med G-CSF-behandling og hematologi og har de nødvendige diagnostiske fasiliteter. Prosedyrer for mobilisering og aferese bør utføres i samråd med en avdeling for onkologi-hematologi med adekvat erfaring på området, og hvor monitorering av hematopoietiske stamceller kan utføres på en korrekt måte.

Standard cytotoksisk kjemoterapi

Dosering

Anbefalt dose med filgrastim er 0,5 MIE (5 mikrogram)/kg/dag. Første dose med filgrastim skal gis minst 24 timer etter cytotoksisk kjemoterapi. I randomiserte kliniske studier ble det benyttet en subkutan dose på 230 mikrogram/m²/dag (4,0 til 8,4 mikrogram/kg/dag).

Daglig dosering med filgrastim bør fortsette inntil det forventede nøytrofile nadir er passert og nøytrofiltallet har nådd normalt nivå. Etter standard kjemoterapi ved solide tumorer, lymfomer og lymfoid leukemi, er forventet behandlingstid for å oppnå disse kriterier opptil 14 dager. Etter induksjons- og konsolideringsbehandling for akutt myelogen leukemi kan behandlingstiden være betydelig lenger (opptil 38 dager), avhengig av den benyttede cytotoksiske kjemoterapiens type, dose og hyppighet.

Hos pasienter som får cytotoksisk kjemoterapi ser man typisk en forbigående økning i nøytrofiltallet 1–2 dager etter at filgrastimbehandlingen er satt i gang. For å oppnå en varig behandlingsrespons bør imidlertid ikke filgrastimbehandlingen avsluttes før det forventede nadir er passert og nøytrofiltallet har nådd normalt nivå. Det anbefales ikke å avslutte filgrastimbehandlingen før det forventede nøytrofile nadir er nådd.

Administrasjonsmåte

Filgrastim kan gis som en daglig subkutan injeksjon eller daglig intravenøs infusjon fortynt i glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske, oppløsning, gitt i løpet av 30 minutter (se pkt. 6.6 for instruksjoner om fortykning). Subkutan injeksjon er å foretrekke i de fleste tilfeller. En enkeltdose-studie tyder på at intravenøs dosering kan redusere varigheten av effekten. Det er ikke klarlagt hvilken klinisk relevans dette funnet har for administrasjon ved gjentatte doser. Valg av administrasjonsmåte må avgjøres på bakgrunn av individuelle kliniske forhold.

Hos pasienter som får myeloablativ behandling etterfulgt av benmargstransplantasjon

Dosering

Anbefalt startdose med filgrastim er 1,0 MIE (10 mikrogram)/kg/dag. Første dose filgrastim bør gis minst 24 timer etter cytotoksisk kjemoterapi og minst 24 timer etter benmargsinfusjon.

Så snart det nøytrofile nadir er passert, skal daglig dose filgrastim titreres mot den nøytrofile responsen på følgende måte:

| Nøytrofiltall | Filgrastim dosejustering |
|--|--|
| >1,0 x 10 ⁹ /l i 3 påfølgende dager | Reduser til 0,5 MIE (5 mikrogram)/kg/dag |
| Deretter, hvis ANC forblir >1,0 x 10 ⁹ /l i 3 påfølgende dager | Seponer filgrastim |
| Dersom ANC faller til < 1,0 x 10 ⁹ /l i løpet av behandlingsperioden, økes filgrastimdosen trinnvis igjen i henhold til ovenstående skjema. | |

ANC = absolutt nøytrofiltall

Administrasjonsmåte

Filgrastim kan gis som en 30 minutters eller 24-timers intravenøs infusjon eller som kontinuerlig 24-timers subkutan infusjon. Filgrastim bør fortynnes i 20 ml glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske, oppløsning (se pkt. 6.6).

For mobilisering av perifere stamceller (PBPCer) hos pasienter som får myelosuppressiv eller myeloablativ behandling etterfulgt av autolog transplantasjon av perifere stamceller.

Dosering

Anbefalt dose for PBPC-mobilisering når filgrastim brukes alene, er 1,0 MIE (10 mikrogram)/kg/dag i 5 til 7 påfølgende dager. Tidspunkt for leukaferese: 1 eller 2 leukafereser på dag 5 og 6 er ofte tilstrekkelig. Under andre forhold kan det være nødvendig med flere leukafereser. Filgrastimdoseringen skal opprettholdes til siste leukaferese.

Anbefalt dose filgrastim for PBPC-mobilisering etter myelosuppressiv kjemoterapi er 0,5 MIE (5 mikrogram)/kg/dag fra første dag etter avsluttet kjemoterapi til det forventede nøtrophile nadir er passert og nøtrophiltallet har nådd normalområdet. Leukaferese bør utføres i perioden når ANC stiger fra <0,5 x 10⁹/l til >5,0 x 10⁹/l. For pasienter som ikke har fått omfattende kjemoterapi, er én leukaferese ofte tilstrekkelig. Under andre forhold anbefales flere leukafereser.

Administrasjonsmåte

Filgrastim for PBPC-mobilisering når den brukes alene:

Filgrastim kan gis som en 24 timers kontinuerlig subkutan infusjon eller subkutan injeksjon. For infusjoner fortynnes filgrastim i 20 ml glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske, oppløsning (se pkt. 6.6).

Filgrastim for PBPC-mobilisering etter myelosuppressiv kjemoterapi:
Filgrastim skal gis som subkutan injeksjon.

For mobilisering av perifere stamceller (PBPCer) hos normale donorer i forkant av allogen transplantasjon av perifere stamceller

Dosering

For PBPC-mobilisering hos normale donorer administreres filgrastim 1,0 MIE (10 mikrogram)/kg/dag i 4 til 5 påfølgende dager. Leukaferese bør starte på dag 5 og fortsette til dag 6 ved behov for å samle 4 x 10⁶ CD34⁺ celler/kg mottakers kroppsvekt.

Administrasjonsmåte

Filgrastim skal gis ved subkutan injeksjon.

Hos pasienter med alvorlig kronisk nøytropeni (SCN)

Dosering

Kongenital nøytropeni: Anbefalt startdose er 1,2 MIE (12 mikrogram)/kg/dag som enkeltdose eller fordelt på flere doser.

Idiopatisk eller syklisk nøytropeni: Anbefalt startdose er 0,5 MIE (5 mikrogram)/kg/dag som enkeltdose eller fordelt på flere doser.

Dosejustering: Filgrastim bør administreres daglig ved subkutan injeksjon til nøytrofiltallet har nådd og kan opprettholdes på mer enn $1,5 \times 10^9/l$. Når responsen er oppnådd, må man finne den laveste effektive dose for å opprettholde dette nivået. Daglig administrering over lengre tid er påkrevd for å opprettholde et adekvat nøytrofiltall. Etter én til to ukers behandling kan startdosen dobles eller halveres avhengig av pasientens respons. Deretter kan dosen justeres individuelt i intervaller på 1–2 uker for å opprettholde et gjennomsnittlig nøytrofiltall på mellom $1,5 \times 10^9/l$ og $10 \times 10^9/l$. En raskere doseøkning kan vurderes hos pasienter med alvorlige infeksjoner. I kliniske studier hadde 97 % av pasienter som responderte en fullstendig respons ved doser på ≤ 24 mikrogram/kg/dag. Langsiktig sikkerhet er ikke dokumentert for filgrastim administrert i doser over 24 mikrogram/kg/dag til pasienter med alvorlig kronisk nøytropeni (SCN).

Administrasjonsmåte

Kongenital, idiopatisk eller syklisk nøytropeni: Filgrastim gis som subkutan injeksjon.

Hos pasienter med HIV-infeksjon

Dosering

For reversering av nøytropeni:

Anbefalt startdose filgrastim er 0,1 MIE (1 mikrogram)/kg/dag med titrering opptil maksimalt 0,4 MIE (4 mikrogram)/kg/dag til et normalt nøytrofiltall er oppnådd og kan opprettholdes ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). I kliniske studier responderte > 90 % av pasientene ved disse doseringene, og oppnådde en reversering av nøytropeni i løpet av gjennomsnittlig 2 dager.

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

Opprettholdelse av normale verdier av nøytrofile granulocytter:

Når nøytropeni er reversert må man finne den laveste effektive dosen for å opprettholde et normalt nøytrofiltall. Det anbefales å justere startdosen til dosering annenhver dag med 30 MIE (300 mikrogram)/dag. Det kan bli behov for ytterligere dosejustering avhengig av pasientens ANC, for å opprettholde nøytrofiltallet på $> 2,0 \times 10^9/l$. I kliniske studier var doser på opptil 30 MIE (300 mikrogram)/dag 1 til 7 dager i uken påkrevd for å opprettholde ANC på $> 2,0 \times 10^9/l$, med en median dosehyppighet på 3 dager per uke. Administrasjon over lengre tid kan være nødvendig for å opprettholde $ANC > 2,0 \times 10^9/l$.

Administrasjonsmåte

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

Eldre

Kliniske studier med filgrastim har inkludert et lite antall eldre pasienter, men spesialstudier er ikke utført i denne pasientgruppen og spesielle doseanbefalinger kan derfor ikke gis.

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Studier med filgrastim hos pasienter med alvorlig nedsatt nyre- eller leverfunksjon viser at det har en lignende farmakokinetisk og farmakologisk profil som hos normale individer. Ingen dosejustering er nødvendig.

Pediatrik bruk ved alvorlig kronisk nøytropeni (SCN) og kreft

I det kliniske SCN-studieprogrammet var 65 % av pasientene under 18 år. Behandlingseffekten var tydelig for denne aldersgruppen, som inkluderte flest pasienter med kongenital nøytropeni. Det var ingen forskjell i sikkerhetsprofiler for pediatriske pasienter behandlet for SCN.

Data fra kliniske studier hos pediatriske pasienter indikerer at sikkerhet og effekt for filgrastim er lik hos både voksne og barn som får cytotoxisk kjemoterapi.

Anbefalt dosering hos pediatriske pasienter er den samme som hos voksne som får myelosuppressiv cytotoxisk kjemoterapi.

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Filgrastim skal ikke brukes til å øke dosen av cytotoxisk kjemoterapi utover etablert doseringsregime.

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

Overfølsomhet, inkludert anafylaktiske reaksjoner ved initial eller påfølgende behandling, er rapportert hos pasienter som har blitt behandlet med filgrastim. Filgrastim seponeres permanent hos pasienter med klinisk signifikant overfølsomhet. Filgrastim skal ikke administreres til pasienter med tidligere overfølsomhet for filgrastim eller pegfilgrastim.

Som for alle terapeutiske proteiner finnes det et potensial for immunogenisitet. Produksjonshastigheten av antistoffer mot filgrastim er generelt lav. Som forventet med alle biologiske stoffer forekommer det bindende antistoffer, men de har per i dag ikke vært forbundet med nøytraliserende aktivitet.

Malign cellevekst

Granulocyt-kolonistimulerende faktor kan stimulere vekst av myeloide celler *in vitro* og lignende virkninger kan også sees i noen ikke-myeloide celler *in vitro*.

Sikkerhet og effekt av filgrastim-administrering hos pasienter med myelodysplastisk syndrom eller kronisk myelogen leukemi er ikke dokumentert.

Filgrastim er derfor ikke indisert for bruk ved slike tilstander. Spesiell forsiktighet bør utvises for å skille diagnosen blastcelle-transformasjon ved kronisk myelogen leukemi fra akutt myelogen leukemi.

På grunn av begrensede data om sikkerhet og effekt hos pasienter med sekundær AML, bør filgrastim administreres med forsiktighet.

Sikkerhet og effekt av filgrastim-administrasjon hos *de novo* AML pasienter i alderen < 55 år med god cytogenetikk [t(8;21), t(15;17), og inv (16)] er ikke dokumentert.

Andre spesielle forsiktighetsregler

Monitorering av bentetthet kan være indisert hos pasienter som har underliggende osteoporotiske bensykdommer og får kontinuerlig behandling med filgrastim i mer enn 6 måneder.

Det er rapportert pulmonale bivirkninger, særlig interstitiell lungesykdom etter administrasjon av G-CSF. Pasienter som nylig har hatt lungeinfiltrater eller lungebetennelse, kan være utsatt for høyere risiko. Debut av pulmonale symptomer som hoste, feber og dyspné i forbindelse med radiologiske funn som lungeinfiltrater og svekket lungefunksjon, kan være preliminare tegn på akutt lungesviktsyndrom hos voksne (ARDS). I slike tilfeller bør filgrastim seponeres og egnet behandling igangsettes.

Det er rapportert kapillærlekkasjesyndrom etter administrering av granulocyt-kolonistimulerende faktor, og dette kjennetegnes ved hypotensjon, hypoalbuminemi, ødem og hemokonsentrasjon. Pasienter som utvikler symptomer på kapillærlekkasjesyndrom skal overvåkes nøye og få standard symptomatisk behandling, som kan inkludere behov for intensivbehandling (se pkt. 4.8).

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

Spesielle forsiktighetsregler hos kreftpasienter

Tilfeller av splenomegali og miltruftur har blitt rapportert som mindre vanlige etter administrasjon av filgrastim. Noen tilfeller av miltruftur var fatale. Pasienter som får filgrastim og som rapporterer om smerter i øvre, venstre del av magen og/eller smerter ytterst på skulderen, bør utredes for splenomegali eller miltruftur.

Leukocytose

En konsentrasjon av hvite blodlegemer på $100 \times 10^9/l$ eller mer har vært observert hos mindre enn 5 % av pasientene som får filgrastim i doser over 0,3 MIE/kg/dag (3 mikrogram/kg/dag). Det er ikke rapportert om noen bivirkninger som har direkte sammenheng med denne graden av leukocytose. Med tanke på de potensielle risikoene forbundet med alvorlig leukocytose, bør imidlertid konsentrasjonen av hvite blodlegemer kontrolleres regelmessig under filgrastimbehandlingen. Dersom leukocytallet overstiger $50 \times 10^9/l$ etter forventet nadir, må filgrastimbehandlingen avsluttes umiddelbart. I perioden med administrasjon av filgrastim for PBPC-mobilisering skal filgrastimbehandlingen avsluttes eller dosen reduseres dersom leukocytallet stiger til $>70 \times 10^9/l$.

Risiko forbundet med økte doser kjemoterapi

Det bør utvises spesiell forsiktighet ved behandling av pasienter med høydose kjemoterapi da forbedret tumorresultat ikke er dokumentert, og økte doser av kjemoterapeutiske midler kan føre til økt toksisitet inkludert virkninger på hjerte- og lungefunksjonen, nervesystemet og huden (se foreskrivingsinformasjon for de aktuelle kjemoterapeutiske midlene som brukes).

Behandling med filgrastim alene utelukker ikke trombocytopeni og anemi som følge av myelosuppressiv kjemoterapi. På grunn av muligheten for å få høyere doser kjemoterapi (for eksempel fulle doser etter det foreskrevne regimet) kan pasienten være utsatt for høyere risiko for trombocytopeni og anemi. Regelmessig kontroll av blodplatetall og hematokrit anbefales. Spesiell forsiktighet bør utvises ved administrasjon av enkle eller kombinerte kjemoterapeutiske midler som kan forårsake alvorlig trombocytopeni.

Det er påvist at bruk av filgrastim-mobiliserte PBPC kan redusere graden og varigheten av trombocytopeni etter myelosuppressiv eller myeloablativ kjemoterapi.

Andre spesielle forsiktighetsregler

Effekten av filgrastim hos pasienter med betydelig redusert antall myeloide stamceller er ikke undersøkt. Filgrastim virker primært på nøytrofile forløpere for å øke de nøytrofile verdiene. Hos pasienter med redusert antall forløpere kan derfor den nøytrofile responsen bli svakere (som hos pasienter behandlet med omfattende radioterapi eller kjemoterapi, eller som har benmargsinfiltrasjon av tumorer).

Det har tidvis vært rapportert om tilfeller av vaskulære sykdommer, inkludert veno-okklusiv sykdom og forstyrrelser i væskevolumet hos pasienter som gjennomgår høydose kjemoterapi etterfulgt av transplantasjon.

Det er blitt rapportert om transplantat-mot-vert-sykdom (GvHD) og dødsfall hos pasienter som mottar G-CSF etter allogen benmargstransplantasjon (se pkt. 4.8 og 5.1).

Økt hematopoietisk aktivitet i benmargen som respons på vekstfaktorbehandling er blitt assosiert med transiente unormale funn ved billed-diagnostikk av skjelettet. Dette bør tas med i betraktningen ved tolking av resultater fra billed-diagnostikk av skjelettet.

Spesielle forsiktighetsregler hos pasienter som gjennomgår PBPC-mobilisering

Mobilisering

Det finnes ingen prospektive, randomiserte sammenligninger av de to anbefalte mobiliseringsmetodene (filgrastim alene eller i kombinasjon med myelosuppressiv kjemoterapi) innenfor samme pasientpopulasjon. Graden av variasjon mellom individuelle pasienter og mellom laboratorieanalyser av CD34⁺-celler betyr at direkte sammenligninger mellom ulike studier er vanskelig. Det er derfor vanskelig å anbefale en optimal metode. Valg av mobiliseringsmetode bør vurderes i sammenheng med målene for behandlingen for den enkelte pasient.

Tidligere eksponering for cytotoksiske midler

Pasienter som tidligere har gjennomgått svært omfattende myelosuppressiv behandling, vil kanskje ikke vise tilstrekkelig mobilisering av PBPC til å oppnå anbefalt minimum resultat ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD 34⁺ celler/kg) eller samme grad av akselerasjon i økningen av blodplattetallet.

Enkelte cytotoksiske midler viser særlig toksisitet for den hematopoietiske stamcellepoolen og kan ha en uheldig påvirkning på stamcellemobilisering. Midler som melfalan, karmustin (BCNU) og karboplatin kan redusere stamcelletallet dersom de administreres over lengre perioder i forkant av forsøk på stamcellemobilisering. Bruk av melfalan, karboplatin eller BCNU sammen med filgrastim har imidlertid vist seg å ha en positiv effekt på stamcellemobilisering. Når en PBPC-transplantasjon planlegges, anbefales det å planlegge prosedyren for stamcellemobilisering på et tidlig stadium av behandlingen. Det bør vies særlig oppmerksomhet mot antall stamceller som er mobilisert hos slike pasienter før det gis høydose kjemoterapi. Dersom resultatene ikke er tilstrekkelige, målt etter kriteriene ovenfor, bør det vurderes andre behandlingsformer som ikke krever stamcellestøtte.

Vurdering av stamcelleresultat

Ved vurdering av antall stamceller som er høstet hos pasienter behandlet med filgrastim, bør det legges særlig vekt på metoden for kvantifisering. Resultatene av cytometriske flyt-analyser for antall CD34⁺ celler varierer avhengig av hvilken presisjon den benyttede metoden har, og anbefalinger med hensyn til tall basert på studier utført i andre laboratorier, må derfor tolkes med forsiktighet.

Statistiske analyser av forholdet mellom antall CD34⁺-celler som ble re-infusert og hastigheten på nydannelsen av blodplater etter høydose kjemoterapi indikerer et komplekst, men kontinuerlig forhold.

Anbefalingen om et minimumsresultat på $\geq 2,0 \times 10^6$ CD 34⁺-celler/kg er basert på publiserte erfaringer som har resultert i tilstrekkelig hematologisk rekonstitusjon. Resultater over dette minimum synes å sammenfalle med en raskere bedring, mens lavere tall sammenfaller med en langsommere bedring.

Spesielle forsiktighetsregler hos normale donorer som gjennomgår PBPC-mobilisering

Mobilisering av PBPC gir ingen direkte kliniske fordeler for normale donorer og bør bare vurderes med tanke på allogen stamcelletransplantasjon.

PBPC-mobilisering bør bare vurderes hos donorer som tilfredsstillende normale kliniske og laboratoriemessige utvelgelseskriterier for stamcelledonasjon. Særlig oppmerksomhet bør utvises for hematologiske verdier og infeksjonssykdommer.

Sikkerhet og effekt for filgrastim hos normale donorer < 16 år eller > 60 år er ikke vurdert.

Trombocytopeni har blitt rapportert svært vanlig hos pasienter som får filgrastim. Platetallet bør derfor overvåkes nøye.

Forbigående trombocytopeni (platetall < $100 \times 10^9/l$) etter bruk av filgrastim og leukaferese ble observert hos 35 % av studiepersonene. Blant disse ble det rapportert om to tilfeller med platetall < $50 \times 10^9/l$ som følge av leukafereseprosedyren.

Dersom det er behov for mer enn én leukaferese, bør man være særlig oppmerksom på donorer med platetall < $100 \times 10^9/l$ før leukaferese; generelt skal ikke aferese utføres ved platetall < $75 \times 10^9/l$.

Leukaferese bør ikke utføres hos donorer som står på antikoagulantia eller som har kjente koagulasjonsforstyrrelser.

Administrering av filgrastim bør avsluttes eller dosen reduseres hvis leukocytallet stiger til $> 70 \times 10^9/l$.

Donorer som får G-CSF for PBPC-mobilisering, bør monitoreres til de hematologiske verdiene normaliseres.

Forbigående cytogene avvik er observert hos normale donorer etter G-CSF behandling. Betydningen av disse forandringene er ikke kjent. Risiko for stimulering av malign myeloid kloning kan ikke utelukkes. Det anbefales at aferesesenteret gjennomfører en systematisk registrering og sporing av stamcelledonorer i minimum 10 år, for å sikre monitorering av langtidssikkerhet.

Generelt asymptomatiske tilfeller av splenomegali og tilfeller av miltruptur har vært rapportert hos friske donorer (og pasienter) som henholdsvis vanlige og mindre vanlige etter administrasjon av granulocyt-kolonistimulerende faktorer (G-CSF-er).

Enkelte tilfeller av miltruptur har vært fatale. Derfor bør miltens størrelse monitoreres nøye (for eksempel ved klinisk undersøkelse, ultralyd). Diagnosen miltruptur bør vurderes hos donorer og/eller pasienter som rapporterer om abdominalsmerter i øvre del av venstre mageregion og smerter ytterst på skulderen.

Hos normale donorer er tilfeller av dyspné rapportert som vanlige og tilfeller av andre pulmonale bivirkninger (hemoptyse, blødninger i lungene, lungeinfiltrater og hypoksi) rapportert som mindre vanlige.

Ved mistanke om eller bekreftede pulmonale bivirkninger bør seponering av behandlingen med filgrastim vurderes og egnet medisinsk behandling gis.

Spesielle forsiktighetsregler hos mottakere av allogene PBPCer mobilisert med filgrastim
Tilgjengelige data indikerer at immunologisk interaksjon mellom allogen PBPC-transplantat og mottakeren kan ha sammenheng med en økt risiko for akutt og kronisk GvHD, sammenlignet med benmargstransplantasjon.

Spesielle forsiktighetsregler hos pasienter med SCN

Blodcelletall

Trombocytopeni er rapportert vanlig hos pasienter som får filgrastim. Platetallet bør monitoreres nøye, særlig i løpet av de første få ukene med filgrastimbehandling. Det bør vurderes midlertidig stans eller reduksjon av filgrastimdosens hos pasienter som utvikler trombocytopeni, dvs. platetallet ligger konsekvent $< 100\ 000/\text{mm}^3$.

Andre blodcelleforandringer kan forekomme, inkludert anemi og forbigående økning av antallet myeloide stamceller, som krever nøye monitorering av celletall.

Transformasjon til leukemi eller myelodysplastisk syndrom

Spesiell forsiktighet bør utvises ved diagnostisering av SCN for å skille dette fra andre hematopoietiske forstyrrelser som aplastisk anemi, myelodysplasi og myeloid leukemi. Fullstendig blodcelletelling med differensialtelling og platetall og en evaluering av benmargsmorfologi og karyotype bør utføres før behandling.

Det var en lav forekomst (ca 3 %) av myelodysplastiske syndromer (MDS) eller leukemi hos pasienter i kliniske studier med SCN behandlet med filgrastim. Denne observasjonen er bare gjort hos pasienter med kongenital nøytropeni. MDS og leukemi er naturlige komplikasjoner forbundet med sykdommen, og en eventuell sammenheng med filgrastimbehandling er ikke fastslått. En undergruppe på ca. 12 % av pasientene som hadde normale cytogenetiske evalueringer ved baseline, viste seg senere ved rutinekontroller å ha abnormiteter, inkludert monosomi 7. Det er foreløpig usikkert om langtidsbehandling av pasienter med alvorlig kronisk nøytropeni vil predisponere pasienter for cytogenetiske abnormiteter, MDS eller leukemisk transformasjon. Det anbefales å utføre morfologiske og cytogenetiske benmargsundersøkelser av pasientene med jevne mellomrom (ca hver 12. måned).

Andre spesielle forsiktighetsregler

Årsaker til forbigående nøytropeni, som virusinfeksjoner, må utelukkes.

Tilfeller av splenomegali har blitt rapportert som svært vanlig og tilfeller av miltruptur har blitt rapportert som vanlige etter administrasjon av filgrastim. Pasienter som får filgrastim og som melder om smerter i øvre, venstre del av magen og/eller smerter ytterst på skulderen, bør utredes for forstørret milt eller miltruptur.

Splenomegali er en direkte følge av behandling med filgrastim. Det er dokumentert at trettién prosent (31 %) av pasientene i studiene hadde palpabel splenomegali. Økt volum, målt radiografisk, forekom tidlig i filgrastimbehandling og hadde en tendens til å flate ut. Dosereduksjoner viste seg å forsinke eller stoppe utviklingen av miltforstørrelsen, og hos 3 % av pasientene måtte det utføres splenektomi. Miltens størrelse bør evalueres regelmessig. Abdominal palpasjon bør være tilstrekkelig til å oppdage unormale økninger i miltvolum.

Hematuri var vanlig, og proteinuri forekom hos et lite antall pasienter. Det bør foretas regelmessige urinprøver for å monitorere disse hendelsene..

Sikkerhet og effekt hos nyfødte og pasienter med autoimmun nøytropeni er ikke dokumentert.

Spesielle forsiktighetsregler hos pasienter med HIV-infeksjon

Tilfeller av splenomegali har blitt rapportert som vanlige etter administrasjon av filgrastim. Pasienter som får filgrastim og som melder om smerter i øvre, venstre del av magen og/eller smerter ytterst på skulderen, bør utredes for splenomegali eller miltruptur.

Blodcelletall

Absolutt nøytrofittall (ANC) må monitoreres nøye, spesielt i løpet av de første få ukene av filgrastimbehandlingen. Enkelte pasienter kan respondere meget raskt på den første dosen filgrastim og få en betydelig økning i nøytrofittallet. Det anbefales at ANC måles daglig de første 2–3 dagene med filgrastimadministrasjon. Deretter anbefales det at ANC måles minst to ganger i uken de første to ukene og deretter én gang i uken eller én gang annenhver uke under vedlikeholdsbehandling. Under periodisk dosering av filgrastim med 30 MIE (300 mikrogram)/dag kan det forekomme store variasjoner i pasientens ANC over tid. For å fastslå en pasients bunnverdi eller nadir ANC, anbefales det at det blir tatt blodprøver til ANC-måling umiddelbart før enhver planlagt filgrastimdosering.

Risiko forbundet med økte doser av myelosuppressive legemidler

Behandling med filgrastim alene utelukker ikke trombocytopeni og anemi som følge av myelosuppressive legemidler. På grunn av muligheten for å få høyere doser eller et større antall av disse legemidlene med filgrastimbehandling, kan pasienten ha høyere risiko for å utvikle trombocytopeni og anemi. Regelmessig monitorering av blodbildet anbefales (se ovenfor).

Infeksjoner og malignitet som forårsaker myelosuppresjon

Nøytropeni kan skyldes benmargsinfiltrerende opportunistiske infeksjoner som *Mycobacterium avium* kompleks eller malignitet, som for eksempel lymfom. For pasienter med kjente benmargsinfiltrerende infeksjoner eller malignitet, vurderes egnet behandling av den underliggende tilstanden i tillegg til administrasjon av filgrastim for behandling av nøytropeni. Effekten av filgrastim på nøytropeni forårsaket av benmargsinfiltrerende infeksjon eller malignitet er ikke godt dokumentert.

Spesielle forsiktighetsregler ved bærere av sigdcellegen og sigdcellesykdom

Sigdcellekriser, i noen tilfeller dødelige, har vært rapportert ved bruk av filgrastim hos pasienter som er bærere av sigdcellegen eller med sigdcellesykdom. Leger må utvise forsiktighet når de foreskriver filgrastim til pasienter som er bærere av sigdcellegen eller med sigdcellesykdom.

Alle pasienter

Nivestim inneholder sorbitol (E420). Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse, bør ikke bruke dette legemidlet.

Nivestim inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium, dvs. så godt som ”natriumfritt”.

For forbedret sporbarhet av de granulocytstимуlerende faktorene (G-CSF-er) må handelsnavnet til det administrerte legemidlet registreres tydelig i pasientens journal.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Sikkerhet og effekt av filgrastim gitt samme dag som myelosuppressiv cytotoxisk kjemoterapi er ikke fullstendig dokumentert. Filgrastim anbefales ikke gitt i perioden fra 24 timer før og 24 timer etter kjemoterapi på grunn av raskt delende myeloide cellers følsomhet overfor myelosuppressiv cytotoxisk kjemoterapi. Preliminær dokumentasjon fra et lite antall pasienter som ble behandlet samtidig med filgrastim og 5 – Fluorouracil, indikerer at graden av nøytropeni kan forverres.

Mulig interaksjon med andre hematopoietiske vekstfaktorer og cytokiner er hittil ikke undersøkt i kliniske studier.

Da litium bidrar til frigjøring av nøytrofile granulocytter, er det sannsynlig at litium kan forsterke effekten av filgrastim. Det er ikke vist at en slik interaksjon er skadelig, selv om denne interaksjonen ikke har vært spesielt undersøkt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen eller begrensede data fra bruk av filgrastim til gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduktiv toksisitet. Økt forekomst av embryo-tap er observert hos kaniner ved mange ganger den kliniske doseringen og ved maternal toksisitet (se pkt. 5.3). Det finnes rapporter i faglitteraturen som

påviser transplacental passasje av filgrastim hos gravide kvinner. Filgrastim anbefales ikke under graviditet.

Amming

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

Fertilitet

Filgrastim påvirker ikke reproduksjonsevne eller fertilitet hos hann- eller hunnrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke utført noen studier vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

a. Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I kliniske studier er 183 kreftpasienter og 96 friske forsøkspersoner eksponert for Nivestim. Sikkerhetsprofilen til filgrastim som ble observert i disse kliniske studiene, var konsistent med den som ble rapportert med referanseproduktet som ble brukt i disse studiene.

I kliniske studier av kreftpasienter var den vanligste bivirkningen muskel-skjelettsmerter som var milde eller moderate hos 10 %, og alvorlige hos 3 % av pasientene.

Det er også blitt rapportert om transplantat-mot-vert-sykdom (Graft versus Host Disease, GvHD) (se underpkt. c nedenfor).

Ved PBPC-mobilisering hos normale donorer var den hyppigst rapporterte bivirkningen muskel-skjelettsmerter. Leukocytose ble observert hos donorer, og trombocytopeni etter filgrastim og leukaferese ble også observert hos donorer. Splenomegali og miltruftur ble også rapportert. Noen tilfeller av miltruftur var fatale.

Hos SCN-pasienter var de vanligste bivirkningene forbundet med filgrastim bensmerter, generelle muskel-skjelettsmerter og splenomegali. Myelodysplastiske syndromer (MDS) eller leukemi har utviklet seg hos pasienter med kongenital nøytropeni behandlet med filgrastim (se pkt. 4.4)

Kapillærlekkasjesyndrom, som kan være livstruende hvis behandling forsinkes, er rapportert mindre vanlig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) hos kreftpasienter som fikk kjemoterapi, og friske donorer som fikk mobilisering av perifere stamceller etter administrasjon av granulocyt-kolonistimulerende faktorer, se pkt.4.4 og underpkt. c i pkt. 4.8.

I kliniske studier hos pasienter med HIV var muskel-skjelettsmerter, bensmerter og myalgi de eneste bivirkningene som ble konsistent forbundet med filgrastim.

b. Tabell med oversikt over bivirkninger

Dataene i tabellene under beskriver bivirkninger rapportert fra kliniske studier og spontane rapporter. Innen hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert i rekkefølge etter synkende alvorlighetsgrad. Data presenteres separat for kreftpasienter, PBPC-mobilisering hos normale donorer, SCN-pasienter og pasienter med HIV, hvilket gjenspeiler bivirkningsprofilene i disse populasjonene.

Kreftpasienter

| MedDRA- organklassesystem | Bivirkninger | | | | |
|--|--|---|--|---|----------------------------------|
| | Svært vanlige (≥ 1/10) | Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10) | Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100) | Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000) | Svært sjeldne (< 1/10 000) |
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer | | | Miltruptur ^a Splenomegali ^{a, e} Sigdcellekrise ^a | | |
| Forstyrrelser i immunsystemet | | Overfølsomhet mot legemidler ^a | Transplantat-mot-vert-sykdom (GvHD) ^b | | |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer | Økt urinsyrenivå i blod Økning i laktat-dehydrogenase i blod Nedsatt appetitt | | Pseudogikt ^a | | |
| Nevrologiske sykdommer | Hodepine ^a | | | | |
| Karsykdommer | | Hypotensjon | Veno-okklusiv sykdom ^d Forstyrrelser i væskevolum Kapillærlekkasje-syndrom ^a | | |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum | Orofaryngeal smerte ^a Hoste ^a Dyspné | Hemoptyse ^c | Akutt lungesvikt-syndrom ^a Lungesvikt ^a Lungeødem ^a Interstitell lungesykdom ^a Lungeinfiltrasjon ^a Lungeblødning | | |
| Gastrointestinale sykdommer | Diaré ^a Oppkast ^a Forstoppelse ^a Kvalme ^a | | | | |
| Sykdommer i lever og galleveier | Økt gamma-glutamyltransferase Økt alkalisk fosfatase i blodet | | | | |
| Hud- og underhudssykdommer | Utslett ^a Alopesi ^a | | Sweets syndrom Kutan vaskulitt ^a | | |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett | Smertor i muskel-skjelettsystemet ^c | | Forverring av revmatoid artritt | | |
| Sykdommer i nyre og urinveier | | Dysuri | Unormal urin Glomerulonefritt | | |

| MedDRA- organklassesystem | Bivirkninger | | | | |
|--|---|------------------------------------|---|---|----------------------------------|
| | Svært vanlige (≥ 1/10) | Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10) | Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100) | Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000) | Svært sjeldne (< 1/10 000) |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Asteni ^a Fatigue ^a Betennelse i slimhinner ^a Smerter ^a | Brystsmerter ^a | | | |

^a Se pkt. c

^b GvHD og dødsfall har blitt rapportert hos pasienter etter allogen benmargstransplantasjon (se pkt. c)

^c Omfatter skjelettsmerter, ryggsmerte, artralgi, myalgi, smerter i ekstremitetene, muskel-/skjelettsmerter, muskel-/skjelettsmerter i brystet, nakkesmerter

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

^e Tilfeller observert under kliniske studier

PBPC-mobilisering hos friske donorer

| MedDRA- organklassesystem | Bivirkninger | | | | |
|---|---|-------------------------------------|--|---|----------------------------------|
| | Svært vanlige (≥ 1/10) | Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10) | Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100) | Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000) | Svært sjeldne (< 1/10 000) |
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer | Trombocytopeni ^a Leukocytose ^a | Splenomegali ^a | Miltruptur ^a Sigdcellekrise ^a | | |
| Forstyrrelser i immunsystemet | | | Anafylaktisk reaksjon Alvorlig allergisk reaksjon | | |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer | | Økning i laktatdehydrogenase i blod | Hyperurikemi (økt urinsyre i blodet) | | |
| Nevrologiske sykdommer | Hodepine | | | | |
| Karsykdommer | | | Kapillærlekkasje-syndrom ^a | | |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum | | Dyspné | Lungeblødning Hemoptyse Lungeinfiltrasjon Hypoksi | | |
| Sykdommer i lever og galleveier | | Økning i alkalisk fosfatase i blod | Økning i aspartat-aminotransferase | | |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett | Smerter i muskel-skjelettsystemet ^b | | Forverring av revmatoid artritt | | |
| Sykdommer i nyre og urinveier | | | Glomerulonefritt | | |

^a Se pkt. c

^b Omfatter skjelettsmerter, ryggsmerte, artralgi, myalgi, smerter i ekstremitetene, muskel-/skjelettsmerter, muskel-/skjelettsmerter i brystet, nakkesmerter

SCN-pasienter

| MedDRA- organklassesystem | Bivirkninger | | | | |
|---|---|--|--|---|----------------------------------|
| | Svært vanlige (≥ 1/10) | Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10) | Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100) | Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000) | Svært sjeldne (< 1/10 000) |
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer | Splenomegali ^a Anemi | Miltruatur ^a Trombocytopeni ^a | Sigdcellekrise ^a | | |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer | Hyperurikemi Redusert glukose i blodet Forhøyet laktat- dehydrogenase i blodet | | | | |
| Nevrologiske sykdommer | Hodepine | | | | |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum | Epistakse | | | | |
| Gastrointestinale sykdommer | Diaré | | | | |
| Sykdommer i lever og galleveier | Hepatomegali Økt alkalisk fosfatase i blodet | | | | |
| Hud- og underhudssykdommer | Utslett | Kutan vaskulitt Alopesi | | | |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett | Smerter i muskel- skjelettsystemet ^b Artralgi | Osteoporose | | | |
| Sykdommer i nyre og urinveier | | Heamaturi Glomerulonefritt | Proteinuri | | |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | | Reaksjon på injeksjonsstedet | | | |

^a Se pkt. c

^b Omfatter skjelettsmerter, ryggsmertter, artralgi, myalgi, smerter i ekstremitetene, muskel-/skjelettsmerter, muskel-/skjelettsmerter i brystet, nakkesmerter

| MedDRA- organklassesystem | Bivirkninger | | | | | |
|---|---|------------------------------------|--|--|----------------------------------|---|
| | Svært vanlige (≥ 1/10) | Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10) | Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100) | Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000) | Svært sjeldne (< 1/10 000) | Ikke kjent (kan ikke fastslås ut ifra tilgjengelige data) |
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer | | Splenomegali ^a | Sigdcellekrise ^a | | | |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett | Smerter i muskel- skjelettsystemet ^b | | | | | |
| Sykdommer i nyre og urinveier | | | | | | Glomerulonefritt |

^a Se pkt. c

^b Omfatter skjelettsmerter, ryggmerter, artralgi, myalgi, smerter i ekstremitetene, muskel-/skjelettsmerter, muskel-/skjelettsmerter i brystet, nakkesmerter

c. Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

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

Tilfeller av kapillærlekkasjesyndrom er rapportert etter markedsføring ved bruk av granulocytstимуlerende faktor. Disse har generelt oppstått hos pasienter med fremskredne, ondartede sykdommer, sepsis, som bruker flere kjemoterapilegemidler eller gjennomgår aferese (se pkt. 4.4).

Kreftpasienter

I randomiserte placebokontrollerte kliniske studier førte ikke filgrastim til en økt forekomst av bivirkninger forbundet med cytotoxisk kjemoterapi. I disse kliniske studiene omfattet bivirkninger rapportert med samme frekvens hos pasienter behandlet med filgrastim/kjemoterapi og placebo/kjemoterapi kvalme og oppkast, alopeci, diaré, fatigue, anoreksi (reduert appetitt), betennelse i slimhinner, hodepine, hoste, hudutslett, brystmerter, asteni, faryngolaryngeal smerter (orofaryngeal smerter) og forstoppelse.

Etter markedsføring er kutan vaskulitt rapportert hos pasienter behandlet med filgrastim. Mekanismen for vaskulitt hos pasienter som får filgrastim er ikke kjent. Frekvensen er anslått som mindre vanlig ut fra kliniske forsøksdata.

Tilfeller av Sweets syndrom (akutt febril dermatose) er rapportert etter markedsføring. Frekvensen er anslått som mindre vanlig ut fra kliniske forsøksdata.

I kliniske studier og etter markedsføring er det rapportert om pulmonale bivirkninger, inkludert interstitiell lungesykdom, lungødem og lungeinfiltrasjon, som i noen tilfeller førte til respirasjonssvikt eller akutt lungesviktsyndrom hos voksne (ARDS) som kan være dødelig. (se pkt. 4.4).

Tilfeller av splenomegali og miltruftur har blitt rapportert som mindre vanlige etter administrasjon av filgrastim. Noen tilfeller av miltruftur var fatale (se pkt. 4.4).

Overfølsomhetsreaksjoner inkludert anafylakse, utslett, urtikaria, angioødem, dyspné og hypotensjon, som har oppstått både ved oppstart av eller ved senere behandling er rapportert i kliniske studier og etter markedsføring. Generelt var slike rapporter mer vanlig etter i.v. administrasjon. I noen tilfeller

har symptomene kommet tilbake ved gjentatt administrering, noe som tyder på en årsakssammenheng. Filgrastim bør avsluttes permanent hos pasienter som får en alvorlig allergisk reaksjon.

Etter markedsføring er det rapporterte enkeltstående tilfeller av sigdcelle-kriser hos pasienter som er bærere av sigdcellegen eller med sigdcellesykdom (se pkt. 4.4). Frekvensen er anslått som mindre vanlig ut fra kliniske forsøksdata.

Pseudogikt er rapportert hos kreftpasienter behandlet med filgrastim. Frekvensen er anslått som mindre vanlig ut fra kliniske forsøksdata.

PBPC-mobilisering hos normale donorer

Generelt asymptomatiske tilfeller av splenomegali og tilfeller av miltruptur har vært rapportert hos friske donorer (og pasienter) som henholdsvis vanlige og mindre vanlige etter administrasjon av granulocyt-kolonistimulerende faktorer (G-CSF-er). Enkelte tilfeller av miltruptur har vært fatale (se pkt. 4.4).

Det er rapportert om tilfeller av pulmonale bivirkninger (hemoptyse, lungeblødning, lungeinfiltrater, dyspné og hypoksi) (se pkt. 4.4).

Tilfeller av forverring av symptomer på artritt er observert som mindre vanlige.

Leukocytose (antall hvite blodlegemer (WBC) $> 50 \times 10^9/l$) ble observert hos 41 % av donorene og forbigående trombocytopeni (plattetall $< 100 \times 10^9/l$) etter filgrastim, og leukaferese ble observert hos 35 % av donorene (se pkt. 4.4).

Hos SCN-pasienter

Observerte bivirkninger omfatter splenomegali, som i et fåtall tilfeller kan være progressiv, miltruptur og trombocytopeni (se pkt. 4.4).

Bivirkninger som kan være relatert til filgrastimbehandling og som typisk forekom hos < 2 % av SCN-pasientene var reaksjoner på injeksjonsstedet, hodepine, hepatomegali, artralgi, alopeci, osteoporose og utslett.

Ved langtidsbruk er kutan vaskulitt rapportert hos 2 % av SCN-pasienter

Hos pasienter med HIV

Det var rapportert splenomegali relatert til filgrastimbehandling hos < 3 % av pasientene. I alle tilfellene var denne mild til moderat ved klinisk undersøkelse, og det kliniske forløpet var godartet; ingen pasienter fikk diagnosen hypersplenisme, og ingen pasienter gjennomgikk splenektomi. Siden splenomegali er et vanlig funn hos pasienter med HIV-infeksjon og er til stede i varierende grad hos de fleste pasienter med AIDS, er relasjonen til filgrastimbehandling uklar (se pkt. 4.4).

d. Pediatrik populasjon

Data fra kliniske studier med pediatriske pasienter tyder på at sikkerheten og effekten av filgrastim er lik hos både voksne og barn som mottar cytotoxisk kjemoterapi, og viser ingen aldersrelaterte forskjeller i farmakokinetikken til filgrastim. Den eneste bivirkningen som konsekvent ble rapportert var muskel-skjelettsmerter, noe som ikke avviker fra erfaringen i den voksne populasjonen.

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

e. Andre spesielle populasjoner

Geriatrisk bruk

Det ble ikke observert noen generelle forskjeller i sikkerhet eller effekt hos pasienter over 65 år sammenlignet med yngre voksne pasienter (> 18 år) som mottok cytotoksisk kjemoterapi, og klinisk erfaring har ikke identifisert forskjeller i responsen mellom eldre og yngre voksne pasienter. Det foreligger ikke tilstrekkelige data til å evaluere bruken av filgrastim hos geriatriske pasienter for andre godkjente indikasjoner for filgrastim.

Pediatrike pasienter med alvorlig kronisk nøytropeni (SCN)

Det har vært rapportert tilfeller av redusert bentetthet og osteoporose hos pediatrike pasienter med alvorlig kronisk nøytropeni under kronisk behandling med filgrastim. Frekvensen er anslått som "vanlig" ut fra kliniske forsøksdata.

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Effektene av en overdosering med filgrastim er ikke fastslått.

Dersom filgrastimbehandlingen avsluttes, reduseres vanligvis det sirkulerende nøytrofilitallet med 50 % innen 1 til 2 dager, og vender tilbake til normale verdier innen 1–7 dager.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

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

Humant G-CSF er et glykoprotein som regulerer produksjon og frigjøring av funksjonelle nøytrofile granulocytter fra benmargen. Nivestim som inneholder r-metHuG-CSF (filgrastim), forårsaker en markert økning i antall perifere nøytrofile granulocytter i blodet innen 24 timer, med en mindre økning i monocytter. Hos noen SCN-pasienter kan filgrastim også indusere en mindre økning i antall sirkulerende eosinofiler og basofiler i forhold til baseline; noen av disse pasientene kan ha eosinofili eller basofili allerede før behandlingen. Økningen av antallet nøytrofile granulocytter er doseavhengig ved anbefalt dosering. Nøytrofile granulocytter som er produsert som respons på filgrastim, viser normal eller forsterket funksjon som demonstrert i tester av kjemotaktisk og fagocytisk funksjon. Etter avsluttet filgrastimbehandling reduseres antallet sirkulerende nøytrofile granulocytter med 50 % innen 1 til 2 dager, og normale nivåer oppnås innen 1 til 7 dager.

Bruk av filgrastim hos pasienter som får cytotoksisk kjemoterapi fører til signifikant reduksjon av insidens, alvorlighetsgrad og varighet av nøytropeni og febril nøytropeni. Behandling med filgrastim reduserer signifikant varigheten av febril nøytropeni, bruk av antibiotika og hospitalisering etter induksjonskjemoterapi for akutt myelogenøs leukemi eller myeloablativ terapi etterfulgt av benmargstransplantasjon. Insidens av feber og dokumenterte infeksjoner ble ikke redusert under noen av forholdene. Feberens varighet ble ikke redusert hos pasienter som gjennomgikk myeloablativ behandling etterfulgt av benmargstransplantasjon.

Bruk av filgrastim, enten alene eller etter kjemoterapi, mobiliserer hematopoietiske stamceller i perifert blod. Disse autologe PBPCene kan høstes og infuseres etter høydose cytotoksisk behandling, enten i stedet for eller i tillegg til benmargstransplantasjon. Infusjon av PBPCer akselererer hematopoietisk restitusjon og reduserer varigheten av risikoen for blødningskomplikasjoner og behov for blodpladettransfusjoner.

Mottakere av allogene PBPCer mobilisert ved filgrastim erfarte en signifikant raskere hematologisk restitusjon, noe som førte til en signifikant reduksjon i tid for ustøttet blodplaterestitusjon, sammenlignet med allogen benmargstransplantasjon.

En retrospektiv europeisk studie som evaluerte bruk av G-CSF etter allogen benmargstransplantasjon hos pasienter med akutt leukemi, tydet på en økning i risiko for GvHD, behandlingsrelatert mortalitet (TRM) og mortalitet ved administrering av G-CSF. I en separat retrospektiv internasjonal studie hos pasienter med akutt og kronisk myelogen leukemi ble det ikke sett effekt på risiko for GvHD, TRM og mortalitet. En meta-analyse av allogene transplantasjonsstudier, inklusive resultatene fra ni prospektive randomiserte legemiddelutprøvinger, 8 retrospektive studier og 1 kaskontrollert studie, fant ingen effekt på risiko for akutt GvHD, kronisk GvHD eller tidlig behandlingsrelatert mortalitet.

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

^aAnalysen omfatter studier av benmargstransplantasjon i denne perioden; enkelte studier benyttet GM-CSF (granulocyt-makrofag-kolonistimulerende faktor)

^bAnalysen omfattet pasienter som fikk benmargstransplantasjon i denne perioden

Bruk av filgrastim for mobilisering av PBPCer hos normale donorer før allogen PBPC-transplantasjon
Til normale donorer administreres en dose på 10 mikrogram/kg/dag, gitt subkutant i 4–5 påfølgende dager for å gi en innhøsting av $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺-celler/kg mottakers kroppsvekt hos flertallet av donorene etter to leukafereser.

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

Bruk av filgrastim hos pasienter med HIV-infeksjoner vedlikeholder normale nøytrofilitall for å muliggjøre planlagt dosering av antivirale midler og/eller andre myelosuppressive legemidler. Det er ingen dokumentasjon for at pasienter med HIV infeksjon som behandles med filgrastim, får økt HIV-replikasjon.

I likhet med andre hematopoietiske vekstfaktorer har G-CSF vist *in vitro*-stimulerende egenskaper på humane endotelialceller.

Effekt og sikkerhet for Nivestim er vurdert i randomiserte, kontrollerte fase III-studier ved brystkreft. Det var ingen relevante forskjeller mellom Nivestim og referanseproduktet med hensyn til varighet av alvorlig nøytropeni og insidens av febril nøytropeni.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

En randomisert, åpen, enkeltdose, kontrollert crossover-studie hos 46 friske frivillige har vist at farmakokinetisk profil for Nivestim var sammenlignbar med referanseproduktet etter subkutan og intravenøs administrasjon. En annen randomisert, dobbeltblind, flerdose, kontrollert crossover-studie hos 50 friske frivillige har vist at farmakokinetisk profil for Nivestim var sammenlignbar med referanseproduktet etter subkutan administrasjon.

Det er påvist at filgrastim-clearance følger første-ordens farmakokinetikk etter både subkutan og intravenøs administrasjon. Halveringstiden i serum for filgrastim er ca 3,5 timer, med en clearance på ca. 0,6 ml/min/kg. Kontinuerlig infusjon med filgrastim over en periode på opptil 28 dager til pasienter under restitusjon etter autolog benmargstransplantasjon, ga ingen dokumentasjon for legemiddelakkumulering og sammenlignbare eliminasjonshalveringstider. Det er en positiv lineær korrelasjon mellom dose og serumkonsentrasjon for filgrastim, både ved intravenøs og subkutan administrasjon. Etter subkutan administrasjon av anbefalt dose, ble serumkonsentrasjonene vedlikeholdt på over 10 ng/ml i 8 til 16 timer. Distribusjonsvolumet i blodet er ca. 150 ml/kg.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

Hos gravide rotter ble det ikke observert maternal eller føtal toksisitet ved doser opptil 575 mikrogram/kg/dag.

Avkom av rotter som fikk filgrastim i perinatal periode og ammeperiode viste forsinket ekstern differensiering og vekstretardasjon (≥ 20 mikrogram/kg/dag) og lett redusert overlevelsesrate (100 mikrogram/kg/dag).

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Iseddik
Natriumhydroksid
Sorbitol (E420)
Polysorbat 80
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Nivestim skal ikke fortynnes med natriumkloridoppløsninger.

Fortynnet filgrastim kan absorberes til glass og plastmaterialer med mindre det fortynnes i glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske, oppløsning (se pkt. 6.6)

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under punkt 6.6.

6.3 Holdbarhet

Ferdigfylt sprøyte

30 måneder.

Etter fortynning

Kjemisk og fysisk stabilitet av bruksferdig oppløsning er vist for 24 timer ved 2 °C–8 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er det brukerens ansvar å overholde oppbevaringstid og -betingelser før preparatet brukes, som normalt ikke skal overstige 24 timer ved 2 °C–8 °C, med mindre rekonstitueringen har foregått under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2 °C til 8 °C).

Skal ikke fryses.

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

Utsiktet eksponering for temperaturer under frysepunktet opptil 24 timer har ingen uheldig påvirkning på stabiliteten til Nivestim. De frosne ferdigfylte sprøytene kan tines og deretter oppbevares kjølig til fremtidig bruk. Hvis eksponeringen har vart lenger enn 24 timer eller hvis den er frossen mer enn én gang, skal Nivestim IKKE brukes.

Innenfor holdbarhetstiden og ved ambulatorisk bruk kan pasienten ta produktet ut av kjøleskapet og oppbevare det i romtemperatur (ikke over 25 °C) i én periode på opptil 15 dager. Etter denne tid skal produktet ikke legges i kjøleskap igjen, men kasseres.

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold) og spesielt utstyr for bruk, administrering eller implantasjon

Nivestim 12 MIE/0,2 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

Ferdigfylt sprøyte (type I glass) med injeksjonsnål (rustfritt stål) med nålebeskytter, inneholdende 0,2 ml injeksjons- eller infusjonsvæske.

Nivestim 30 MIE/0,5 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning, Nivestim 48 MIE/0,5 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

Ferdigfylt sprøyte (type I glass) med injeksjonsnål (rustfritt stål) med nålebeskytter, inneholdende 0,5 ml injeksjons- eller infusjonsvæske.

Pakningene inneholder 1, 5, 8 eller 10 ferdigfylte sprøyter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon <og annen håndtering>

Ved behov kan Nivestim fortynnes i glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske, oppløsning.

Fortynning til en sluttkonsentrasjon lavere enn 0,2 MIE (2 mikrogram) per ml anbefales ikke på noe tidspunkt.

Oppløsningen skal inspiseres visuelt før bruk. Bare klar oppløsning uten partikler må brukes.

For pasienter som behandles med filgrastim fortynnet til konsentrasjoner under 1,5 MIE (15 mikrogram) per ml, må humant serumalbumin (HSA) tilsettes til en sluttkonsentrasjon på 2 mg/ml.

Eksempel: i et endelig injeksjonsvolum på 20 ml skal totaldose med filgrastim på mindre enn 30 MIE (300 mikrogram) tilsettes 0,2 ml humant albumin 20 %.

Når filgrastim er fortynnet med glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske, oppløsning, er den kompatibel med glass og en rekke plasttyper, inkludert PVC, polyolefin (en kopolymer av polypropylen og polyetylen) og polypropylen.

Nivestim inneholder ikke konserveringsmidler. Med tanke på den potensielle risikoen for mikrobiell kontaminasjon, skal Nivestim-sprøytene kun brukes én gang. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Hospira UK Limited
Horizon
Honey Lane
Hurley
Maidenhead
SL6 6RJ
Storbritannia
Tlf.: + 44 (0) 1628 515500
Faks: + 44 (0) 1628 829827

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/631/001
EU/1/10/631/002
EU/1/10/631/003
EU/1/10/631/004
EU/1/10/631/005
EU/1/10/631/006
EU/1/10/631/007
EU/1/10/631/008
EU/1/10/631/009
EU/1/10/631/010
EU/1/10/631/011
EU/1/10/631/012

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 08. juni 2010
Dato for siste fornyelse: 27. mai 2015

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

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

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

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

Hospira Zagreb d.o.o.
Prudnička cesta 60
10291 Prigorje Brdovečko
Kroatia

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

Hospira Enterprises B.V.
Randstad 22-11
1316 BN Almere
Nederland

Hospira Zagreb d.o.o.
Prudnička cesta 60
10291 Prigorje Brdovečko
Kroatia

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

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

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon. Videre skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i URD-listen (Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83 og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

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

• **Risikohåndteringsplan (RMP)**

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

En oppdatert RMP skal sendes inn årlig inntil fornyelse.

Når innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, skal de sendes inn samtidig.

I tillegg skal en oppdatert RMP sendes inn:

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

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE
YTTEREMBALLASJE**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nivestim 12 MIE/0,2 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
filgrastim

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylt sprøyte inneholder 12 millioner enheter (MIE) (120 mikrogram) filgrastim i 0,2 ml (0,6 mg/ml)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

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

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.
1 ferdigfylt sprøyte med 0,2 ml.
5 ferdigfylte sprøyter med 0,2 ml.
8 ferdigfylte sprøyter med 0,2 ml.
10 ferdigfylte sprøyter med 0,2 ml.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun til engangsbruk.
Til intravenøs eller subkutan bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Nålebeskytter er festet til den ferdigfylte sprøyten for å hindre stikkskader. Les pakningsvedlegget for instruksjoner om hvordan nålebeskytteren håndteres.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:
Etter fortykning skal produktet brukes innen 24 timer.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2 °C–8 °C). Skal ikke fryses.
Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

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

Hospira UK Limited
Hurley
SL6 6RJ
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/631/001
EU/1/10/631/002
EU/1/10/631/003
EU/1/10/631/010

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Nivestim 12 MIE/0,2 ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC:
SN:
NN:

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE
YTTEREMBALLASJE**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nivestim 30 MIE/0,5 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
filgrastim

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylt sprøyte inneholder 30 millioner enheter (MIE) (300 mikrogram) filgrastim i 0,5 ml (0,6 mg/ml)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

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

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.
1 ferdigfylt sprøyte med 0,5 ml.
5 ferdigfylte sprøyter med 0,5 ml.
8 ferdigfylte sprøyter med 0,5 ml.
10 ferdigfylte sprøyter med 0,5 ml.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun til engangsbruk.
Til intravenøs eller subkutan bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Nålebeskytter er festet til den ferdigfylte sprøyten for å hindre stikkskader. Les pakningsvedlegget for instruksjoner om hvordan nålebeskytteren håndteres.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:
Etter fortykning skal produktet brukes innen 24 timer.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2 °C–8 °C). Skal ikke fryses.
Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

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

Hospira UK Limited
Hurley
SL6 6RJ
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/631/004
EU/1/10/631/005
EU/1/10/631/006
EU/1/10/631/011

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Nivestim 30 MIE/0,5 ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC:
SN:
NN:

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE
YTTEREMBALLASJE**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nivestim 48 MIE/0,5 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
filgrastim

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylt sprøyte inneholder 48 millioner enheter (MIE) (480 mikrogram) filgrastim i 0,5 ml
(0,96 mg/ml)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

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

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.
1 ferdigfylt sprøyte med 0,5 ml.
5 ferdigfylte sprøyter med 0,5 ml.
8 ferdigfylte sprøyter med 0,5 ml.
10 ferdigfylte sprøyter med 0,5 ml.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun til engangsbruk.
Til intravenøs eller subkutan bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Nålebeskytter er festet til den ferdigfylte sprøyten for å hindre stikkskader. Les pakningsvedlegget for
instrukser om hvordan nålebeskytteren håndteres.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:
Etter fortynning skal produktet brukes innen 24 timer.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2 °C–8 °C). Skal ikke fryses.
Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

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

Hospira UK Limited
Hurley
SL6 6RJ
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/631/007
EU/1/10/631/008
EU/1/10/631/009
EU/1/10/631/012

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Nivestim 48 MIE/0,5 ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC:
SN:
NN:

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

MERKING SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Nivestim 12 MIE/0,2 ml injeksjon/infusjon
filgrastim
s.c./i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,2 ml

6. ANNET

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

MERKING SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Nivestim 30 MIE/0,5 ml injeksjon/infusjon
filgrastim
s.c./i.v

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,5 ml

6. ANNET

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

MERKING SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Nivestim 48 MIE/0,5 ml injeksjon/infusjon
filgrastim
s.c./i.v

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,5 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Nivestim 12 MIE/0,2 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
Nivestim 30 MIE/0,5 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
Nivestim 48 MIE/0,5 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
filgrastim

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Nivestim er, og hva det brukes mot

Hva Nivestim er

Nivestim er en vekstfaktor for hvite blodceller (granulocytstoloniserende faktor) og tilhører en gruppe legemidler som kalles cytokiner. Vekstfaktorer er proteiner som produseres naturlig i kroppen, men som også kan fremstilles bioteknologisk til medisinsk bruk. Nivestim virker ved å stimulere benmargen til å produsere flere hvite blodceller.

En reduksjon i antallet hvite blodceller (nøytropeni) kan oppstå av flere årsaker og gjør kroppen din mindre motstandsdyktig mot infeksjoner. Nivestim stimulerer benmargen til å produsere nye hvite celler raskt.

Nivestim kan brukes:

- til å øke antallet hvite blodceller etter behandling med kjemoterapi, for å forebygge infeksjoner;
- til å øke antallet hvite blodceller etter en benmargstransplantasjon, for å forebygge infeksjoner;
- før høydose kjemoterapi for å stimulere benmargen til å produsere flere stamceller som kan samles opp og gis tilbake til deg etter behandling. Disse kan tas fra deg eller fra en donor. Stamcellene går så tilbake i benmargen og produserer blodceller.
- til å øke antallet hvite blodceller, dersom du lider av alvorlig kronisk nøytropeni (reduert antall hvite blodceller), for å forebygge infeksjoner.
- hos pasienter med avansert HIV-infeksjon for å bidra til å redusere risikoen for infeksjoner.

2. Hva du må vite før du bruker Nivestim

Bruk ikke Nivestim

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

Advarsler og forsiktighetsregler

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

Gi legen din beskjed før behandlingen starter dersom du har:

- sigdcelleanemi, da Nivestim kan forårsake sigdcellekrise
- benskjørhet (osteoporose).

Informer legen din umiddelbart under behandling med Nivestim dersom du:

- får smerter i øvre, venstre del av magen, smerter under venstre ribben eller ytterst på venstre skulder (dette kan være symptomer på forstørret milt (splenomegali) eller mulig sprukket milt).
- merker uvanlige blødninger eller blåmerkedannelse (dette kan være symptomer på redusert antall blodplater (trombocytopeni), noe som reduserer blodets evne til å koagulere).
- får plutselige tegn på allergi, for eksempel utslett, kløe eller elveblest på huden, hevelser i ansiktet, på leppene, på tungen eller på andre deler av kroppen, kortpustethet, hvesende pust eller vanskeligheter med å puste, ettersom dette kan være tegn på en alvorlig allergisk reaksjon.
- opplever hevelse i ansiktet eller anklene, blod i urinen eller brun urin eller du merker at du har mindre urinmengde enn vanlig.

Tap av respons på filgrastim

Hvis du opplever tap av respons eller at du ikke opprettholder responsen på filgrastimbehandlingen vil legen undersøke årsakene til dette, blant annet om du har utviklet antistoffer som nøytraliserer effekten av filgrastim.

Legen ønsker kanskje å følge deg opp ekstra nøye, se avsnitt 4 i dette pakningsvedlegget.

Dersom du er en pasient med alvorlig kronisk nøytropeni, kan du ha risiko for å utvikle blodkreft (leukemi, myelodysplastisk syndrom (MDS)). Du bør snakke med legen din om risikoen for å utvikle blodkreft og om hvilke tester som må tas. Hvis du utvikler eller det er sannsynlig at du kommer til å utvikle blodkreft, skal du ikke bruke Nivestim, med mindre du får beskjed om dette av legen din.

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

Vær spesielt forsiktig med bruk av andre legemidler som stimulerer hvite blodceller

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

Andre legemidler og Nivestim

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

Graviditet og amming

Nivestim er ikke testet på gravide eller ammende kvinner.

Det er viktig å fortelle legen din hvis du:

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

Hvis du blir gravid under behandling med Nivestim, må du informere legen din.

Med mindre legen din gir deg en annen beskjed, må du slutte å amme når du bruker Nivestim.

Kjøring og bruk av maskiner

Nivestim skal ikke påvirke evnen din til å kjøre bil og bruke maskiner. Det anbefales imidlertid at du venter og ser hvordan du føler deg etter at du har tatt Nivestim før du kjører eller bruker maskiner.

Nivestim inneholder natrium og sorbitol

Nivestim inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium per dose, dvs. så godt som ”natriumfritt”.

Nivestim inneholder sorbitol (E420). Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Nivestim

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

Hvordan gis Nivestim og hvor mye skal jeg ta?

Nivestim gis vanligvis som en daglig injeksjon i vevet under huden (subkutan injeksjon). Det kan også gis som en daglig, langsom injeksjon i en blodåre (intravenøs infusjon). Vanlig dose varierer avhengig av sykdommen din og vekten din. Legen din forteller deg hvor mye Nivestim du skal ta.

Pasienter som får benmargstransplantasjon etter kjemoterapi:

Du vil vanligvis få din første dose med Nivestim minst 24 timer etter kjemoterapien og minst 24 timer etter at du fikk benmargstransplantasjon.

Hvor lenge må jeg ta Nivestim?

Du må ta Nivestim inntil antallet hvite blodceller i kroppen din er normalt igjen. Blodprøver vil tas regelmessig for å overvåke antallet hvite blodceller i kroppen din. Legen din vil fortelle deg hvor lenge du må ta Nivestim.

Bruk hos barn

Nivestim brukes i behandling av barn som får kjemoterapi eller som har et alvorlig lavt antall hvite blodceller (nøytropeni). Doseringen for barn som får kjemoterapi er den samme som for voksne.

Dersom du tar for mye Nivestim

Hvis du tror du har fått i deg for mye, må du kontakte lege så fort som mulig.

Dersom du har glemt å ta Nivestim

Hvis du har glemt å ta en injeksjon, må du kontakte legen din så raskt som mulig.

Kontakt lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger.

Ta umiddelbart kontakt med legen under behandlingen:

- dersom du får en allergisk reaksjon, inkludert svakhet, blodtrykksfall, pustevansker, hevelse i ansiktet (anafylaksi), hudutslett, kløende utslett (urtikaria), opphovning av ansiktet, leppene, munnen, tungen eller halsen (angioødem) og kortpustethet (dyspné). Overfølsomhet er vanlig hos pasienter med kreft.
- dersom du får hoste, feber og pustevansker (dyspné), fordi dette kan være et tegn på Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). ARDS er mindre vanlig hos pasienter med kreft.

- dersom du får smerter i øvre, venstre del av magen, smerter under venstre ribben eller smerter ytterst på skulderen, da det kan være et problem med milten (forstørret milt (splenomegali) eller sprukket milt)
- dersom du blir behandlet for alvorlig kronisk nøytropeni og du har blod i urinen (hematuri). Legen kan ta regelmessige urinprøver hvis du opplever denne bivirkningen, eller hvis det blir funnet proteiner i urinen din (proteinuri).
- dersom du har noen av de følgende, eller en kombinasjon av følgende bivirkninger:
 - hevelse eller hovenhet, noe som kan være forbundet med mindre hyppig vannlating, pustevansker, hevelse i mageregionen og metthetsfølelse samt en generell tretthetsfølelse. Disse symptomene utvikler seg generelt raskt.

Disse kan være symptomer på en mindre vanlig (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer) lidelse som kalles ”kapillærlekkasjesyndrom”, som fører til at blod lekker fra de mindre blodkarene inn i kroppen din og krever øyeblikkelig medisinsk behandling.

- dersom du får nyreskade (glomerulonefritt). Det har blitt observert nyreskade hos pasienter som har fått filgrastim. Kontakt lege umiddelbart hvis du opplever hevelse i ansiktet eller ankene, blod i urinen eller brun urin eller du merker at du har mindre urinmengde enn vanlig.

En svært hyppig bivirkning ved bruk av filgrastim er smerter i muskler eller knokler (muskel- og skjelettsmerter) som kan lindres ved å ta vanlige smertelindrende legemidler (analgetika). Hos pasienter som gjennomgår stamcelle- eller benmargstransplantasjon, kan transplantat-mot-vert-sykdom (GvHD) forekomme. Dette betyr at donorcellene reagerer på pasienten som mottar transplantatet. Tegn og symptomer omfatter utslett på håndflatene eller under føttene og sår i munnen, magen, leveren, huden eller øynene, lungene, skjede og ledd. Hos normale stamcelledonor ser man svært ofte økning i antallet hvite blodceller (leukocytose) og reduksjon i antallet trombocytter, noe som reduserer blodets evne til å koagulere (trombocytopeni). Dette vil bli overvåket av legen din.

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

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

hos kreftpasienter

- endringer i blodsammensetningen
- økning av visse enzymer i blodet
- nedsatt appetitt
- hodepine
- smerter i munnen og halsen (orofaryngeal smerte)
- hoste
- diaré
- oppkast
- forstoppelse
- kvalme
- hudutslett
- uvanlig håravfall eller tynnere hår (alopesi)
- smerter i muskler eller skjelett
- generell svakhet (asteni)
- tretthet (fatigue)
- sårhet og hevelse i slimhinnen i fordøyelseskanalen som går fra munnen til endetarmsåpningen (slimhinnebetennelse)
- kortpustethet (dyspné)
- smerter

hos normale stamcelledonor

- redusert antall blodplater som reduserer blodets evne til å koagulere (trombocytopeni)
- økning i antall hvite blodceller (leukocytose)
- hodepine
- smerter i muskler eller skjelett

hos pasienter med alvorlig, kronisk nøytropeni

- forstørret milt (splenomegali)
- lavt antall røde blodceller (anemi)
- endringer i blodsammensetningen
- økning av visse typer enzymer i blodet
- hodepine
- neseblødninger (epistakse)
- diaré
- forstørrelse av leveren (hepatomegali)
- hudutslett
- smerter i muskler eller skjelett
- leddsmerter (artralg)

hos HIV-pasienter

- smerter i muskler eller skjelett

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

hos kreftpasienter

- allergisk reaksjon (overfølsomhet mot legemiddel)
- lavt blodtrykk (hypotensjon)
- smerter ved vannlating (dysuri)
- brystsmerter
- hoste opp blod (hemoptyse)

hos normale stamcelledonorer

- økning av visse enzymer i blodet
- kortpustethet (dyspné)
- forstørret milt (splenomegali)

hos pasienter med alvorlig, kronisk nøytropeni

- sprukket milt
- reduksjon i antall blodplater, som reduserer blodets evne til å koagulere (trombocytopeni)
- endringer i blodsammensetningen
- betennelse i blodkar i huden (kutan vaskulitt)
- uvanlig håravfall eller tynnere hår (alopesi)
- sykdom som forårsaker tap av beintetthet, gjør dem svakere, mer skrøpelige og utsatt for brudd (osteoporose)
- blod i urinen (hematuri)
- smerter på injeksjonsstedet
- skade på de små filtrene i nyrene (glomerulonefritt)

hos HIV-pasienter

- forstørret milt (splenomegali)

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

hos kreftpasienter

- sprukket milt
- forstørret milt (splenomegali)
- kraftig smerter i skjelett, bryst, mage eller ledd (sigdcellekrise)
- avstøtning av transplantert benmarg (transplantat-mot-vert-sykdom)
- smerter og hevelse i ledd, tilsvarende gikt (pseudogikt)
- alvorlig lungebetennelse som gjør det vanskelig å puste (akutt respiratorisk syndrom)
- lungene fungerer ikke som de skal, noe som fører til kortpustethet (pustesvikt)
- hevelse og/eller væske i lungene (lungeødem)
- betennelse i lungene (interstitiell lungesykdom)
- unormale funn på røntgenbilder av lungene (lungeinfiltrering)

- plommefargede, hovne, smertefulle sår på armer/ben, noen ganger i ansikt og nakke sammen med feber (Sweets syndrom)
- betennelse i blodkarene i huden (kutan vaskulitt)
- forverring av leddgikt
- unormal endring i urinen
- leverskade forårsaket av blokkering av de små venene i leveren (veno-okklusiv sykdom)
- lungeblødning
- en endring i hvordan kroppen regulerer væsker i kroppen som kan føre til oppblåsthet
- skade på de små filtrene i nyrene (glomerulonefritt)

hos normale stamcelledonorer

- sprukket milt
- kraftig smerter i skjelett, bryst, mage eller ledd (sigdcellekrise)
- plutselig, livstruende allergisk reaksjon (anafylaktisk reaksjon)
- alvorlig allergisk reaksjon
- endringer i blodsammensetningen
- lungeblødning
- hoste opp blod (hemoptyse)
- unormale funn på røntgenbilder av lungene (lungeinfiltrering)
- mangel på oksygenopptak i lungene (hypoksi)
- økning av visse enzymer i blodet
- forverring av leddgikt
- skade på de små filtrene i nyrene (glomerulonefritt)

hos pasienter med alvorlig, kronisk nøytropeni

- kraftig smerter i skjelett, bryst, mage eller ledd (sigdcellekrise)
- for mye protein i urinen (proteinuri)

hos HIV-pasienter

- kraftig smerter i skjelett, bryst, mage eller ledd (sigdcellekrise)

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data):

- skade på de små filtrene i nyrene dine (glomerulonefritt)

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer Nivestim

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Oppbevares og transporteres nedkjølt (ved 2 °C–8 °C). Skal ikke fryses. Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys. Sprøyten kan tas ut av kjøleskapet og ligge i romtemperatur i en enkelt periode på maksimalt 15 dager (men ikke over 25 °C).

Bruk ikke Nivestim hvis oppløsningen er uklar eller inneholder partikler.

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Nivestim

- Virkestoffet er filgrastim. 1 ml inneholder 60 millioner internasjonale enheter [MIE] (600 mikrogram) eller 96 millioner internasjonale enheter [MIE] (960 mikrogram) filgrastim.
- Nivestim 12 MIE/0,2 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning. Hver ferdigfylt sprøyte inneholder 12 millioner internasjonale enheter (MIE), 120 mikrogram filgrastim i 0,2 ml (tilsvarende 0,6 mg/ml)
- Nivestim 30 MIE/0,5 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning. Hver ferdigfylt sprøyte inneholder 30 millioner internasjonale enheter (MIE), 300 mikrogram filgrastim i 0,5 ml (tilsvarende 0,6 mg/ml)
- Nivestim 48 MIE/0,5 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning. Hver ferdigfylt sprøyte inneholder 48 millioner internasjonale enheter (MIE), 480 mikrogram filgrastim i 0,5 ml (tilsvarende 0,96 mg/ml)
- Andre innholdsstoffer er: Iseddik, natriumhydroksid, polysorbat 80, sorbitol (E420) og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Nivestim ser ut og innholdet i pakningen

Nivestim er en injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning i en ferdigfylt sprøyte og er en klar og fargeløs oppløsning med injeksjonsnål (rustfritt stål) og nålebeskytter. Det er 1, 5, 8 eller 10 sprøyter i hver pakning. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Navn på innehaveren av markedsføringstillatelsen

Hospira UK Limited
Horizon
Honey Lane
Hurley
Maidenhead
SL6 6RJ
Storbritannia
Tlf.: + 44 (0) 1628 515500
Faks: + 44 (0) 1628 829827

Tilvirker

Hospira Enterprises B.V.
Randstad 22-11
1316 BN Almere
Nederland

Hospira Zagreb d.o.o.
Prudnička cesta 60
10291 Prigorje Brdovečko
Kroatia

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

België/Belgique/Belgien

Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

България

Alvogen Pharma Bulgaria Ltd
Тел.: + 359 2 441 7136

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

Deutschland

Pfizer Pharma PFE GmbH
Tel: + 49 (0)800 8535555

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Aenorasis S.A.
Τηλ: + 30 210 6136332

España

Pfizer GEP, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer PFE France
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Alvogen d.o.o.
Tél/Tel: + 385 1 6641 830

Ireland

Hospira Ireland Sales Limited
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer Italia Srl
Tel: +39 06 33 18 21

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Malta

Hospira UK Limited
Tel: + 44 (0) 1628 515500

Nederland

Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H
Tel: +43 (0)1521 15-0

Polska

Alvogen Poland Sp. z.o.o.
Tel.: + 482 24609200

Portugal

Hospira Portugal Lda
Tel: +351 21 423 55 00

România

Alvogen Romania SRL
Tel: +(40) 21 351 0286

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer PFE Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Κύπρος
Hospira UK Limited
Τηλ: + 44 (0) 1628 515500

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

United Kingdom
Hospira UK Limited
Tel: + 44 (0) 1628 515500

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

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

Informasjon til pasienten for å injisere seg selv

Dette avsnittet inneholder informasjon om hvordan du kan gi deg selv injeksjoner med Nivestim. Det er viktig at du ikke forsøker å gi deg selv injeksjoner uten at du har fått spesiell opplæring av din lege eller sykepleier. Det er også viktig at du kvitter deg med sprøyten i en tett beholder. Dersom du er usikker på hvordan du gir deg selv injeksjoner eller du har spørsmål, ta kontakt med lege eller sykepleier for hjelp.

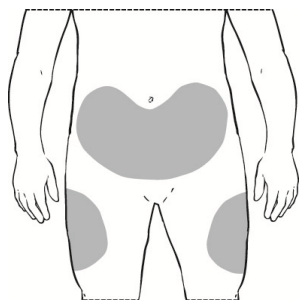
Hvordan injiserer jeg meg selv med Nivestim?

Nivestim gis normalt én gang daglig ved injeksjon, vanligvis i vevet like under huden. Dette kalles en subkutan injeksjon.

Hvis du lærer deg hvordan du injiserer deg selv, trenger du ikke å vente hjemme på at en pleier skal komme innom for å sette den, og du slipper å dra på sykehuset eller legekantoret for å få injeksjonene dine.

Du må sette injeksjonene til omtrent samme tid hver dag. De best egnede stedene å sette injeksjonene er:

- fremsiden av lårene
- magen, med unntak av området rundt navlen.



Det beste er å bytte injeksjonssted hver dag for å unngå risikoen for å bli sår på injeksjonsstedet.

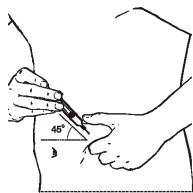
Utstyr som du trenger til injeksjonen

For å gi deg selv en subkutan injeksjon trenger du:

- En ferdigfylt sprøyte med Nivestim
- En kanylettett beholder (stikksikker beholder) slik at du trygt kan kvitte deg med sprøyten
- Alkoholholdig tørkeserviett (hvis anbefalt av legen eller pleieren din)

Hva skal jeg gjøre før jeg gir meg selv en subkutan injeksjon med Nivestim?

1. Forsøk å injisere på omtrent samme tid hver dag.
2. Ta den ferdigfylte sprøyten med Nivestim ut av kjøleskapet og la den nå romtemperatur (omtrent 25 °C). Dette tar omtrent 15–30 minutter. Sjekk utløpsdatoen på den ferdigfylte sprøyten etikett (EXP) for å forsikre deg om at den ikke har utløpt. Sørg for å ha beholderen som du skal kaste sprøyten i, i nærheten.
3. Finn et behagelig sted med godt lys til å sette injeksjonen, og sjekk dosen du har fått foreskrevet
4. Vask hendene grundig med såpe og vann.
5. Ta sprøyten ut av blisterpakningen og sjekk utseendet på Nivestim-oppløsningen. Det må være en klar og fargeløs væske uten synlige partikler Du må ikke bruke Nivestim-sprøyten hvis det er partikler i oppløsningen eller hvis væske har lekket ut av sprøyten
6. Hold sprøyten med spissen pekende oppover. Fjern beskyttelsesdekslet fra sprøyten. Sprøyten er nå klar til bruk. Det kan være en liten luftboble i sprøyten. Du behøver ikke å fjerne luftboblen før injeksjon. Injeksjon av en oppløsning med en luftboble er ufarlig.
7. Bestem deg for hvor du skal sette injeksjonen – finn et egnet sted på magen eller på fremsiden av låret. Bytt injeksjonssted for hver gang. Du skal ikke sette injeksjonen på et sted som er ømt, rødt, hovent eller sårt. Hvis legen eller sykepleieren har anbefalt deg å gjøre det, renser du injeksjonsstedet med en spritserviett
8. Ta tak i en hudfold, men pass på at du ikke berører det området som du har renset
9. Med den andre hånden stikker du nålen inn i omtrent 45° vinkel.



10. Trekk forsiktig i stemplet for å se at det ikke kommer blod inn i sprøyten. Hvis du ser blod i sprøyten, trekk ut nålen og injiser igjen et annet sted. Press stempelet forsiktig inn til hele innholdet er ute.
 11. Etter å ha injisert væsken, trekker du ut nålen og slipper taket i huden.
 12. Sørg for at nålebeskytteren dekker nålen i henhold til instruksjonene for aktiv eller passiv nålebeskytter nedenfor.
 13. Legg den brukte sprøyten i kanylebeholderen. Du må ikke prøve å sette på beskyttelseshetten igjen.
- Oppbevar brukte sprøyter utilgjengelig for barn.
 - Du må **ALDRI** kaste brukte sprøyter i husholdningsavfallet.

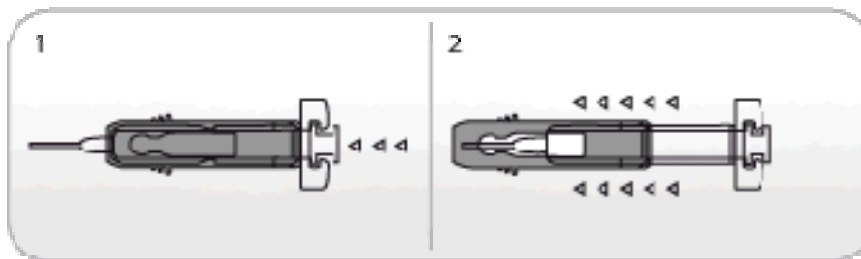
Merk

De fleste personer kan lære seg å sette en subkutan injeksjon på seg selv. Men hvis du opplever dette som vanskelig, skal du ikke være redd for å be om hjelp og råd fra lege eller sykepleier.

Bruk av Ultrasafe aktiv nålebeskytter for Nivestim 12 MIE/0,2 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

Den ferdigfylte sprøyten er utstyrt med UltraSafe nålebeskytter for å hindre stikkskader. Når du håndterer den ferdigfylte sprøyten, må du passe på å holde hendene bak nålen.

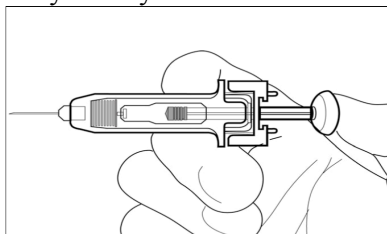
1. Sett injeksjonen som beskrevet ovenfor.
2. Når injeksjonen er satt, presser du kanylebeskytteren fremover til nålen er helt dekket av den (du hører et klikk).



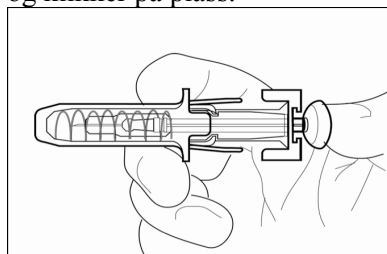
Bruk av UltraSafe passiv nålebeskytter for Nivestim 30 MIE/0,5 ml injeksjons-/ infusjonsvæske, oppløsning og Nivestim 48 MIE/0,5 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

Den ferdigfylte sprøyten er utstyrt med UltraSafe nålebeskytter for å hindre stikkskader. Når du håndterer den ferdigfylte sprøyten, må du passe på å holde hendene bak nålen.

1. Sett injeksjonen som beskrevet nedenfor.
2. Skyv ned stempelet mens du holder i fingerflensen til hele dosen er satt. Den passive kanylebeskyttelsen aktiveres IKKE så lenge HELE dosen ikke er satt.



3. Fjern nålen fra huden, slipp stempelet og la sprøyten bevege seg opp til hele nålen er beskyttet og klikker på plass.



FØLGENDE INFORMASJON ER KUN BEREGNET PÅ MEDISINSK PERSONELL ELLER HELSEPERSONELL:

Nivestim inneholder ikke konserveringsmidler. Med tanke på den potensielle risikoen for mikrobiell kontaminasjon, skal Nivestim-sprøytene kun brukes én gang.

Utsiktet eksponering for temperaturer under frysepunktet opptil 24 timer påvirker ikke stabiliteten til Nivestim. De frosne ferdigfylte sprøytene kan tines og deretter oppbevares kjølig til fremtidig bruk. Hvis eksponeringen har vart lenger enn 24 timer eller hvis sprøytene har vært frosset mer enn én gang, skal Nivestim IKKE brukes.

Nivestim skal ikke fortynnes med natriumkloridoppløsning. Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under. Fortynnet filgrastim kan absorberes til glass og plastmaterialer unntatt hvis det er fortynnet som nevnt nedenfor.

Ved behov kan Nivestim fortynnes i glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske, oppløsning. Fortynning til en sluttkonsentrasjon lavere enn 0,2 MIE (2 mikrogram) per ml anbefales ikke på noe tidspunkt. Oppløsningen skal inspiseres visuelt før bruk. Bare klar oppløsning uten partikler skal brukes. For pasienter som behandles med filgrastim fortynnet til konsentrasjoner under 1,5 MIE (15 mikrogram) per ml, skal humant serumalbumin (HSA) tilsettes til en sluttkonsentrasjon på 2 mg/ml. Eksempel: I et endelig injeksjonsvolum på 20 ml skal totaldose med filgrastim på mindre enn 30 MIE (300 mikrogram) tilsettes 0,2 ml humant albumin 200 mg/ml (20 %). Når Nivestim er fortynnet med glukose 50 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning, er den kompatibel med glass og en rekke plasttyper, inkludert PVC, polyolefin (en kopolymer av polypropylen og polyetylen) og polypropylen.

Etter fortynning: Kjemisk og fysisk stabilitet av bruksferdig oppløsning er vist for 24 timer ved 2 °C–8 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er det brukerens ansvar å overholde oppbevaringstid og -betingelser før preparatet brukes, som normalt ikke skal overstige 24 timer ved 2 °C–8 °C, med mindre rekonstitueringen har foregått under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser.