

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nivestim 12 ME/0,2 ml oplossing voor injectie/infusie
Nivestim 30 ME/0,5 ml oplossing voor injectie/infusie
Nivestim 48 ME/0,5 ml oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Nivestim 12 ME/0,2 ml oplossing voor injectie/infusie

Elke ml oplossing voor injectie of infusie bevat 60 miljoen eenheden [ME] (600 microgram [μg]) filgrastim*.

Elke voorgevulde spuit bevat 12 miljoen eenheden (ME) (120 microgram [μg]) filgrastim in 0,2 ml (0,6 mg/ml).

Nivestim 30 ME/0,5 ml oplossing voor injectie/infusie

Elke ml oplossing voor injectie of infusie bevat 60 miljoen eenheden [ME] (600 microgram [μg]) filgrastim*.

Elke voorgevulde spuit bevat 30 miljoen eenheden (ME) (300 microgram [μg]) filgrastim in 0,5 ml (0,6 mg/ml).

Nivestim 48 ME/0,5 ml oplossing voor injectie/infusie

Elke ml oplossing voor injectie of infusie bevat 96 miljoen eenheden [ME] (960 microgram [μg]) filgrastim*.

Elke voorgevulde spuit bevat 48 miljoen eenheden (ME) (480 microgram [μg]) filgrastim in 0,5 ml (0,96 mg/ml).

*recombinant-methionyl humaan granulocyten-koloniestimulerende factor [G-CSF] geproduceerd in *Escherichia Coli* (BL21) met behulp van recombinant-DNA-techniek.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke ml oplossing bevat 50 mg sorbitol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie/infusie (injectie/infusie).

Heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Filgrastim is geïndiceerd voor de duurverkorting van neutropenie en verlaging van de incidentie van febrile neutropenie bij patiënten die worden behandeld met gangbare cytotoxische chemotherapie voor maligniteiten (met uitzondering van chronische myeloïde leukemie en myelodysplastisch syndroom), en bekorting van de duur van neutropenie bij patiënten die myeloablatieve behandeling en vervolgens beenmergtransplantatie ondergaan en van wie wordt aangenomen dat zij een verhoogde kans hebben op langdurige, ernstige neutropenie.

De veiligheid en werkzaamheid van filgrastim zijn vergelijkbaar bij volwassenen en bij kinderen die cytotoxische chemotherapie ondergaan.

Filgrastim is geïndiceerd voor de mobilisatie van perifere bloed-voorlopercellen (PBPC's).

Langdurige toediening van filgrastim is geïndiceerd bij kinderen en volwassenen met ernstige congenitale, cyclische of idiopathische neutropenie, met een ANC ('absolute neutrophil count' of 'absolute aantal neutrofielen') van $0,5 \times 10^9/l$ en een voorgeschiedenis van ernstige of terugkerende infecties, om het aantal neutrofielen te laten toenemen en de incidentie en duur van infectiegerelateerde voorvallen te beperken.

Filgrastim is geïndiceerd voor de behandeling van persistente neutropenie ($ANC \leq 1,0 \times 10^9/l$) bij patiënten met gevorderde hiv-infectie, om het risico van bacteriële infecties te verlagen wanneer andere therapeutische opties niet geschikt zijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met filgrastim mag alleen worden gegeven in samenwerking met een oncologiecentrum dat ervaring heeft met behandelingen met G-CSF en hematologie, en over de benodigde diagnostische faciliteiten beschikt. De mobilisatie- en afereseprocedures moeten worden uitgevoerd in samenwerking met een oncologie/hematologiecentrum met aanvaardbare ervaring op dit gebied, en waar het monitoren van hematopoëtische voorlopercellen op de juiste wijze kan worden uitgevoerd.

Gangbare cytotoxische chemotherapie

Dosering

De aanbevolen dosis filgrastim bedraagt 0,5 ME/kg/dag (5 µg/kg/dag). De eerste dosis filgrastim dient ten minste 24 uur na cytotoxische chemotherapie toegediend te worden. In gerandomiseerde klinische onderzoeken werd een subcutane dosis van 230 µg/m²/dag (4,0 - 8,4 µg/kg/dag) gebruikt.

Het dagelijks toedienen van filgrastim moet worden voortgezet totdat het verwachte nadir voor neutrofielen gepasseerd is en het aantal neutrofielen weer binnen het normale bereik ligt. Na gangbare chemotherapie voor solide tumoren, lymfomen en lymfatische leukemie zal de behandeling die nodig is om aan deze criteria te voldoen naar verwachting maximaal 14 dagen duren. Na inductie- en consolidatiebehandeling voor acute myeloïde leukemie kan de behandelingsduur substantieel langer zijn (tot 38 dagen), afhankelijk van het type, de dosering en het doseringsschema van de gebruikte cytotoxische chemotherapie.

Bij patiënten die cytotoxische chemotherapie ondergaan, wordt 1 tot 2 dagen na aanvang van de behandeling met filgrastim een kenmerkende, voorbijgaande stijging van het aantal neutrofielen waargenomen. Voor een duurzame therapeutische respons mag de behandeling met filgrastim echter niet worden gestaakt voordat het verwachte nadir gepasseerd is en het aantal neutrofielen teruggekeerd is tot binnen het normale bereik. Voortijdig staken van de behandeling met filgrastim, voordat het verwachte nadir voor neutrofielen is bereikt, wordt niet aanbevolen.

Wijze van toediening

Filgrastim kan worden toegediend als een dagelijkse subcutane injectie of als een dagelijkse intraveneuze infusie verdund in een 5%-glucose-oplossing met een infusietijd van 30 minuten (zie rubriek 6.6). In de meeste gevallen wordt de voorkeur gegeven aan de subcutane toediening. Er zijn enkele aanwijzingen gebaseerd op een studie met eenmalige toediening dat de werkingsduur korter kan zijn na intraveneuze toediening. De klinische relevantie van dit resultaat met betrekking tot de toediening van meerdere doses is niet duidelijk. De keuze van de toedieningswijze zal afhangen van de individuele klinische toestand.

Patiënten die worden behandeld met myeloablatieve therapie gevolgd door beenmergtransplantatie

Dosering

De aanbevolen aanvangsdosis filgrastim bedraagt 1,0 ME/kg/dag (10 µg/kg/dag). De eerste dosis filgrastim dient ten minste 24 uur na cytotoxische chemotherapie worden toegediend en ten minste 24 uur na beenmerginfusie.

Wanneer het nadir voor neutrofielen eenmaal gepasseerd is, moet de dagelijkse dosis filgrastim als volgt stapsgewijs worden verminderd tegen de neutrofielenrespons:

Absolute aantal neutrofielen	Dosisaanpassing filgrastim
> 1,0 x 10 ⁹ /l op 3 opeenvolgende dagen	Verminder tot 0,5 ME (5 µg)/kg/dag
Dan, als de ANC nog 3 opeenvolgende dagen hoger blijft dan 1,0 x 10 ⁹ /l	Stop met Filgrastim
Als de ANC tijdens de behandelperiode afneemt tot < 1,0 x 10 ⁹ /l, moet de dosis filgrastim weer worden verhoogd volgens de hierboven genoemde stappen.	

ANC = absoluut aantal neutrofielen (*Absolute Neutrophil Count*)

Wijze van toediening

Filgrastim kan worden toegediend als een intraveneuze infusie gedurende 30 minuten of 24 uur, of als een continue subcutane infusie gedurende 24 uur. Filgrastim dient verdund te worden in 20 ml 5%-glucose-oplossing (zie rubriek 6.6).

Voor de mobilisatie van PBPC's bij patiënten die myelosuppressieve of myeloablatieve behandeling ondergaan, gevolgd door transplantatie van autologe PBPC's

Dosering

De aanbevolen dosis filgrastim voor PBPC-mobilisatie is in geval van monotherapie 1,0 ME/kg/dag (10 µg/kg/dag) gedurende 5-7 opeenvolgende dagen. Tijdstip van de leukaferese: 1 of 2 leukafereses op dag 5 en 6 zijn meestal voldoende. In andere omstandigheden kunnen extra leukafereses nodig zijn. Dosering met Filgrastim dient te worden voortgezet tot aan de laatste leukaferese.

De aanbevolen dosis filgrastim voor PBPC-mobilisatie na myelosuppressieve chemotherapie is 0,5 ME/kg/dag (5 µg/kg/dag), vanaf de eerste dag na het voltooien van de chemotherapie totdat het verwachte nadir voor neutrofielen gepasseerd is en het aantal neutrofielen weer binnen het normale bereik ligt. Leukaferese dient te worden uitgevoerd in de periode dat de ANC stijgt van < 0,5 x 10⁹/l tot > 5,0 x 10⁹/l. Voor patiënten die geen uitgebreide chemotherapie hebben gekregen, is één leukaferese vaak voldoende. In andere gevallen wordt aanbevolen aanvullende leukaferesen uit te voeren.

Wijze van toediening

Filgrastim als monotherapie voor PBPC-mobilisatie:

Filgrastim mag toegediend worden door middel van een continue subcutane infusie gedurende 24 uur of door middel van een subcutane injectie. Voor infusies dient filgrastim verdund te worden in 20 ml 5%-glucose-oplossing (zie rubriek 6.6).

Filgrastim voor PBPC-mobilisatie na myelosuppressieve chemotherapie:

Filgrastim dient door middel van een subcutane injectie toegediend te worden.

Voor de mobilisatie van PBPC's bij gezonde donoren voorafgaand aan allogene PBPC-transplantatie

Dosering

Voor PBPC-mobilisatie bij gezonde donoren dient filgrastim te worden toegediend in een dosis van 1,0 miljoen eenheden (10 µg)/kg/dag gedurende 4 tot 5 opeenvolgende dagen. Leukaferese dient te worden gestart op dag 5 en, indien nodig, te worden voortgezet tot dag 6 om 4×10^6 CD34⁺-cellen/kg lichaamsgewicht van de recipiënt te verkrijgen.

Wijze van toediening

Filgrastim dient door middel van een subcutane injectie te worden toegediend

Bij patiënten met ernstige chronische neutropenie (*severe chronic neutropenia* - SCN)

Dosering

Congenitale neutropenie: De aanbevolen aanvangsdosis bedraagt 1,2 ME/kg/dag (12 µg/kg/dag), als enkele dosis of in verdeelde doses.

Idiopathische of cyclische neutropenie: De aanbevolen aanvangsdosis bedraagt 0,5 ME/kg/dag (5 µg/kg/dag), als enkele dosis of in verdeelde doses.

Dosisaanpassing: Filgrastim moet dagelijks als een subcutane injectie worden toegediend totdat het aantal neutrofielen hoger is geworden dan $1,5 \times 10^9/l$ en op deze waarde kan worden gehouden. Wanneer de respons is verkregen, moet de minimale effectieve dosis om dit niveau te behouden, worden ingesteld. Langdurige dagelijkse toediening is vereist om een adequaat aantal neutrofielen te behouden. Na 1-2 weken behandeling kan de aanvangsdosis worden verdubbeld of gehalveerd, afhankelijk van de respons van de patiënt. Vervolgens kan de dosis op individuele basis om de 1-2 weken worden aangepast om het gemiddelde aantal neutrofielen tussen de $1,5 \times 10^9/l$ en $10 \times 10^9/l$ te houden. Bij patiënten met ernstige infecties kan een schema voor snellere dosisverhogingen worden overwogen. In klinisch onderzoek had 97% van de patiënten die een respons vertoonden een volledige respons bij doses van ≤ 24 µg/kg/dag. Of toediening van filgrastim met hogere doses dan 24 µg/kg/dag aan patiënten met SCN ook op lange termijn veilig is, is niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Congenitale, idiopathische of cyclische neutropenie: filgrastim dient als subcutane injectie te worden toegediend.

Bij patiënten met hiv-infectie

Dosering

Ter correctie van neutropenie:

De aanbevolen aanvangsdosis filgrastim bedraagt 0,1 ME (1µg)/kg/dag met stapsgewijze ophoging van de dosis tot een maximum van 0,4 ME (4 µg)/kg/dag totdat een normaal aantal neutrofielen is bereikt en kan worden gehandhaafd ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). In klinische studies reageerde > 90% van de patiënten op deze doses met een correctie van de neutropenie na een mediane behandelingsduur van 2 dagen.

Bij een klein aantal patiënten (< 10%) waren doses tot 1,0 ME (10µg)/kg/dag noodzakelijk om correctie van neutropenie te bereiken.

Ter handhaving van een normaal aantal neutrofielen:

Nadat correctie van neutropenie is bereikt, dient de minimale effectieve dosis te worden bepaald waarmee een normaal aantal neutrofielen wordt gehandhaafd. Er wordt aanbevolen initieel de dosis aan te passen naar een dosis van 30 ME (300 µg)/dag om de andere dag. Verdere dosisaanpassingen om het aantal neutrofielen > 2,0 x 10⁹/l te handhaven kunnen noodzakelijk zijn op basis van het ANC van de patiënt. In klinische studies onderzoek was toediening van 30 ME (300 µg)/dag gedurende 1 tot 7 dagen per week noodzakelijk om de ANC > 2,0 x 10⁹/l te handhaven, met een mediane dosisfrequentie van 3 keer per week. Langdurig gebruik kan noodzakelijk zijn om het ANC > 2,0 x 10⁹/l te handhaven.

Wijze van toediening

Voor correctie van neutropenie of het onderhouden van normale aantallen neutrofielen: filgrastim dient als subcutane injectie te worden toegediend.

Ouderen

In klinisch onderzoek met filgrastim was een klein aantal oudere patiënten geïncludeerd. Er zijn geen specifieke onderzoeken uitgevoerd voor deze patiëntenpopulatie. Daarom kan voor deze patiënten geen specifiek doseringsadvies worden gegeven.

Nier-/leverfunctiestoornissen

Onderzoeken met filgrastim bij patiënten met ernstige nier- of leverfunctiestoornissen laten zien dat de farmacokinetische en farmacodynamische profielen bij deze patiënten vergelijkbaar zijn met die bij gezonde personen. Onder deze omstandigheden is geen dosisaanpassing nodig.

Pediatrische patiënten met SCN en kanker

In klinisch onderzoek was 65% van de patiënten die werden behandeld voor SCN jonger dan 18 jaar. Voor deze leeftijdsgroep, die voornamelijk bestaat uit patiënten met congenitale neutropenie, is de werkzaamheid bewezen. Er waren geen verschillen in de veiligheidsprofielen voor pediatrische patiënten die werden behandeld voor SCN ten opzichte van volwassenen.

Gegevens uit klinische onderzoeken met pediatrische patiënten geven aan dat de veiligheid en werkzaamheid van filgrastim ongeveer gelijk zijn bij volwassenen en bij kinderen die cytotoxische chemotherapie ondergaan.

Het doseringsadvies is voor pediatrische patiënten hetzelfde als voor volwassenen die myelosuppressieve cytotoxische chemotherapie ondergaan.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen voor alle indicaties

Overgevoeligheid

Overgevoeligheid, inclusie anafylactische reacties, opgetreden tijdens een eerste of volgende behandeling, zijn gerapporteerd bij patiënten die behandeld zijn met filgrastim. Staak behandeling met filgrastim permanent bij patiënten met klinisch significante overgevoeligheid. Dien filgrastim niet toe aan patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor filgrastim of pegfilgrastim.

Pulmonale bijwerkingen

Na toediening van G-CSF zijn pulmonale bijwerkingen, in het bijzonder interstitiële longziekte, gerapporteerd. Patiënten met een recente geschiedenis van longinfiltraten of pneumonie lopen een hoger risico. Het ontstaan van pulmonale verschijnselen, zoals hoest, koorts en dyspneu, die gepaard gaan met radiologische kenmerken van longinfiltraten en verslechtering van de longfunctie, kunnen voortekenen zijn van *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS). De toediening van filgrastim dient te worden gestaakt en een passende behandeling dient te worden gegeven.

Glomerulonefritis

Glomerulonefritis is gerapporteerd bij patiënten die filgrastim en pegfilgrastim kregen toegediend. In het algemeen verdwenen gevallen van glomerulonefritis na verlaging van de dosis of stopzetting van de behandeling met filgrastim en pegfilgrastim. Urineonderzoek wordt aanbevolen.

Capillair-lek-syndroom

Het capillair-lek-syndroom, dat levensbedreigend kan zijn als behandeling wordt uitgesteld, is gerapporteerd na toediening van een G-CSF en wordt gekenmerkt door hypotensie, hypoalbuminemie, oedeem en bloedindikking.

Patiënten die symptomen van het capillair-lek-syndroom ontwikkelen, dienen nauwgezet gevolgd te worden en standaard symptomatische behandeling te ontvangen, wat een behoefte aan intensieve zorg zou kunnen betekenen (zie rubriek 4.8).

Splenomegalie en miltruptuur

Algemeen asymptomatische gevallen van splenomegalie en gevallen van miltruptuur zijn gemeld na toediening van filgrastim aan patiënten en gezonde donoren. Sommige gevallen van miltruptuur waren fataal. Daarom dient de grootte van de milt nauwgezet gecontroleerd te worden (bv. door klinisch onderzoek, echo). De diagnose van miltruptuur dient te worden overwogen bij donoren en/of patiënten die pijn linksboven in de buik of schouderpijn rapporteren. Filgrastim dosisverlagingen bleken de progressie van miltvergroting te vertragen of te stoppen bij patiënten met ernstige chronische neutropenie en bij 3% van de patiënten was een splenectomie noodzakelijk.

Groei van maligne cellen

G-CSF kan *in vitro* de groei bevorderen van myeloïde cellen en vergelijkbare effecten kunnen *in vitro* worden waargenomen bij enkele niet myeloïde cellen.

Myelodysplastisch syndroom of chronische myeloïde leukemie

De veiligheid en werkzaamheid van filgrastim toediening bij patiënten met myelodysplastisch syndroom of chronische myeloïde leukemie zijn niet vastgesteld.

Filgrastim is niet geïndiceerd voor gebruik bij deze aandoeningen. Bijzondere aandacht dient te worden gegeven om de diagnose blastentransformatie bij chronische myeloïde leukemie te onderscheiden van acute myeloïde leukemie.

Acute myeloïde leukemie

Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van filgrastim bij patiënten met secundaire AML aangezien er beperkte veiligheids- en werkzaamheidsgegevens bekend zijn.

De veiligheid en werkzaamheid van filgrastim toegediend bij *de novo* AML patiënten met een leeftijd < 55 jaar met goede cytogenese (t(8;21), t(15;17) en inv(16)) zijn niet vastgesteld.

Trombocytopenie

Trombocytopenie is gemeld bij patiënten die filgrastim gebruiken. Het aantal bloedplaatjes dient nauwlettend te worden gecontroleerd, vooral tijdens de eerste paar weken van de behandeling met Nivestim. Tijdelijke stopzetting of dosisverlaging van filgrastim dient te worden overwogen bij patiënten met ernstige chronische neutropenie die een trombocytopenie ontwikkelen (aantal bloedplaatjes < 100 x 10⁹/l).

Leukocytose

Aantallen witte bloedcellen (wittebloedceltelling – WBC) van 100 x 10⁹/l of hoger zijn waargenomen bij minder dan 5% van de kankerpatiënten die filgrastim kregen in doses boven de 0,3 ME/kg/dag (3 µg/kg/dag). Er zijn geen bijwerkingen gemeld die direct zijn toe te schrijven aan deze mate van leukocytose. Gezien de potentiële risico's die gepaard gaan met ernstige leukocytose, moet echter gedurende de behandeling met filgrastim regelmatig het aantal witte bloedcellen worden bepaald. Als het aantal witte bloedcellen na de verwachte nadir hoger wordt dan 50 x 10⁹/l, moet de toediening van filgrastim onmiddellijk worden gestopt. Bij toediening voor de mobilisatie van PBPC's, moet de toediening echter pas worden gestopt, of de dosis worden verlaagd, wanneer het aantal leukocyten stijgt tot > 70 x 10⁹/l.

Immunogeniciteit

Zoals bij alle therapeutische eiwitten, is er een mogelijkheid tot immunogeniciteit. De mate van ontwikkeling van antilichamen tegen filgrastim is over het algemeen laag. Bindende antilichamen treden op, zoals verwacht, met alle biologicals, maar zijn op dit moment niet geassocieerd met een neutraliserende werking.

Aortitis

Na toediening van G-CSF bij gezonde proefpersonen en bij kankerpatiënten is aortitis gemeld. De symptomen die optraden omvatten koorts, buikpijn, malaise, rugpijn en verhoogde ontstekingsmarkers (bijv. C-reactief proteïne en wittebloedceltelling). In de meeste gevallen werd aortitis door middel van een CT-scan vastgesteld en doorgaans verdween het nadat G-CSF was stopgezet. Zie ook rubriek 4.8.

Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen geassocieerd met comorbiditeiten

Bijzondere voorzorgen bij dragers van het sikkelcelgen en patiënten met sikkelcelanemie

Bij gebruik van filgrastim bij dragers van het sikkelcelgen en patiënten met sikkelcelanemie werden, in sommige gevallen fatale, sikkelcelcrises gerapporteerd. Artsen dienen het voorschrijven van filgrastim bij dragers van het sikkelcelgen en patiënten met sikkelcelanemie met voorzichtigheid te overwegen.

Osteoporose

Controle van de botdichtheid kan aangewezen zijn bij patiënten met onderliggende osteoporotische botziekten die een continue behandeling met filgrastim langer dan 6 maanden ondergaan.

Bijzondere voorzorgen bij patiënten met kanker

Filgrastim dient niet te worden gebruikt om de dosis cytotoxische chemotherapie te verhogen boven de gangbare doseringsschema's.

Risico's geassocieerd met verhoogde doses chemotherapie

Bijzondere voorzichtigheid is geboden wanneer patiënten worden behandeld met hoge doses chemotherapie, aangezien verbetering in de tumorrespons niet werd aangetoond en verhoogde doses chemotherapeutica aanleiding kunnen geven tot verhoogde toxiciteit, inbegrepen cardiale, pulmonale, neurologische en dermatologische effecten (zie de voorschrijf/product informatie van de desbetreffende chemotherapeutica).

Effect van chemotherapie op erythrocyten en trombocyten

Behandeling met alleen filgrastim werkt niet tegen trombocytopenie en anemie als gevolg van myelosuppressieve chemotherapie. Vanwege de mogelijkheid om hogere doses chemotherapie te krijgen (bv. de volledige doses van het voorgeschreven doseringsschema), heeft de patiënt mogelijk een verhoogde kans op trombocytopenie en anemie. Regelmatige controle van het aantal bloedplaatjes en van de hematocriet wordt aanbevolen. Extra voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van enkele of gecombineerde chemotherapeutische middelen waarvan bekend is dat ze ernstige trombocytopenie veroorzaken.

Het is aangetoond dat gebruik van PBPC's die met behulp van filgrastim zijn gemobiliseerd, de diepte van trombocytopenie na myelosuppressieve of myeloablatieve chemotherapie verkleint en de duur ervan verkort.

Andere bijzondere voorzorgen

De effecten van filgrastim zijn niet onderzocht bij patiënten met substantieel gereduceerde myeloïde voorlopercellen. Filgrastim werkt voornamelijk in op neutrofiële precursors, zodat het effect bestaat uit het verhogen van het aantal neutrofielen. Daarom kan de neutrofielenrespons lager zijn bij patiënten met gereduceerde precursors (zoals patiënten die zijn behandeld met extensieve radiotherapie of chemotherapie, of patiënten met een door tumor geïnfiltrteerd beenmerg).

Bloedvataandoeningen, waaronder veno-occlusieve ziekte en stoornissen van het vochtvolume, zijn in enkele gevallen gemeld bij patiënten die hoge doses chemotherapie kregen, gevolgd door transplantatie.

Er zijn meldingen geweest van graft-versus-hostziekte (GvHD) en fatale voorvallen bij patiënten die G-CSF kregen na allogene beenmergtransplantatie (zie rubriek 4.8 en 5.1).

Verhoogde hematopoëtische activiteit van het beenmerg als respons op behandeling met groeifactor is in verband gebracht met tijdelijke afwijkende botscans. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij het interpreteren van resultaten van botbeeldvorming.

Bijzondere voorzorgen bij patiënten die PBPC-mobilisatie ondergaan

Mobilisatie

Er zijn geen prospectieve, gerandomiseerde vergelijkingen van de twee aanbevolen mobilisatiemethoden (filgrastim alleen, of in combinatie met myelosuppressieve chemotherapie), uitgevoerd binnen dezelfde patiëntenpopulatie. De mate van variatie tussen individuele patiënten en tussen laboratoriumtesten van CD34⁺-cellen heeft tot gevolg dat directe vergelijkingen tussen verschillende onderzoeken moeilijk zijn. Het is daarom moeilijk om een optimale methode aan te bevelen. De keuze van de mobilisatiemethode moet worden overwogen in relatie met de totale doelstellingen van de behandeling van een individuele patiënt.

Voorafgaande blootstelling aan cytotoxische middelen

Patiënten die zeer extensieve voorafgaande myelosuppressieve therapie hebben ondergaan, vertonen mogelijk niet voldoende PBPC-mobilisatie om de aanbevolen minimale opbrengst ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺-cellen/kg) te bereiken, of een versnelling van de plaatjesopbrengst tot dezelfde mate.

Sommige cytotoxische middelen vertonen een bijzondere toxiciteit voor de 'pool' met hematopoëtische voorlopercellen en kunnen de mobilisatie van voorlopercellen negatief beïnvloeden. Middelen zoals melfalan, carmustine (BCNU) en carboplatine kunnen, wanneer deze gedurende langere tijd voorafgaand aan pogingen tot mobilisatie van voorlopercellen worden toegediend, de opbrengst aan voorlopercellen verlagen. Het is echter aangetoond dat toediening van melfalan, carboplatine of BCNU samen met filgrastim effectief is voor mobilisatie van voorlopercellen. Als een transplantatie van PBPC's is voorzien, is het aan te raden om de procedure voor stamcelmobilisatie vroeg in de behandelkuur van de patiënt te plannen. Er dient bijzondere aandacht te worden geschonken aan het aantal gemobiliseerde voorlopercellen bij deze patiënten, voordat hooggedoseerde chemotherapie wordt toegediend. Als de opbrengsten volgens de bovengenoemde criteria niet toereikend zijn, moeten alternatieve vormen van behandeling, waarvoor geen ondersteuning door voorlopercellen nodig is, worden overwogen.

Bepaling van de opbrengst aan voorlopercellen

Bij het bepalen van de aantallen voorlopercellen die worden geoogst bij patiënten die zijn behandeld met filgrastim, dient bijzondere aandacht te worden geschonken aan de methode van kwantificering. De resultaten van flowcytometrische analyse van aantallen CD34⁺-cellen zijn sterk afhankelijk van welke methode exact wordt toegepast, en daarom is voorzichtigheid geboden bij het interpreteren van aanbevelingen van cel aantallen die zijn gebaseerd op onderzoeken in andere laboratoria. Statistische analyse van het verband tussen het aantal gereïnfundeerde CD34⁺-cellen en de snelheid van plaatjesherstel na hooggedoseerde chemotherapie wijst op een complex, maar continu verband.

De aanbeveling van een minimum opbrengst van $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺-cellen/kg is gebaseerd op gepubliceerde ervaring die leidde tot adequate hematologische reconstitutie. Opbrengsten hoger dan deze minimale opbrengst blijken gecorreleerd te zijn met een sneller herstel, en lagere opbrengsten met een langzamer herstel.

Bijzondere voorzorgen bij gezonde donoren die PBPC-mobilisatie ondergaan

PBPC-mobilisatie geeft geen direct klinisch voordeel aan gezonde donoren en mag alleen worden overwogen wanneer allogene stamceltransplantatie het doel is.

PBPC-mobilisatie mag alleen worden overwogen voor donoren die voldoen aan de normale selectiecriteria voor stamceldonatie wat betreft klinische parameters en laboratoriumtests, met speciale aandacht voor hematologische waarden en infectieziekten.

De veiligheid en werkzaamheid van filgrastim zijn niet vastgesteld voor gezonde donoren in de leeftijd < 16 jaar of > 60 jaar.

Voorbijgaande trombocytopenie (bloedplaatjes < $100 \times 10^9/l$) na toediening van filgrastim en leukaferese is waargenomen bij 35% van de onderzochte proefpersonen. Daaronder waren twee gevallen waarin aantallen plaatjes < $50 \times 10^9/l$ werden gemeld, die werden toegeschreven aan de leukaferese.

Als meer dan één leukaferese moet worden uitgevoerd, dient bijzondere aandacht te worden geschonken aan donoren die voorafgaand aan de leukaferese < $100 \times 10^9/l$ plaatjes hebben. Over het algemeen dient geen aferese te worden uitgevoerd als het aantal bloedplaatjes < $75 \times 10^9/l$ is.

Leukaferese mag niet worden uitgevoerd bij donoren die worden behandeld met antistollingsmiddelen of van wie bekend is dat ze een defect hebben in de hemostase.

Donoren die G-CSF's krijgen voor PBPC-mobilisatie moeten worden gemonitord totdat de hematologische indices zijn teruggekeerd tot normale waarden.

Voorbijgaande cytogene afwijkingen zijn waargenomen bij gezonde donoren na het gebruik van G-CSF. Het belang van deze veranderingen is onbekend. Toch kan een risico op het stimuleren van een maligne myeloïde kloon niet worden uitgesloten. Het wordt aanbevolen dat het aferesecentrum de gegevens van de stamceldonoren gedurende minimaal 10 jaar systematisch bijhoudt om de monitoring van de veiligheid op lange termijn te kunnen garanderen.

Bijzondere voorzorgen bij ontvangers van allogene PBPC's die zijn gemobiliseerd met filgrastim

De huidige gegevens wijzen erop dat immunologische interacties tussen de getransplanteerde allogene PBPC's en de ontvanger geassocieerd kunnen zijn met een verhoogde kans op acute en chronische GvHD, indien vergeleken met beenmergtransplantatie.

Bijzondere voorzorgen bij patiënten met SCN

Filgrastim dient niet te worden toegediend aan patiënten met ernstige congenitale neutropenie die leukemie ontwikkelen of tekenen vertonen van leukemie-ontwikkeling.

Bloedcelaantallen

Andere veranderingen van het bloedbeeld komen voor, waaronder anemie en tijdelijke toename van myeloïde voorlopercellen, die een nauwgezette controle van het bloedbeeld vereisen.

Transformatie naar leukemie of myelodysplastisch syndroom

Extra voorzichtigheid is geboden bij de diagnose van SCN's, om die te onderscheiden van andere hematopoëtische stoornissen zoals aplastische anemie, myelodysplasie en myeloïde leukemie. Volledige bepaling van bloedcelaantallen met differentiële tellingen en plaatjestellingen, en beoordeling van beenmergmorfologie en karyotype dienen vóór behandeling te worden uitgevoerd.

Myeloplastische syndromen (MDS) of leukemie kwamen in lage frequentie (ongeveer 3%) voor SCN-patiënten die deelnamen aan klinische onderzoeken en werden behandeld met filgrastim. Dat werd enkel waargenomen bij patiënten met congenitale neutropenie. MDS en leukemieën zijn natuurlijke complicaties van de ziekte en de relatie ervan met filgrastim is niet zeker. Bij een subset van ongeveer 12% van de patiënten met normale cytogenetische beoordeling bij aanvang werden later bij herhaalde routinebeoordelingen abnormaliteiten gevonden, waaronder monosomie 7. Het is momenteel niet duidelijk of langdurige behandeling van patiënten met SCN-patiënten gevoelig maakt voor cytogenetische afwijkingen, MDS of leukemietransformatie. Het wordt aanbevolen om met

regelmatige intervallen (ongeveer eenmaal per 12 maanden) morfologisch en cytogenetisch beenmergonderzoek uit te voeren bij patiënten.

Overige bijzondere voorzorgen

Oorzaken van tijdelijke neutropenie, zoals virale infecties, dienen te worden uitgesloten.

Hematurie kwam vaak voor en proteïnurie kwam voor bij een klein aantal patiënten. Regelmatige urinecontrole dient plaats te vinden om dit te controleren.

De veiligheid en werkzaamheid bij neonaten en bij patiënten met een auto-immuunneutropenie zijn niet vastgesteld.

Bijzondere voorzorgen bij patiënten met een HIV-infectie

Bloedcellaantallen

De ANC dient nauwgezet te worden gemonitord, in het bijzonder gedurende de eerste weken van de behandeling met filgrastim. Sommige patiënten kunnen al op de aanvangsdosis filgrastim een zeer snelle respons vertonen, en met een aanzienlijke stijging van het aantal neutrofielen. Het wordt aanbevolen om de ANC de eerste 2-3 dagen na toediening van filgrastim dagelijks te meten. Daarna wordt aanbevolen om de ANC in de eerste 2 weken ten minste tweemaal per week te meten en vervolgens, gedurende de onderhoudstherapie, eenmaal per week of eenmaal per twee weken. Tijdens intermitterende dosering van filgrastim met 30 ME/dag (300 µg/dag) kunnen er in de loop van de tijd grote fluctuaties voorkomen in de ANC van de patiënt. Om de dalwaarde of het nadir van de ANC van de patiënt te bepalen, wordt aanbevolen om de bloedafnames voor de ANC-bepalingen direct vóór de geplande toedieningen van filgrastim uit te voeren.

Risico's die gepaard gaan met verhoogde doses myelosuppressieve geneesmiddelen

Behandeling met alleen filgrastim werkt niet tegen trombocytopenie en anemie als gevolg van myelosuppressieve medicaties. Door de mogelijkheid om bij behandeling met filgrastim hogere doses of een groter aantal van deze medicaties te ontvangen, kan de patiënt een verhoogde kans hebben op het ontwikkelen van trombocytopenie en anemie. Regelmatige controle van de bloedcellaantallen wordt aanbevolen (zie hierboven).

Infecties en maligniteiten die myelosuppressie veroorzaken

Neutropenie kan toe te schrijven zijn aan opportunistische, beenmerginfiltrerende infecties zoals *Mycobacterium avium* complex of aan maligniteiten zoals lymfoom. Bij patiënten met bekende beenmerginfiltrerende infecties of maligniteiten dient passende behandeling van de onderliggende aandoening te worden overwogen, in aanvulling op toediening van filgrastim voor de behandeling van neutropenie. De effecten van filgrastim op neutropenie als gevolg van beenmerginfiltrerende infectie of maligniteit zijn niet goed vastgesteld.

Alle patiënten

De stopper op de plunjer van de spuit met Nivestim en het beschermkapje van de naald zijn niet gemaakt van natuurlijk rubber latex.

Nivestim bevat sorbitol (E420). Patiënten met zeldzame erfelijke fructose-intolerantie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Nivestim bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis van 0,6 mg/ml of 0,96 mg/ml en is dus zo goed als 'natriumvrij'.

Om de traceerbaarheid van G-CSF's te verbeteren dient de handelsnaam van het toegediende product duidelijk in het patiëntdossier te worden genoteerd.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De veiligheid en werkzaamheid van filgrastim, wanneer dit wordt gegeven op dezelfde dag dat myelosuppressieve cytotoxische chemotherapie wordt toegediend, zijn niet definitief vastgesteld. Rekening houdend met de gevoeligheid van snel delende myeloïdcellen voor myelosuppressieve cytotoxische chemotherapie wordt het gebruik van filgrastim niet aangeraden in de periode van 24 uur vóór tot 24 uur na chemotherapie. Voorlopig bewijs, afkomstig van een klein aantal patiënten die gelijktijdig werden behandeld met filgrastim en 5-fluoro-uracil wijst erop dat neutropenie ernstiger kan worden.

Mogelijke interacties met andere hematopoëtische groeifactoren en cytokines zijn nog niet in klinisch onderzoek onderzocht.

Omdat lithium het vrijkomen van neutrofielen bevordert, is het waarschijnlijk dat lithium het effect van filgrastim versterkt. Hoewel deze interactie niet formeel onderzocht is, is er geen bewijs dat een dergelijke interactie schadelijk is.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van filgrastim bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken. Een verhoogde incidentie van embryoverlies is waargenomen bij konijnen bij hoge veelvoud van de klinische blootstelling en in aanwezigheid van maternale toxiciteit (zie rubriek 5.3). Er zijn rapporten in de literatuur waarin is aangetoond dat filgrastim bij zwangere vrouwen de placenta passeert. Filgrastim wordt niet aangeraden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of filgrastim/metabolieten wordt/worden uitgescheiden in moedermelk. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of behandeling met filgrastim moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Filgrastim had geen effect op de voortplantingsprestaties of vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Nivestim kan een lichte invloed hebben op het vermogen om een voertuig te besturen of machines te bedienen. Duizeligheid kan optreden na toediening van Nivestim (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest ernstige bijwerkingen die kunnen optreden tijdens de behandeling met filgrastim omvatten anafylactische reactie, ernstige pulmonale bijwerkingen (inclusief interstitiële pneumonie en ARDS), capillair-lek-syndroom, ernstige splenomegalie/miltruypuur, transformatie naar myelodysplastisch

syndroom of leukemie bij patiënten met SCN, GvHD bij patiënten die een allogene beenmergtransfer of perifere bloedvoorloperceltransplantatie kregen en sikkelcelcrisis bij patiënten met sikkelcelanemie.

Bijwerkingen die het vaakst gemeld werden zijn koorts, skeletspierstelselpijn (inclusief botpijn, rugpijn, artralgie, myalgie, pijn in de extremiteiten, skeletspierstelselpijn, skeletspierstelselpijn op de borst, nekpijn), anemie, braken en misselijkheid. In klinische onderzoeken bij patiënten met kanker skeletspierstelselpijn, die licht of matig was bij 10% van de patiënten en ernstig bij 3% van de patiënten.

b. Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

De gegevens in onderstaande tabel beschrijven bijwerkingen gerapporteerd in klinische studies en spontaan gerapporteerde bijwerkingen. Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse volgens gegevensbank MedDRA	Bijwerkingen				
	Ze er vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Ze er zelden (< 1/10.000)
Infecties en parasitaire aandoeningen		Sepsis Bronchitis Infectie van de bovenste luchtwegen Urinerweginfectie			
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Trombocytopenie Anemie ^e	Splenomegalie ^a Hemoglobine verlaagd ^e	Leukocytose ^a	Miltruptuur ^a Sikkelcelanemie met crisis	
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid Geneesmiddelenovergevoeligheid ^a 'Graft-versus-host'-ziekte ^b	Anafylactische reactie	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Verminderde eetlust ^e Verhoogd lactaatdehydrogenase in het bloed	Hyperuricemie Verhoogd urinezuur in het bloed	Verlaagd glucose in het bloed Pseudo-jicht ^a (chondrocalcinosis pyrofosfaat) Verstoringen van de vochtbalans	
Psychische stoornissen		Insomnia			
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn ^a	Duizeligheid Hypo-esthesie Paresthesie			

Systeem/orgaanklasse volgens gegevensbank MedDRA	Bijwerkingen				
	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Zeer zelden (< 1/10.000)
Bloedvataandoeningen		Hypertensie Hypotensie	Veno-occlusieve ziekte ^d	Capillair-lek-syndroom ^a Aortitis	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Hemoptoë Dyspneu Hoesten ^a Orofaryngeale pijn ^{a,e} Epistaxis	'Acute respiratory distress'-syndroom ^a Respiratoir falen ^a Longoedeem ^a Longbloeding Interstitiële longziekte ^a Longinfiltraten ^a Hypoxie		
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Diarree ^{a,e} Braken ^{a,e} Misselijkheid ^a	Orale pijn Obstipatie ^e			
Lever- en gelaandoeningen		Hepatomegalie Verhoogd alkalische fosfatase in het bloed	verhoogd aspartaataminotransferase Verhoogd gammaglutamyltransferase		
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Alopecia ^a	Uitslag ^a Erytheem	Maculeuze en papuleuze uitslag	Cutane vasculitis ^a Sweet-syndroom (acute febriële neutrofiele dermatose)	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Skeletspierstelselpijn ^c	Spierspasmen	Osteoporose	Verminderde botdichtheid Exacerbatie van reumatoïde artritis	
Nier- en urineweg-aandoeningen		Dysurie Hematurie	Proteïnurie	Glomerulonefritis Urine-afwijking	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid ^a Mucosale ontsteking ^a Koorts	Pijn op de borst ^a Pijn ^a Asthenie ^a Malaise ^e Perifeer oedeem ^e	Reactie op de injectieplaats		

Systeem/orgaanklasse volgens gegevensbank MedDRA	Bijwerkingen				
	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Zeer zelden (< 1/10.000)
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		Transfusiereacties ^e			

^a Zie rubriek c (Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen)

^b Gevallen van GvHD en gevallen met dodelijke afloop zijn gerapporteerd bij patiënten na allogene beenmergtransplantatie (zie rubriek c)

^c Omvat botpijn, rugpijn, artralgie, myalgie, pijn in de extremiteiten, skeletspierstelselpijn, skeletspierstelselpijn op de borst, nekpijn

^d Gevallen zijn waargenomen in de post-marketing setting bij patiënten die een beenmergtransplantatie of PBPC mobilisatie ondergingen

^e Bijwerkingen met een hogere incidentie bij filgrastim-patiënten in vergelijking met placebo en geassocieerd met de gevolgen van onderliggende maligniteiten of cytotoxische chemotherapie

c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Overgevoeligheid

Overgevoelighedsreacties, waaronder anafylaxie, exantheem, urticaria, angio-oedeem, dyspneu en hypotensie bij initiële of daaropvolgende toediening, zijn gerapporteerd in klinische onderzoeken en in de post-marketing setting. Over het algemeen is dit vaker gerapporteerd na i.v. toediening. In sommige gevallen zijn symptomen opnieuw opgetreden na een nieuwe toediening, wat een causale relatie suggereert. Filgrastim dient permanent gestaakt te worden bij patiënten die een ernstige allergische reactie ervaren.

Pulmonale bijwerkingen

In klinische onderzoeken en in de post-marketing setting zijn pulmonale bijwerkingen, waaronder interstitiële longziekte, longoedeem en longinfiltraten, gerapporteerd; in een aantal gevallen met respiratoir falen en ARDS, wat fataal kan verlopen (zie rubriek 4.4).

Splenomegalie en miltruptuur

Gevallen van splenomegalie en miltruptuur zijn soms gemeld na toediening van filgrastim. Sommige gevallen van miltruptuur waren fataal (zie rubriek 4.4).

Capillair-lek-syndroom

Gevallen van het capillair-lek-syndroom zijn gemeld bij gebruik van een G-CSF. Over het algemeen zijn deze opgetreden bij patiënten met gevorderde maligne aandoeningen, bij patiënten met sepsis, bij patiënten die meerdere chemotherapie regimes toegediend kregen of bij patiënten die aferese hebben ondergaan (zie rubriek 4.4).

Cutane vasculitis

Cutane vasculitis is gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met filgrastim. Het mechanisme achter vasculitis bij patiënten die filgrastim krijgen, is niet bekend. Tijdens langdurig gebruik is cutane vasculitis gemeld in 2% van de patiënten met ernstige chronische neutropenie.

Leukocytose

Leukocytose ($WBC > 50 \times 10^9/l$) is waargenomen bij 41% van de gezonde donoren en een voorbijgaande trombocytopenie (bloedplaatjes $< 100 \times 10^9/l$) na toediening van filgrastim en leukaferese is waargenomen bij 35% van de donoren (zie rubriek 4.4).

Sweet-syndroom

Gevallen van Sweet-syndroom (acute febrile neutrofile dermatosis) zijn gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met filgrastim.

Pseudo-jicht (chondrocalcinosis pyrofosfaat)

Pseudojicht (chondrocalcinosis pyrofosfaat) is gerapporteerd bij patiënten met kanker die behandeld werden met filgrastim.

GvHD

Gevallen van GvHD en gevallen met dodelijke afloop zijn gerapporteerd bij patiënten die G-CSF ontvingen na allogene beenmergtransplantatie (zie rubriek 4.4 en 5.1).

d. Pediatrische patiënten

Gegevens uit klinische studies met pediatrische patiënten wijzen erop dat de veiligheid en werkzaamheid van filgrastim vergelijkbaar zijn bij volwassenen en kinderen die cytotoxische chemotherapie krijgen. Dit suggereert dat er geen leeftijdsafhankelijke verschillen zijn in de farmacokinetiek van filgrastim. De enige consistent gerapporteerde bijwerking was skeletspierstelselpijn, wat niet afwijkt van de ervaring bij de volwassen populatie. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om het gebruik van filgrastim bij pediatrische patiënten verder te evalueren.

e. Andere bijzondere populaties

Gebruik bij ouderen

Er zijn in het algemeen geen verschillen in veiligheid of werkzaamheid waargenomen tussen patiënten ouder dan 65 jaar en jongere volwassenen (> 18 jaar) die cytotoxische chemotherapie ondergingen. Klinische ervaring heeft geen verschillen aangetoond in de respons tussen ouderen en jongere volwassen patiënten. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om het gebruik van filgrastim in geriatrie voor andere geregistreerde filgrastimindicaties te evalueren.

Pediatrische SCN-patiënten

Gevallen van verminderde botdichtheid en osteoporose zijn gerapporteerd bij pediatrische patiënten met ernstige chronische neutropenie die chronisch behandeld werden met filgrastim.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

De effecten van een overdosering filgrastim zijn niet vastgesteld.

Als de behandeling met filgrastim wordt stopgezet, resulteert dat gewoonlijk in een halvering van de circulerende neutrofielen binnen 1 à 2 dagen, die binnen 1 tot 7 dagen tot normale waarden terugkeren.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: cytokines, ATC-code: L03AA02.

Nivestim is een biosimilar. Gedetailleerde informatie is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

Humaan G-CSF is een glycoproteïne dat de productie en het vrijkomen van functionele neutrofielen uit het beenmerg reguleert. Nivestim bevat r-metHuG-CSF (filgrastim) en veroorzaakt binnen 24 uur duidelijke stijgingen van de aantallen perifere bloedneutrofielen, met een geringe stijging van het aantal monocytten. Bij sommige SCN-patiënten kan filgrastim ook een geringe stijging van het aantal circulerende eosinofielen en basofielen induceren ten opzichte van de baseline. Sommige van deze patiënten hadden mogelijk al vóór aanvang van de behandeling eosinofilie of basofilie. De stijging van het aantal neutrofielen is dosisafhankelijk bij de aanbevolen doses. Neutrofielen die worden geproduceerd als respons op filgrastim vertonen een normale of versterkte functie, zoals is aangetoond met testen voor de chemotactische en fagocytische functie. Na beëindiging van de behandeling met filgrastim nemen de neutrofielenaantallen in de bloedbaan binnen 1-2 dagen met 50% af en ze keren binnen 1-7 dagen terug tot het normale niveau.

Gebruik van filgrastim bij patiënten die cytotoxische chemotherapie ondergaan, leidt tot significante afnames van de incidentie, ernst en duur van neutropenie en febriele neutropenie. Behandeling met filgrastim verkort significant de duur van febriele neutropenie, antibioticumgebruik en ziekenhuisopname na inductie-chemotherapie voor acute myelogene leukemie of myeloablatieve therapie, gevolgd door beenmergtransplantatie. De incidentie van koorts en gedocumenteerde infecties waren in al deze situaties niet afgenomen. De duur van koorts was niet verminderd bij patiënten die myeloablatieve therapie ondergingen, gevolgd door beenmergtransplantatie.

Gebruik van filgrastim, alleen of na chemotherapie, mobiliseert hematopoëtische voorlopercellen naar het perifere bloed. Deze autologe PBPC's kunnen worden geoogst en geïnfundeerd na hooggedoseerde cytotoxische therapie, ofwel in plaats van, ofwel als aanvulling op beenmergtransplantatie. Infusie van PBPC's versnelt het hematopoëtisch herstel en verkort daardoor de duur van het risico op hemorragische complicaties en de noodzaak van plaatjestransfusies.

Ontvangers van allogene PBPC's die waren gemobiliseerd met filgrastim, hadden een significant sneller hematologisch herstel, dat leidde tot een significante afname van de tijd tot niet-ondersteund plaatjesherstel in vergelijking met allogene beenmergtransplantatie.

Eén retrospectief Europees onderzoek dat het gebruik van G-CSF na allogene beenmergtransplantatie evalueerde bij patiënten met acute leukemie wees op een verhoging van de kans op GvHD, behandelingsgerelateerde mortaliteit (TRM) en mortaliteit na toediening van G-CSF. In een afzonderlijk, retrospectief, internationaal onderzoek met patiënten met acute en chronische myelogene leukemieën werd geen effect op het risico op GvHD, TRM en mortaliteit waargenomen. In een meta-analyse van onderzoeken naar allogene transplantaties, waaronder de resultaten van negen prospectieve gerandomiseerde trials, 8 retrospectieve onderzoeken en 1 casusgecontroleerd

onderzoek, werd geen effect gevonden op de kans op acute GvHD, chronische GvHD of vroege behandelingsgerelateerde mortaliteit.

Relatieve risico (95%-BI) op GvHD en TRM na behandeling met G-CSF na beenmergtransplantatie					
Publicatie	Onderzoekperiode	N	Acute GvHD van graad II - IV	Chronische GvHD	TRM
Meta-analyse (2003)	1986 - 2001 ^a	1198	1,08 (0,87, 1,33)	1,02 (0,82, 1,26)	0,70 (0,38, 1,31)
Europees retrospectief onderzoek (2004)	1992 - 2002 ^b	1789	1,33 (1,08, 1,64)	1,29 (1,02, 1,61)	1,73 (1,30, 2,32)
Internationaal retrospectief onderzoek (2006)	1995 - 2000 ^b	2110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)

^aAnalyse omvat onderzoeken met BM-transplantatie in deze periode; in sommige onderzoeken werd GM-CSF gebruikt

^bAnalyse omvat patiënten die in deze periode BM-transplantatie ontvingen

Gebruik van filgrastim voor de mobilisatie van PBPC's bij gezonde donoren voorafgaand aan allogene PBPC-transplantatie

Bij gezonde donoren kunnen na een dosis van 10 µg/kg/dag, gedurende 4-5 opeenvolgende dagen subcutaan toegediend, bij de meeste donoren na twee leukafereses $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺-cellen/kg lichaamsgewicht van de ontvanger worden afgenomen.

Gebruik van filgrastim bij kinderen of volwassenen met SCN (ernstige congenitale, cyclische en idiopathische neutropenie) induceert een duurzame stijging van de ANC's in perifere bloed en een afname van infecties en gerelateerde voorvallen.

Bij gebruik van filgrastim bij patiënten met hiv-infectie blijven de neutrofielenaantallen normaal, zodat geplande toediening van antivirale en/of andere myelosuppressieve medicatie mogelijk is. Er zijn geen bewijzen dat patiënten met hiv-infectie die worden behandeld met filgrastim een stijging vertonen van de hiv-replicatie.

Net als het geval is met andere hematopoëtische groeifactoren, is van G-CSF aangetoond dat het *in vitro* stimulerende eigenschappen heeft op humane endotheelcellen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Een gerandomiseerde, open-label, comparator-gecontroleerde, dubbele crossoverstudie met enkele dosis bij 46 gezonde vrijwilligers heeft aangetoond dat het farmacokinetische profiel van Nivestim na subcutane en intraveneuze toediening vergelijkbaar is met dat van het referentiegeneesmiddel. Een andere gerandomiseerde, dubbelblinde, comparator-gecontroleerde, dubbele crossoverstudie met meerdere doseringen bij 50 gezonde vrijwilligers heeft aangetoond dat het farmacokinetische profiel van Nivestim na subcutane toediening vergelijkbaar is met dat van het referentiegeneesmiddel.

Het is aangetoond dat de klaring van filgrastim volgens de eerste-orde farmacokinetiek verloopt, zowel na subcutane als na intraveneuze toediening. De serumeliminatiehalfwaardetijd van filgrastim

bedraagt ongeveer 3,5 uur, met een eliminatiesnelheid van ongeveer 0,6 ml/min/kg. Continue infusie met filgrastim gedurende een periode van maximaal 28 dagen bij patiënten die herstellende waren van autologe beenmergtransplantatie leidde niet tot aanwijzingen voor accumulatie van geneesmiddel en resulteerde in vergelijkbare halfwaardetijden. Er is een positief lineair verband tussen de dosis en de serumconcentratie van filgrastim, intraveneus of subcutaan toegediend. Na subcutane toediening van de aanbevolen doses bleven de serumconcentraties gedurende 8 tot 16 uur boven 10 ng/ml. Het distributievolume in bloed bedraagt ongeveer 150 ml/kg.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Filgrastim werd onderzocht in herhaalde dosistoxiciteitsstudies die tot 1 jaar duurden. Deze lieten veranderingen zien die toe te schrijven waren aan de te verwachten farmacologische acties, waaronder stijging van leukocyten, myeloïde hyperplasie in het beenmerg, extramedullaire granulopoëse en vergroting van de milt. Al deze veranderingen werden ongedaan gemaakt na het staken van de behandeling.

Het effect van filgrastim op de prenatale ontwikkeling is onderzocht in ratten en konijnen. Intraveneuze toediening (80 µg/kg/dag) van filgrastim aan konijnen tijdens de periode van organogenese veroorzaakte maternale toxiciteit en een verhoogde kans op spontane abortus, post-implantatieverlies en een verminderde gemiddelde nestgrootte en lager foetaal gewicht werden waargenomen.

Op basis van gerapporteerde data voor een ander product met filgrastim, gelijkwaardig aan het oorspronkelijke product, werden vergelijkbare bevindingen plus verhoogde foetale misvormingen waargenomen bij 100 µg/kg/dag, een maternaal toxische dosis die overeenkwam met een systemische blootstelling van ongeveer 50-90 keer de blootstelling geobserveerd in patiënten die met de klinische dosis van 5 µg/kg/dag werden behandeld. Het *no observed adverse effect level* voor embryo-foetale toxiciteit in deze studie was 10 µg/kg/dag, wat overeenkwam met een systemische blootstelling van ongeveer 3-5 keer de blootstelling geobserveerd in patiënten die met de klinische dosis werden behandeld.

Bij zwangere ratten werd geen maternale of foetale toxiciteit waargenomen bij doses tot 575 µg/kg/dag. Nakomelingen van ratten die tijdens de perinatale en lactatieperiodes filgrastim toegediend hadden gekregen, vertoonden een vertraging in externe differentiatie en groeiretardatie (\geq 20 µg/kg/dag) en een enigszins lagere overleving (100 µg/kg/dag).

Filgrastim heeft geen waargenomen effect op de vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

IJsazijn
Natriumhydroxide
Sorbitol (E420)
Polysorbaat 80
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Nivestim mag niet worden verdund met natriumchloride-oplossingen.

Verdund filgrastim kan adsorberen aan glas en plastic materiaal, tenzij het wordt verdund in 5%-glucose-oplossing (zie rubriek 6.6).

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Voorgevulde spuit:
30 maanden.

Na verdunning: De chemische en fysische stabiliteit na bereiding van de verdunde oplossing voor infusie is aangetoond gedurende 24 uur bij 2°C tot 8°C. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens het gebruik en de voorwaarden vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zij zouden normaal niet langer dan 24 uur bij 2°C tot 8°C moeten zijn, tenzij het verdunnen onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Gekoeld bewaren en transporteren (2°C - 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Accidentele blootstelling aan vriestemperaturen gedurende maximum 24 uur heeft geen invloed op de stabiliteit van Nivestim. De diepgevroren voorgevulde spuiten mogen ontdooid en dan opnieuw ingevroren worden voor toekomstig gebruik. Bij blootstelling langer dan 24 uur of indien Nivestim meerdere keren opnieuw werd ingevroren, mag het NIET meer gebruikt worden.

Zolang het product nog houdbaar is, en uitsluitend voor ambulante gebruik, mag de patiënt het uit de koelkast halen en eenmaal maximum 15 dagen lang op kamertemperatuur bewaren (niet boven 25°C). Daarna mag het product niet meer opnieuw in de koelkast gezet worden en moet het weggegooid worden.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Nivestim 12 ME/0,2 ml oplossing voor injectie/infusie

Voorgevulde spuit (type I-glas) met injectienaald (roestvrij staal), met veiligheidsbescherming voor de naald, met 0,2 ml oplossing voor injectie/infusie.

Nivestim 30 ME/0,5 ml oplossing voor injectie/infusie, Nivestim 48 ME/0,5 ml oplossing voor injectie/infusie

Voorgevulde spuit (type I-glas), met injectienaald (roestvrij staal) met veiligheidsbescherming voor de naald, met 0,5 ml oplossing voor injectie/infusie.

Verpakkingsgrootten van 1, 5, 8 of 10 voorgevulde spuiten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Indien nodig kan Nivestim verdund worden in 5%- glucose-oplossing.

Verdunning tot een eindconcentratie < 0,2 ME/ml (2 µg/ml) wordt op geen enkel moment aanbevolen.

De oplossing dient vóór gebruik visueel te worden gecontroleerd. Alleen heldere oplossingen zonder deeltjes mogen worden gebruikt.

Voor patiënten die worden behandeld met filgrastim dat is verdund tot concentraties < 1,5 ME/ml (15 µg/ml) dient humaan serumalbumine (HSA) te worden toegevoegd tot een eindconcentratie van 2 mg/ml.

Voorbeeld: in een eindvolume van 20 ml moet aan een totale dosis filgrastim van minder dan 30 ME (300 µg) 0,2 ml humaan serumalbumine-oplossing Ph. Eur. (20%) worden toegevoegd.

Nivestim bevat geen conserveermiddel: gezien de mogelijke kans op microbiële contaminatie zijn injectiespuiten met Nivestim uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik.

Wanneer filgrastim is verdund in 5%-glucose-oplossing is het verenigbaar met glas en met een scala aan kunststoffen, waaronder pvc, polyolefine (een copolymeer van polypropyleen en polyethyleen) en polypropyleen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 08 juni 2010

Datum van laatste verlenging: 27 mei 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van het biologisch werkzaam bestanddeel

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vergunninghouder dient het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na de toekenning van de vergunning in. Vervolgens dient de vergunninghouder voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP- moet jaarlijks tot aan de verlenging worden ingediend.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-aanpassing samenvallen, dan moeten beide gelijktijdig worden ingediend.

Bovendien moet een aanpassing van het RMP wordt ingediend in de volgende gevallen:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;

- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KARTONNEN DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nivestim 12 ME/0,2 ml oplossing voor injectie/infusie
Filgrastim

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde spuit bevat 12 miljoen eenheden (ME) (120 µg) filgrastim in 0,2 ml (0,6 mg/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

IJsazijn, natriumhydroxide, polysorbaat 80, sorbitol (E420) en water voor injecties. Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie/infusie
1 voorgevulde spuit met 0,2 ml
5 voorgevulde spuiten met 0,2 ml
8 voorgevulde spuiten met 0,2 ml
10 voorgevulde spuiten met 0,2 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Intraveneus of subcutaan gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

De voorgevulde spuit is voorzien van een veiligheidsbescherming voor de naald (Needle Guard) ter bescherming tegen naaldprikken. Zie bijsluiter voor het gebruik van de Needle Guard.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

Na verdunning gebruiken binnen 24 uur.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Gekoeld bewaren en transporteren (2°C - 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Nivestim 12 ME/0,2 ml

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KARTONNEN DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nivestim 30 ME/0,5 ml oplossing voor injectie/infusie
Filgrastim

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde spuit bevat 30 miljoen eenheden (ME) (300 µg) filgrastim in 0,5 ml (0,6 mg/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Ijsazijn, natriumhydroxide, polysorbaat 80, sorbitol (E420) en water voor injecties. Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie/infusie
1 voorgevulde spuit met 0,5 ml
5 voorgevulde spuiten met 0,5 ml
8 voorgevulde spuiten met 0,5 ml
10 voorgevulde spuiten met 0,5 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Intraveneus of subcutaan gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

De voorgevulde spuit is voorzien van een veiligheidsbescherming voor de naald (Needle Guard) ter bescherming tegen naaldprikken. Zie bijsluiter voor het gebruik van de Needle Guard.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

Na verdunning gebruiken binnen 24 uur.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Gekoeld bewaren en transporteren (2°C - 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

De gevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Nivestim 30 ME/0,5 ml

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KARTONNEN DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nivestim 48 ME/0,5 ml oplossing voor injectie/infusie
Filgrastim

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF (FEN)

Elke voorgevulde spuit bevat 48 miljoen eenheden (ME) (480 µg) filgrastim in 0,5 ml (0,96 mg/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

IJsazijn, natriumhydroxide, polysorbaat 80, sorbitol (E420) en water voor injecties. Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie/infusie
1 voorgevulde spuit met 0,5 ml
5 voorgevulde spuiten met 0,5 ml
8 voorgevulde spuiten met 0,5 ml
10 voorgevulde spuiten met 0,5 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Intraveneus of subcutaan gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

De voorgevulde spuit is voorzien van een veiligheidsbescherming voor de naald (Needle Guard) ter bescherming tegen naaldprikken. Zie bijsluiter voor het gebruik van de Needle Guard.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

Na verdunning gebruiken binnen 24 uur.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Gekoeld bewaren en transporteren (2°C - 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Nivestim 48 ME/0,5 ml

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIESPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Nivestim 12 ME/0,2 ml injectie/infusie
Filgrastim
SC/IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,2 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIESPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Nivestim 30 ME/0,5 ml injectie/infusie
Filgrastim
SC/IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,5 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIESPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Nivestim 48 ME/0,5 ml injectie/infusie
Filgrastim
SC/IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,5 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker
Nivestim 12 ME/0,2 ml oplossing voor injectie/infusie
Nivestim 30 ME/0,5 ml oplossing voor injectie/infusie
Nivestim 48 ME/0,5 ml oplossing voor injectie/infusie
filgrastim

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Nivestim en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Nivestim en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Nivestim is een groeifactor voor witte bloedcellen (granulocyten-koloniestimulerende factor – G-CSF) en behoort tot een groep geneesmiddelen die cytokines worden genoemd. Groeifactoren zijn eiwitten die van nature in het lichaam worden aangemaakt, maar ze kunnen ook met behulp van biotechnologie worden gemaakt om als geneesmiddel te worden gebruikt. Nivestim werkt door het beenmerg te stimuleren om meer witte bloedcellen te produceren.

Een tekort aan witte bloedcellen (neutropenie) kan verschillende oorzaken hebben en heeft tot gevolg dat uw lichaam minder goed infecties kan bestrijden. Nivestim stimuleert het beenmerg om snel nieuwe witte bloedcellen aan te maken.

Nivestim kan worden gebruikt:

- om het aantal witte bloedcellen te verhogen na behandeling met chemotherapie, om infecties te helpen voorkomen;
- om het aantal witte bloedcellen te verhogen na een beenmergtransplantatie, om infecties te helpen voorkomen;
- voorafgaand aan chemotherapie met hoge doses, om het beenmerg meer stamcellen te laten aanmaken die kunnen worden afgenomen en na uw behandeling weer aan u kunnen worden teruggegeven. De stamcellen kunnen bij u of bij een donor worden afgenomen. De stamcellen verplaatsen zich dan terug naar het beenmerg en maken daar bloedcellen aan;
- om het aantal witte bloedcellen te verhogen als u lijdt aan ernstige chronische neutropenie, om infecties te helpen voorkomen;
- bij patiënten met gevorderde hiv-infectie; dit helpt om de kans op infecties te verkleinen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

Vertel het uw arts voordat u met de behandeling start als een van de volgende situaties op u van toepassing is:

- sikkelcelanemie, omdat Nivestim sikkelcelcrisis kan veroorzaken
- osteoporose (botziekte).

Vertel het uw arts onmiddellijk als u tijdens de behandeling met Nivestim:

- plotselinge symptomen van allergie zoals huiduitslag, jeuk of netelroos (galbulten), zwelling van het gezicht, de lippen, de tong of andere delen van het lichaam, kortademigheid, piepende ademhaling of moeite met ademen. Dit kunnen tekenen zijn van een ernstige allergische reactie (overgevoeligheid).
- Gezwollen gezicht of enkels, bloed in uw urine of bruinegekleurde urine of als u merkt dat u minder plast dan normaal (glomerulonefritis).
- pijn links bovenin uw buik, pijn onder de linkerkant van uw ribbenkast of pijn aan de punt van uw linker schouder krijgt (dit kunnen verschijnselen zijn van een vergrote milt (splenomegalie) of mogelijk van een gescheurde milt).
- Ongewone bloeding of blauwe plekken (dit kunnen tekenen zijn van een daling van een verminderd aantal bloedplaatjes (trombocytopenie), met een verminderd vermogen van uw bloed om te stollen).

Ontsteking van de aorta (het grote bloedvat dat bloed van het hart naar het lichaam voert) is zelden gemeld bij kankerpatiënten en gezonde donoren. De symptomen kunnen koorts, buikpijn, malaise, rugpijn en verhoogde ontstekingsmarkers omvatten. Vertel het uw arts als u deze symptomen krijgt.

Verlies van reactie op filgrastim

Indien de reactie op de behandeling met filgrastim bij u vermindert of niet aanhoudt, zal uw arts de redenen daarvoor onderzoeken, inclusief de mogelijkheid dat u antilichamen heeft ontwikkeld die de activiteit van filgrastim neutraliseren.

Mogelijk wil uw arts u nauwlettend controleren, zie rubriek 4 van de bijsluiter.

Als u een patiënt bent met een ernstig, chronisch tekort aan witte bloedcellen met daardoor verhoogde gevoeligheid voor infecties (neutropenie), loopt u een risico op het ontwikkelen van kanker van het bloed (leukemie, myelodysplastisch syndroom [MDS]). U moet met uw arts bespreken wat de risico's zijn dat u een vorm van bloedkanker krijgt en welke tests er moeten worden uitgevoerd. Als u een vorm van bloedkanker krijgt, of als het waarschijnlijk is dat dat zal gebeuren, dan moet u Nivestim niet gebruiken, behalve wanneer uw arts u zegt dat u dat wel moet doen.

Als u stamceldonor bent, moet uw leeftijd tussen 16 en 60 jaar liggen.

Wees extra voorzichtig met andere producten die witte bloedcellen stimuleren

Nivestim behoort tot een groep middelen die de vorming van witte bloedcellen stimuleren. Uw medische zorgverlener moet altijd noteren welk middel u precies gebruikt.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Nivestim nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft.

Zwangerschap en borstvoeding

Nivestim is niet getest bij zwangere vrouwen of bij vrouwen die borstvoeding geven.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Vertel het uw arts als u zwanger wordt tijdens de behandeling met Nivestim.

Als u Nivestim gebruikt, moet u stoppen met het geven van borstvoeding, behalve wanneer uw arts u andere instructies geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Nivestim kan een lichte invloed hebben op uw vermogen om een voertuig te besturen en machines te bedienen. Dit geneesmiddel kan duizeligheid veroorzaken. Het is raadzaam om te wachten en te kijken hoe u zich voelt na de toediening van dit middel voordat u een voertuig bestuurt of machines bedient.

Nivestim bevat natrium

Nivestim bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per 0,6 mg/ml of 0,96 mg/ml, wat betekent dat het in feite 'natriumvrij' is.

Nivestim bevat sorbitol

Dit geneesmiddel bevat 50 mg sorbitol in elke ml.

Sorbitol is een bron van fructose. Als u (of uw kind) erfelijke fructose-intolerantie (HFI), een zeldzame genetische stoornis, heeft dan mag u (of uw kind) dit geneesmiddel niet gebruiken. Patiënten met HFI kunnen fructose niet afbreken, wat ernstige bijwerkingen kan veroorzaken.

Als u (of uw kind) HFI heeft of als uw kind niet langer zoet voedsel of zoete dranken kan verdragen omdat hij/zij zich ziek voelt, moet overgeven of andere onplezierige verschijnselen krijgt zoals een opgeblazen gevoel, buikkrampen of diarree, moet u dit uw arts vertellen voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Hoe wordt Nivestim toegediend en hoeveel moet u nemen?

Nivestim wordt gewoonlijk toegediend als een dagelijkse injectie in het weefsel net onder de huid (dit is een subcutane injectie). Het kan ook toegediend worden als een dagelijkse langzame injectie in de ader (dit is een intraveneuze infusie). De gebruikelijke dosis varieert afhankelijk van uw ziekte en uw gewicht. Uw arts zal u vertellen hoeveel Nivestim u moet gebruiken.

Patiënten die een beenmergtransplantatie ondergaan na chemotherapie:

U ontvangt de eerste dosis Nivestim normaal gesproken ten minste 24 uur na de chemotherapie en Ten minste 24 uur na de beenmergtransplantatie.

U, of de mensen die u verzorgen, kan worden geleerd hoe subcutane injecties toe te dienen zodat u uw behandeling thuis kan voortzetten. Dit mag u echter niet proberen tenzij uw professionele zorgverlener u dit eerst goed heeft geleerd.

Hoe lang moet u Nivestim blijven gebruiken?

U moet Nivestim blijven gebruiken totdat het aantal witte bloedcellen in uw bloed weer normaal is. Er wordt regelmatig bloedonderzoek uitgevoerd om het aantal witte bloedcellen in uw lichaam te controleren. Uw arts zal u vertellen hoe lang u Nivestim moet blijven gebruiken.

Gebruik bij kinderen

Nivestim wordt gebruikt om kinderen te behandelen die chemotherapie krijgen of die lijden aan een ernstig tekort aan witte bloedcellen (neutropenie). De dosis voor kinderen die chemotherapie krijgen is gelijk aan de dosis voor volwassenen.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Verhoog de dosis die uw arts u heeft voorgeschreven, niet. Wanneer u te veel van Nivestim heeft gebruikt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts, apotheker of het Antigifcentrum (070/245.245).

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u een injectie heeft overgeslagen of als u te weinig heeft geïnjecteerd, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts. Gebruik geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Vertel het onmiddellijk aan uw arts tijdens de behandeling:

- als u een allergische reactie heeft waaronder algehele zwakte, daling in bloeddruk, ademhalingsmoeilijkheden, zwelling van het gezicht (anafylaxie), huiduitslag, jeukende uitslag (netelroos), zwelling van gezicht, lippen, mond, tong of keel (Quincke-oedeem) en kortademigheid (dyspneu).
- als u last heeft van hoesten, koorts en ademhalingsmoeilijkheden (dyspneu) omdat dit kan wijzen op ‘acute respiratory distress’-syndroom (ARDS).
- als u nierschade ervaart (glomerulonefritis). Nierschade is waargenomen bij patiënten die Nivestim toegediend kregen. Neem direct contact op met uw arts indien u last krijgt van opgezwollen gezicht of enkels, bloed in uw urine of bruinegekleurde urine of als u merkt dat u minder plast dan normaal.
- als u last heeft van een of meerdere van volgende bijwerkingen:
 - zwelling of opgeblazenheid, wat in verband kan staan met minder vaak moeten plassen, moeite met ademen, opgezwollen buik en een opgeblazen gevoel en een algemeen gevoel van vermoeidheid. Deze symptomen treden over het algemeen snel op. Dit kunnen symptomen zijn van een aandoening genaamd capillair-lek-syndroom waarbij bloed uit de kleine bloedvaten lekt het lichaam in. Het capillair-lek-syndroom vereist onmiddellijke medische hulp.

- als u een combinatie van een van de volgende symptomen heeft:
 - koorts, of rillingen, of zich erg koud voelen, hoge hartslag, verwardheid of gedesoriëteerdheid, kortademigheid, extreme pijn of onbehagen en klamme of zweterige huid. Dit kunnen symptomen zijn van een aandoening die “sepsis” genoemd wordt (ook “bloedvergiftiging” genoemd), een ernstige infectie met een ontstekingsreactie van het gehele lichaam die levensbedreigend kan zijn en onmiddellijke medische hulp vereist.
- als u pijn linksboven in de buik, pijn aan de linker onderzijde van de ribbenkast of pijn aan de punt van uw linker schouder heeft, aangezien er een probleem kan zijn met uw milt (miltvergroting (splenomegalie) of scheuren van de milt (miltruptuur)).
- als u behandeld wordt voor een ernstig chronisch tekort aan witte bloedcellen met daardoor verhoogde gevoeligheid voor infecties (ernstige chronische neutropenie) en bloed in uw urine heeft (hematurie). Uw arts zal mogelijks geregeld uw urine testen als u deze bijwerking ervaart of als er eiwit gevonden is in uw urine (proteïnurie).

Een vaak voorkomende bijwerking bij het gebruik van Nivestim is spier- of botpijn (skeletspierstelsel-pijn), die verholpen kan worden met standaard pijnstillers (analgetica). Bij patiënten die een stamcel- of beenmergtransplantatie ondergaan, kan een ‘graft-versus-host’-reactie optreden. Dit is een reactie van de donorcellen tegen de patiënt die het transplantaat krijgt. Klachten en verschijnselen hiervan zijn onder andere uitslag op uw handpalmen of voetzolen, blaasjes (zweren) en aften in uw mond, darmen, lever, huid, of uw ogen, longen, vagina en gewrichten.

Bij gezonde stamceldonoren ziet men soms een stijging van het aantal witte bloedcellen (leukocytose) en daling van het aantal bloedplaatjes. Hierdoor neemt het stollingsvermogen van het bloed af (trombocytopenie). Deze symptomen zullen door uw arts worden opgevolgd.

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- afname van het aantal bloedplaatjes, waardoor het bloed minder goed kan stollen (trombocytopenie)
- bloedarmoede (anemie)
- hoofdpijn
- diarree
- braken
- misselijkheid
- ongewone haaruitval of dunner worden van het haar (alopecia)
- vermoeidheid (fatigue)
- irritatie en zwelling van het slijmvlies van het spijsverteringsstelsel, dit loopt vanaf de mond tot de anus (mucositis)
- koorts (pyrexie)

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- longontsteking (bronchitis)
- infectie van de bovenste luchtwegen
- urineweginfectie
- verminderde eetlust
- slapeloosheid (insomnia)
- duizeligheid
- verminderde gevoeligheid van de huid bij aanraking (hypo-esthesie)
- tintelen of verdoofd gevoel van handen of voeten (paresthesie)
- verlaagde bloeddruk (hypotensie)
- verhoogde bloeddruk (hypertensie)
- hoesten

- ophoesten van bloed (haemoptysis)
- pijn in uw mond en keel (orofaryngeale pijn)
- neusbloedingen (epistaxis)
- obstipatie (verstopping)
- pijn in de mond
- vergroting van de lever (hepatomegalie)
- uitslag
- roodheid van de huid (erytheem)
- spierkrampen
- pijn bij het plassen (dysurie)
- pijn op de borst
- pijn
- zich krachteloos of slap voelen (asthenie)
- algemeen onwel, ziek voelen (malaise)
- zwelling van handen en voeten (perifeer oedeem)
- stijging van bepaalde enzymen in het bloed
- afwijkende uitslagen van laboratoriumonderzoek van het bloed (bloedchemie)
- transfusiereactie

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- verhoging van het aantal witte bloedcellen (leukocytose)
- allergische reactie (overgevoeligheid)
- afstoting van getransplanteerd beenmerg ('graft-versus-host'-reactie)
- hoge urinezuurspiegels in het bloed die jicht kunnen veroorzaken (hyperurikemie) (verhoogd urinezuurgehalte in het bloed)
- schade aan de lever veroorzaakt door blokkade van kleine vaten in de lever (veno-occlusieve ziekte)
- niet goed werken van de longen met kortademigheid als gevolg (respiratoir falen)
- zwelling van of vocht in de longen (longoedeem)
- ontsteking van de longen (interstitiële longziekte)
- abnormale radiografische beelden van de longen (longinfiltratie)
- longbloeding (pulmonale hemorragie)
- gebrek aan zuurstofopname in de longen (hypoxie)
- bultige huiduitslag (maculeuze en papuleuze huiduitslag)
- botontkalking (osteoporose)
- reactie op de injectieplaats

Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers):

- hevige pijn in de botten, borst, darmen of gewrichten (sikkelcelanemie met crisis)
- plotselinge levensbedreigende allergische reactie (anafylactische reactie)
- pijn en zwelling van de gewrichten die op jicht lijkt (pseudojicht)
- verandering in de lichaamseigen regulatie van vocht wat kan leiden tot gezwollen lichaamsdelen
- ontsteking van de bloedvaten in de huid (cutane vasculitis)
- paarsgekleurde, gezwollen, pijnlijke zweren op de ledematen en soms in het gezicht en de hals
- gepaard gaand met koorts (Sweet-syndroom)
- verergering van reuma
- ongewone verandering van de urine
- verminderde botdichtheid
- ontsteking van de aorta (het grote bloedvat dat bloed van het hart naar het lichaam voert), zie rubriek 2

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en op de voorgevulde spuit na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Gekoeld bewaren en transporteren (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren. De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

De spuit mag uit de koelkast gehaald worden en voor een eenmalige periode van niet langer dan 15 dagen op kamertemperatuur bewaard worden (niet boven 25°C).

Gebruik dit middel niet als u merkt dat het product troebel is of er deeltjes in zitten.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is filgrastim. Elke ml bevat 60 ME (600 microgram/ μ g) of 96 ME (960 μ g) filgrastim.
- Nivestim 12 ME/0,2 ml oplossing voor injectie/infusie: elke voorgevulde spuit bevat 12 ME, 120 μ g filgrastim in 0,2 ml (wat overeenkomt met 0,6 mg/ml).
- Nivestim 30 ME/0,5 ml oplossing voor injectie/infusie: elke voorgevulde spuit bevat 30 ME, 300 μ g filgrastim in 0,5 ml (wat overeenkomt met 0,6 mg/ml).
- Nivestim 48 ME/0,5 ml oplossing voor injectie/infusie: elke voorgevulde spuit bevat 48 ME, 480 μ g filgrastim in 0,5 ml (wat overeenkomt met 0,96 mg/ml).
- De andere stoffen in dit middel zijn azijnzuur (ijsazijn), natriumhydroxide, sorbitol E420, polysorbaat 80 en water voor injecties.

Hoe ziet Nivestim eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Nivestim is een heldere, kleurloze oplossing voor injectie/infusie in een glazen voorgevulde spuit met een injectienaald (roestvrij staal) en met veiligheidsbescherming voor de naald. Elke verpakking bevat 1, 5, 8 of 10 spuiten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

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

France

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

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

Magyarország

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

Malta

Drugsales Ltd
Tel.: +356 21 419 070/1/2

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 55 00

România

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer Italia Srl
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

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

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Aanwijzingen over hoe u uzelf kunt injecteren

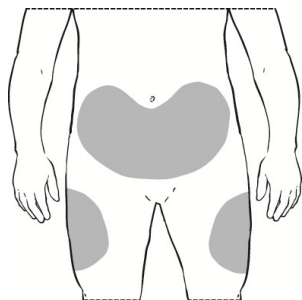
Dit gedeelte bevat informatie over hoe u uzelf een injectie met Nivestim kunt geven. Het is belangrijk dat u niet probeert om uzelf de injectie te geven, zolang u hiervoor geen speciale training heeft gehad van uw arts of verpleegkundige. Het is ook belangrijk dat u de spuit weggooit in een vat waar de naald niet doorheen kan prikken. Als u twijfelt hoe u de injectie moet geven, of als u vragen heeft, vraag dan uw arts of verpleegkundige om hulp.

Hoe dien ik mijn Nivestim toe?

Nivestim wordt gewoonlijk eenmaal per dag via een injectie gegeven, meestal in het weefsel vlak onder de huid. Dit wordt een subcutane injectie genoemd.

Als u leert zelf uw eigen injecties toe te dienen, moet u thuis niet wachten tot een verpleegkundige langskomt en hoeft u ook niet elke dag naar het ziekenhuis of de kliniek om uw injecties te krijgen. U moet uw injecties elke dag ongeveer op hetzelfde tijdstip toedienen. De meest geschikte plaatsen om uzelf te injecteren, zijn:

- de bovenkant van uw dijen,
- uw buik, behalve het gebied rond de navel.



Geef de injectie elke keer op een andere plaats, zodat u geen zere plek krijgt in één gebied.

Wat heeft u nodig?

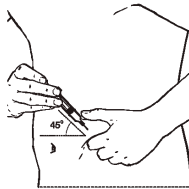
Om uzelf een subcutane injectie te geven heeft u het volgende nodig:

- een nieuwe voorgevulde spuit met Nivestim

- een afvalvat waar naalden niet doorheen kunnen prikken om de gebruikte spuit en naald veilig in weg te gooien
- alcoholdoekjes (indien aanbevolen door uw arts of verpleegkundige)

Hoe moet ik mijn subcutane injectie met Nivestim toedienen?

1. Probeer uzelf elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip te injecteren.
2. Haal uw Nivestim-spuit uit de koelkast en laat op kamertemperatuur komen (ongeveer 25°C). Dit duurt 15 tot 30 minuten. Controleer de vervaldatum op de verpakking om zeker te zijn dat het geneesmiddel niet vervallen is. Zorg dat u de container voor scherp afval in de buurt heeft.
3. Zoek een prettige, goed verlichte plaats om uw injectie te geven en controleer de dosis die uw arts u heeft voorgeschreven.
4. Was uw handen grondig met zeep en water.
5. Haal de spuit uit de verpakking en controleer of de oplossing helder en kleurloos is en geen zichtbare deeltjes bevat. Gebruik de Nivestim-spuit niet als er deeltjes in de oplossing drijven of als de vloeistof uit de spuit is gelekt.
6. Houd de injectiespuit zo dat de naald naar boven wijst. Neem het beschermkapje van de injectienaald. De spuit is nu klaar voor gebruik. U zou een kleine luchtbel kunnen waarnemen in de injectiespuit. U hoeft de luchtbel niet te verwijderen alvorens te injecteren. Het injecteren van de oplossing met een luchtbel aanwezig is onschadelijk.
7. Kies waar u Nivestim gaat injecteren. Zoek een plaats op uw buik of aan de bovenkant van uw dijen. Kies elke keer een andere injectieplaats. Vermijd delicate, rode, gekneusde zones en littekens. Op aanraden van uw verpleegkundige of arts kunt u de huid reinigen met een alcoholdoekje.
8. Klem een groot stuk huid vast, maar raak de schoongemaakte zone niet aan.
9. Breng de naald met uw andere hand in, in een hoek van ongeveer 45°.



10. Trek licht aan de plunjer om te controleren of u geen bloedvat heeft aangeprikt. Als u bloed in de spuit ziet, moet u de naald verwijderen en op een andere plaats in de huid steken. Duw de plunjer langzaam omlaag tot de spuit helemaal leeg is.
 11. Als u de vloeistof heeft geïnjecteerd, verwijder dan de naald.
 12. Verzeker uzelf ervan dat de veiligheidsbescherming de naald bedekt volgens de instructies voor de actieve of passieve Needle Guard hieronder beschreven.
 13. Leg de spuit in het afvalvat. Probeer de veiligheidsbescherming niet te vervangen.
- Houd gebruikte spuiten buiten het bereik en zicht van kinderen.
 - Gooi gebruikte spuiten **NOOIT** gewoon weg in de vuilnisbak.

Om te onthouden

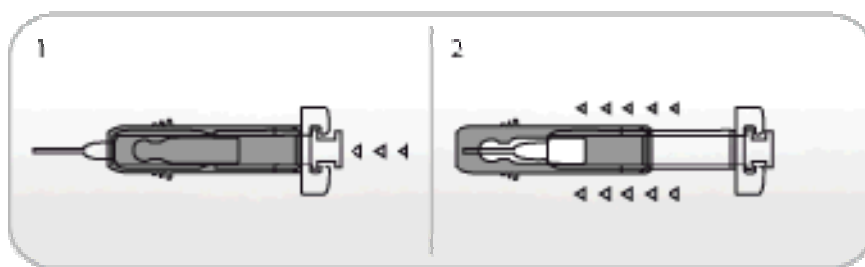
De meeste mensen kunnen leren hoe ze zichzelf een subcutane injectie kunnen geven. Als u echter veel moeilijkheden ondervindt, wees dan niet bang om uw arts of verpleegkundige om hulp en raad te vragen.

Gebruik van UltraSafe Active Needle Guard voor Nivestim 12 ME/0,2 ml oplossing voor injectie/infusie

Aan de gevulde spuit is een UltraSafe Needle Guard vastgemaakt om te beschermen tegen naaldprikken. Als u de gevulde spuit gebruikt, houd uw handen dan achter de naald.

1. Voer de injectie uit volgens de bovenstaande techniek.

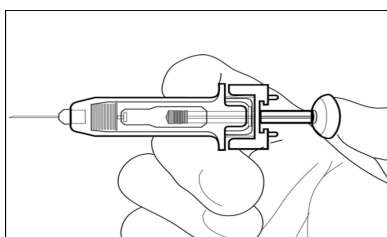
- Als u de injectie volledig gegeven heeft, schuif dan de veiligheidsbescherming naar voren tot de naald helemaal bedekt is (u hoort een 'klik' als de bescherming op haar plaats zit).



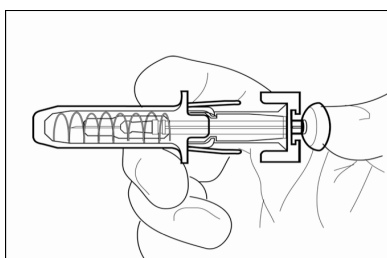
Gebruik van UltraSafe Passive Needle Guard voor Nivestim 30 ME/0,5 ml oplossing voor injectie/infusie en Nivestim 48 ME/0,5 ml oplossing voor injectie/infusie

Aan de voorgevulde spuit is een UltraSafe Needle Guard vastgemaakt om te beschermen tegen naaldprikken. Als u de voorgevulde spuit gebruikt, houd uw handen dan achter de naald.

- voer de injectie uit gebruik makende van de hierboven beschreven techniek.
- Druk de plunjer in totdat de gehele dosis is gegeven terwijl u de vingerrand vastgrijpt. Het passieve beveiligingssysteem zal NIET geactiveerd worden alvorens de GEHELE dosis toegediend is.



- Haal de naald uit uw huid, laat dan de plunjer los en laat vervolgens de spuit toe om naar boven te bewegen totdat de gehele naald omhuld en op zijn plaats vastgeklikt is.



De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Nivestim bevat geen conserveermiddel: gezien de mogelijke kans op microbiële contaminatie zijn injectiespuiten met Nivestim uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik.

Accidentele blootstelling aan temperaturen beneden vriespunt gedurende maximum 24 uur heeft geen nadelige invloed op de stabiliteit van Nivestim. De diepgevroren voorgevulde spuiten mogen ontdooid worden en in de koelkast geplaatst worden voor toekomstig gebruik. Bij blootstelling langer dan 24 uur of indien Nivestim meerdere keren opnieuw werd ingevroren, mag het NIET meer gebruikt worden.

Nivestim mag niet verdund worden met natriumchloride-oplossing. Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen, behalve dan die vermeld zijn hieronder. Verdund filgrastim kan adsorberen aan glas en plastic materiaal, tenzij het is verdund, zoals hieronder vermeld.

Indien nodig kan Nivestim verdund worden in een 5%-glucose-oplossing. Verdunning tot een eindconcentratie < 0,2 ME/ml (2 µg/ml) wordt op geen enkel moment aanbevolen. De oplossing dient vóór gebruik visueel te worden gecontroleerd. Alleen heldere oplossingen zonder deeltjes mogen worden gebruikt. Voor patiënten die worden behandeld met filgrastim dat is verdund tot concentraties < 1,5 ME/ml (15 µg/ml) dient humaan serumalbumine (HSA) te worden toegevoegd tot een eindconcentratie van 2 mg/ml.

Voorbeeld: in een eindvolume van 20 ml moet aan een totale dosis filgrastim van minder dan 30 ME (300 µg) 0,2 ml of 200 mg/ml humaan serumalbumine-oplossing (20%) worden toegevoegd.

Wanneer filgrastim is verdund in een 5%-glucose-oplossing is het verenigbaar met glas en met een scala aan kunststoffen, waaronder pvc, polyolefine (een copolymeer van polypropyleen en polyethyleen) en polypropyleen.

Na verdunning: De chemische en fysische stabiliteit na bereiding van de verdunde oplossing voor infusie is aangetoond gedurende 24 uur bij 2°C tot 8°C. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens het gebruik en de voorwaarden vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zij zouden normaal niet langer dan 24 uur bij 2°C - 8°C moeten zijn, tenzij het verdunnen onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden plaatsvond.