

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nivestim 12 ME/0,2 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning.
Nivestim 30 ME/0,5 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning.
Nivestim 48 ME/0,5 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Nivestim 12 ME/0,2 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning

Hver ml opløsning til injektion eller infusion indeholder 60 millioner enheder [ME] (600 mikrogram [mikrog]) filgrastim*.

Hver fyldt sprøjte indeholder 12 mio enheder (ME) (120 mikrogram [mikrog]) filgrastim i 0,2 ml (0,6 mg/ml).

Nivestim 30 ME/0,5 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning

Hver ml injektions- eller infusionsvæske indeholder 60 mio enheder [ME] (600 mikrogram [mikrog]) filgrastim*.

Hver fyldt sprøjte indeholder 30 mio enheder (ME) (300 mikrogram [mikrog]) filgrastim i 0,5 ml (0,6 mg/ml).

Nivestim 48 ME/0,5 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning

Hver ml injektions- eller infusionsvæske indeholder 96 mio enheder [ME] (960 mikrogram [mikrog]) filgrastim*.

Hver fyldt sprøjte indeholder 48 mio enheder (ME) (480 mikrogram [mikrog]) filgrastim i 0,5 ml (0,96 mg/ml).

*rekombinant methionyl granulocyt-kolonistimulerende faktor [G-CSF]), som er fremstillet ved hjælp af rekombinant DNA teknologi i *Escherichia coli* (BL21).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver ml opløsning indeholder 50 mg sorbitol (E420) (se pkt. 4.4).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektions-/infusionsvæske.

Klar, farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Filgrastim er indiceret til reduktion af varigheden af neutropeni og hyppigheden af febril neutropeni hos patienter, som behandles med etableret cytotoxisk kemoterapi for en malign lidelse (bortset fra kronisk myeloid leukæmi og myelodysplastiske syndromer) og til reduktion af varigheden af neutropeni hos patienter, som får myeloablativ behandling efterfulgt af knoglemarvstransplantation, og som anses for at have øget risiko for langvarig svær neutropeni.

Filgrastims sikkerhed og virkning er den samme hos voksne og børn, som får cytotoxisk kemoterapi.

Filgrastim er indiceret til mobilisering af perifere blodprogenitorceller (PBPC'er).

Langtidsbehandling med filgrastim er indiceret til børn eller voksne med svær medfødt, cyklisk eller idiopatisk neutropeni med et absolut neutrofilantal (ANC) $\leq 0,5 \times 10^9/l$, som tidligere har haft svære eller tilbagevendende infektioner, med henblik på at øge neutrofilantallet og for at nedsætte hyppigheden og varigheden af infektionsrelaterede hændelser.

Filgrastim er indiceret til behandling af persisterende neutropeni (ANC mindre end eller lig med $1,0 \times 10^9/l$) hos patienter med fremskreden HIV-infektion for at nedsætte risikoen for bakterielle infektioner, hvis der ikke er andre egnede behandlinger.

4.2 Dosering og administration

Der må kun gives behandling med filgrastim i samarbejde med et onkologisk center, som har erfaring med behandling med G-CSF, og som også har hæmatologisk erfaring. Centret skal have de nødvendige diagnostiske faciliteter. Procedurerne for mobilisering og aferese skal foretages i samarbejde med et onkologisk-hæmatologisk center med tilstrækkelig erfaring inden for dette område, og hvor der kan foretages korrekt monitorering af hæmatopoietiske progenitorceller.

Etableret cytotoxisk kemoterapi

Dosering

Den anbefalede filgrastimdosis er 0,5 ME (5 mikrog)/kg/dag. Den første dosis filgrastim bør gives mindst 24 timer efter cytotoxisk kemoterapi. I randomiserede kliniske studier blev der anvendt en subkutan dosis på 230 mikrog/m²/dag (4,0 til 8,4 mikrog/kg/dag).

Den daglige behandling med filgrastim bør fortsætte, indtil det forventede neutrofile nadir er passeret, og indtil neutrofilantallet er indenfor referenceintervallet. Efter etableret kemoterapi for solide tumorer, lymfomer og lymfoid leukæmi forventes det, at behandlingsvarigheden for opfyldelse af disse kriterier kan være op til 14 dage. Behandlingsvarigheden kan være væsentlig længere (op til 38 dage) efter induktion og konsoliderende behandling for akut myeloid leukæmi afhængig af hvilken cytotoxisk kemoterapi og hvilket doseringsskema, der bruges.

Der blev typisk set en forbigående stigning i neutrofilantallet 1-2 dage efter, at behandlingen med filgrastim var påbegyndt hos de patienter, som fik cytotoxisk kemoterapi. For at opnå et vedvarende terapeutisk respons bør behandlingen med filgrastim dog ikke stoppes før, det forventede nadir er passeret, og neutrofilantallet er indenfor referenceintervallet. Det anbefales ikke at stoppe behandlingen med filgrastim før, tidspunktet for det forventede neutrofile nadir er nået.

Administration

Filgrastim kan gives som en daglig, subkutan injektion eller som en daglig, intravenøs infusion fortyndet i 5 % glucose-opløsning givet over 30 minutter (se pkt. 6.6). Subkutan administration foretrækkes i de fleste tilfælde. Et studie med administration af enkelt dosis tyder i nogen grad på, at intravenøs dosering kan forkorte virkningens varighed. Den kliniske relevans af dette fund ift. administration af flere doser er ikke klarlagt. Administrationsvejen bør afhænge af de individuelle, kliniske omstændigheder.

Patienter, som får myeloablativ behandling efterfulgt af knoglemarvstransplantation

Dosering

Den anbefalede initialdosis af filgrastim er 1,0 ME (10 mikrog)/kg/dag. Den første filgrastimdosis bør gives mindst 24 timer efter den cytotoxiske kemoterapi og mindst 24 timer efter knoglemarvsinfusionen.

Når det neutrofile nadir er passeret, bør den daglige filgrastimdosis titreres i forhold til det neutrofile respons, som vist i tabellen nedenfor:

Neutrofiltal	Dosisjustering af filgrastim
$> 1,0 \times 10^9/l$ i 3 konsekutive dage	Reducer dosis til 0,5 ME (5 mikrog)/kg/dag
Derefter, hvis ANC forbliver $> 1,0 \times 10^9/l$ i yderligere 3 konsekutive dage	Stop behandlingen med filgrastim
Hvis ANC falder til $< 1,0 \times 10^9/l$ under behandlingen, bør filgrastimdosis igen øges i henhold til ovenstående skema.	

ANC = absolut neutrofiltal

Administration

Filgrastim kan gives som intravenøs infusion over 30 minutter eller 24 timer, eller det kan gives som kontinuerlig, subkutan infusion over 24 timer. Filgrastim skal fortyndes i 20 ml 5 % glucoseopløsning (se pkt. 6.6).

Mobilisering af perifere blodprogenitorceller (PBPC'er) hos patienter i myelosuppressiv eller myeloablativ behandling efterfulgt af autolog transplantation med PBPC'er.

Dosering

Den anbefalede filgrastimdosis til PBPC-mobilisering er 1,0 ME (10 mikrog)/kg/dag, i 5 til 7 konsekutive dage. Tidsskema for leukaferese: Det er ofte tilstrækkeligt med en eller to leukafereser på dag 5 og 6. I andre tilfælde kan det blive nødvendigt med flere leukafereser. Behandlingen med filgrastim skal fortsætte indtil den sidste leukaferese.

Den anbefalede filgrastimdosis til PBPC-mobilisering efter myelosuppressiv kemoterapi er 0,5 ME (5 mikrog)/kg/dag fra den første dag efter afsluttet kemoterapi, og indtil tidspunktet for det forventede nadir er passeret og neutrofiltallet er indenfor referenceintervallet. Der bør udføres leukaferese i den periode, hvor ANC stiger fra $< 0,5 \times 10^9/l$ til $> 5,0 \times 10^9/l$. Det er ofte tilstrækkeligt med én leukaferese hos patienter, som ikke har fået omfattende kemoterapi. Under andre forhold anbefales yderligere leukafereser.

Administration

Filgrastim til PBPC mobilisering, når det anvendes alene:

Filgrastim kan gives som en 24-timers subkutan, kontinuerlig infusion eller subkutan injektion. Ved infusion skal filgrastim fortyndes i 20 ml 5 % glucose-opløsning (se pkt. 6.6).

Filgrastim til PBPC mobilisering efter myelosuppressiv kemoterapi:

Filgrastim bør gives som subkutan injektion.

Mobilisering af PBPC'er hos raske donorer før allogen transplantation af PBPC

Dosering

Til PBPC-mobilisering hos raske donorer bør filgrastim gives i en dosis på 1,0 ME (10 mikrog)/kg/dag i 4 til 5 konsekutive dage. Der bør påbegyndes leukaferese på dag 5, og den bør om nødvendigt fortsætte indtil dag 6 for at indsamle 4×10^6 CD34⁺ celler/kg af modtagerens legemsvægt.

Administration

Filgrastim skal gives som subkutan injektion.

Patienter med svær kronisk neutropeni (SCN)

Dosering

Medfødt neutropeni: Den anbefalede startdosis er 1,2 ME (12 mikrog)/kg/dag. Dosis kan gives som en enkeltdosis eller fordelt på flere doser.

Idiopatisk eller cyklisk neutropeni: Den anbefalede startdosis er 0,5 ME (5 mikrog)/kg/dag. Dosis kan gives som en enkeltdosis eller fordelt på flere doser.

Justering af dosis: Filgrastim bør gives dagligt som subkutan injektion indtil, neutrofil-tallet er nået og kan opretholdes på mere end $1,5 \times 10^9/l$. Når dette respons er nået, skal den mindste effektive dosis til opretholdelse af dette niveau fastlægges. Det er nødvendigt med daglig behandling i længere tid for at opretholde et tilfredsstillende neutrofil-tal. Begyndelsesdosis kan fordobles eller halveres efter en til to ugers behandling afhængig af patienters respons. Derefter kan dosis justeres individuelt hver eller hver anden uge for at opretholde et gennemsnitligt neutrofil-tal mellem $1,5 \times 10^9/l$ og $10 \times 10^9/l$. Det kan overvejes at øge dosis hurtigere hos patienter med svære infektioner. I de kliniske studier fik 97 % af de patienter, som responderede, komplet respons efter doser ≤ 24 mikrog/kg/dag. Langtidssikkerheden af behandling med filgrastim i doser over 24 mikrog/kg/dag hos patienter med SCN kendes ikke.

Administration

Medfødt, idiopatisk eller cyklisk neutropeni: Filgrastim skal gives som subkutan injektion.

Patienter med HIV-infektion

Dosering

Behandling af neutropeni:

Den anbefalede filgrastimdosis er 0,1 ME (1 mikrog)/kg/dag. Dosis gives med titrering op til højst 0,4 ME (4 mikrog)/kg/dag, indtil der er opnået et normalt neutrofil-tal, som kan opretholdes ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). I de kliniske studier responderede mere end 90 % af patienterne på denne dosis og opnåede normale neutrofilværdier efter median 2 dage.

Hos et lille antal patienter (< 10 %) var det nødvendigt med doser op til 1,0 ME (10 mikrog)/kg/dag for at opnå et normalt neutrofil-tal.

Vedligeholdelse af normale neutrofil-tal:

Når der er opnået et normalt neutrofil-niveau, skal den mindste effektive dosis til opretholdelse af et normalt neutrofil-tal fastlægges. Det anbefales initialt at justere dosis til 30 ME (300 mikrog)/dag hver anden dag. For at opretholde et neutrofil-tal $> 2,0 \times 10^9/l$ kan det blive nødvendigt med flere dosisjusteringer, afhængig af patienternes ANC. I de kliniske studier var det nødvendigt at give 30 ME (300 mikrog)/dag i 1 til 7 dage pr. uge for at opretholde et $ANC > 2,0 \times 10^9/l$. Den mediane doseringshyppighed var 3 dage pr. uge. Det kan være nødvendigt med langtidsadministration for at opretholde et $ANC > 2,0 \times 10^9/l$.

Administration

Behandling af neutropeni eller opretholdelse af normale neutrofil-tal: Filgrastim skal gives som subkutan injektion.

Ældre

De kliniske studier med filgrastim har omfattet et mindre antal ældre patienter, men der er ikke foretaget specielle studier hos denne gruppe. Der kan derfor ikke gives specifikke doseringsrekommendationer.

Nyre- eller leverinsufficiens

Studier med filgrastim hos patienter med svær nedsat nyre- eller leverfunktion har vist, at filgrastim har en farmakokinetisk og farmakodynamisk profil, som ligner den, man ser hos normale personer. Det er ikke nødvendigt at justere dosis i disse tilfælde.

Børn med SCN og cancer

Femogtres procent af de patienter, som blev behandlet i programmet for SCN, var under 18 år. Der var en klar behandlingseffekt i denne aldersgruppe, som hovedsageligt inkluderede patienter med medfødt neutropeni. Der var ingen forskelle i sikkerhedsprofilen hos børn, som blev behandlet for SCN.

Data fra de kliniske studier hos børn tyder på, at filgrastims sikkerhed og effekt er ens hos voksne og børn, som får cytotoxisk kemoterapi.

Doseringsrekommendationerne til børn er de samme som til voksne, som får myelosuppressiv cytotoxisk kemoterapi.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Særlige advarsler og forholdsregler på tværs af indikationer

Overfølsomhed

Overfølsomhed, herunder anafylaktiske reaktioner, som er opstået ved initial eller efterfølgende behandling er blevet rapporteret hos patienter i behandling med filgrastim. Filgrastim skal seponeres permanent hos patienter med klinisk signifikant overfølsomhed. Filgrastim må ikke administreres til patienter med overfølsomhed over for filgrastim eller pegfilgrastim i anamnesen.

Pulmonale bivirkninger

Der er rapporteret pulmonale bivirkninger, især interstitiel lungesygdom, efter administration af G-CSF. Risikoen kan være højere hos patienter, som tidligere har haft lungeinfiltrater eller pneumoni. Lungesympotomer som hoste, feber og dyspnø i forbindelse med radiologiske tegn på lungeinfiltrater og forværrelse af lungefunktionen kan være præliminære tegn på acute respiratory distress syndrome (ARDS). Behandlingen med filgrastim bør afbrydes, og der skal gives passende behandling.

Glomerulonefritis

Der er indberettet glomerulonefritis hos patienter, der får filgrastim og pegfilgrastim. Generelt forsvinder glomerulonefritis efter dosisnedsættelse eller seponering af filgrastim og pegfilgrastim. Det anbefales, at der tages urinprøver for at monitorere dette.

Kapillær lækage-syndrom

Der er indberettet kapillær lækage-syndrom, som kan være livstruende, hvis behandling forsinkes, efter indgift af granulocyt-kolonistimulerende faktor, og dette er kendetegnet ved hypotension, hypoalbuminæmi, ødem og hæmokoncentration. Patienter, der udvikler symptomer på kapillær lækage-syndrom, bør monitoreres nøje og have symptomatisk standardbehandling, som kan omfatte behovet for intensiv behandling (se pkt. 4.8).

Splenomegali og miltruptur

Der er generelt rapporteret om asymptomatiske tilfælde af splenomegali og tilfælde af miltruptur hos patienter og raske donorer efter administration af filgrastim. Nogle tilfælde af miltruptur var fatale. Derfor bør størrelsen af milten kontrolleres (f.eks. klinisk undersøgelse, ultralyd). Diagnosen miltruptur bør overvejes hos donorer og/eller patienter, som klager over smerter i øvre venstre side af abdomen eller smerter yderst på skulderen. Dosisreduktioner af filgrastim kunne nedsætte eller stoppe progressionen af miltforstørrelsen hos patienter med alvorlig kronisk neutropeni, og hos 3 % af patienterne blev det nødvendigt med splenektomi.

Malign cellevækst

Granulocyt-kolonistimulerende faktor kan fremme væksten af myeloide celler *in vitro*, og der kan ses lignende effekter på nogle non-myeloide celler *in vitro*.

Myelodysplastisk syndrom eller kronisk myeloid leukæmi

Filgrastims sikkerhed og virkning hos patienter med myelodysplastisk syndrom eller kronisk myeloid leukæmi er ikke dokumenteret. Filgrastim er ikke indiceret til disse sygdomme. Der bør skelnes omhyggeligt mellem diagnoserne blasttransformation af kronisk myeloid leukæmi og akut myeloid leukæmi.

Akut myeloid leukæmi

Filgrastim bør gives med forsigtighed til patienter med sekundær AML, da der foreligger begrænsede data om sikkerhed og effekt hos disse patienter. Filgrastims sikkerhed og virkning hos *de novo* patienter med AML, som er under 55 år, og som har god cytogenetik (t(8;21), t(15;17) og inv(16)), er ikke dokumenteret.

Trombocytopeni

Der er indberettet trombocytopeni hos patienter, der får filgrastim. Trombocytallet bør monitoreres nøje, især i de første få ugers behandlingen med filgrastim. Afbrydelse af behandlingen eller dosisreduktion af filgrastim bør overvejes hos patienter med alvorlig kronisk neutropeni som udvikler trombocytopeni (trombocytaltal < $100 \times 10^9/l$).

Leukocytose

Der er påvist leukocytaltal på $100 \times 10^9/l$ eller derover hos færre end 5 % af de cancerpatienter, som fik filgrastim i doser over 0,3 ME/kg/dag (3 mikrog/kg/dag). Der er ikke rapporteret om bivirkninger, som er direkte relateret til denne sværhedsgrad af leukocytose. På grund af den mulige risiko, som er forbundet med svær leukocytose, bør der foretages leukocytaltælling med regelmæssige mellemrum under behandlingen med filgrastim. Hvis leukocytallet overstiger $50 \times 10^9/l$ efter det forventede nadir, skal filgrastim seponeres omgående. Ved administration i forbindelse med PBPC-mobilisering, bør behandlingen med filgrastim afbrydes eller dosis reduceres, hvis leukocytallet stiger til $> 70 \times 10^9/l$.

Immunogenicitet

Som det er tilfældet med alle terapeutiske proteiner, er der mulighed for immunogenicitet. Raterne af produktion af antistoffer mod filgrastim er generelt lave. Der opstår bindende antistoffer, som det forventes med alle biologiske midler; de har imidlertid ikke været forbundet med neutraliserende aktivitet på nuværende tidspunkt.

Aortitis

Der er indberettet aortitis efter administration af G-CSF hos raske forsøgspersoner og kræftpatienter. Symptomerne omfattede feber, mavesmerter, utilpashed, rygsmerter og øgede inflammationsmarkører (f.eks. øget C-reaktivt protein og øget antal hvide blodlegemer). Aortitis blev i de fleste tilfælde konstateret ved hjælp af CT-scanning og fortog sig generelt efter seponering af G-CSF. (se pkt. 4.8).

Særlige advarsler og forholdsregler i forbindelse med komorbiditeter

Særlige forsigtighedsregler ved seglcelletræk og seglcelleanæmi

Der er rapporteret om seglcellekrise, som i visse tilfælde var dødbringende, ved behandling med filgrastim hos patienter med seglcelletræk eller seglcelleanæmi. Lægen skal udvise forsigtighed ved ordination af filgrastim til patienter med seglcelletræk eller seglcelleanæmi.

Osteoporose

Det kan være nødvendigt at monitorere knogletætheden hos patienter med underliggende osteoporotiske knoglesygdomme, som får kontinuerlig behandling med filgrastim i mere end 6 måneder.

Særlige forholdsregler hos cancerpatienter

Filgrastim bør ikke bruges til at forhøje dosis af cytotoxisk kemoterapi ud over de etablerede doseringsregimer.

Risiko forbundet med øgede doser kemoterapi

Der skal iagttages særlig forsigtighed, når patienterne behandles med højdosis kemoterapi, fordi der ikke er dokumenteret forbedret tumorrespons og fordi højere doser af kemoterapeutiske stoffer kan medføre forøget toksicitet, herunder kardiale, pulmonale, neurologiske og dermatologiske effekter (der henvises til produktresuméerne for de enkelte kemoterapeutika).

Kemoterapis virkning på erythrocytter og trombocytter

Behandling med filgrastim alene forhindrer ikke trombocytopeni og anæmi fremkaldt af myelosuppressiv kemoterapi. Patienterne kan have større risiko for at udvikle trombocytopeni og anæmi på grund af muligheden for at få højere kemoterapidoser (f.eks. de højeste doser i det foreskrevne doseringsskema). Det anbefales at monitorere trombocytallet og hæmatokritværdien regelmæssigt. Der skal iagttages særlig forsigtighed, når der gives kemoterapeutiske stoffer, som er kendt for at forårsage svær trombocytopeni, som enkeltstof eller i kombination.

Det har vist sig, at sværhedsgraden og varigheden af trombocytopeni efter myelosuppressiv eller myeloablativ kemoterapi nedsættes ved brug af PBPC, som er mobiliseret af filgrastim.

Myelodysplastisk syndrom og akut myeloid leukæmi hos bryst- og lungekræftpatienter

I observationsstudiet efter markedsføring er myelodysplastisk syndrom (MDS) og akut myeloid leukæmi (AML) blevet forbundet med brugen af pegfilgrastim, et alternativt G-CSF-lægemiddel, i forbindelse med kemoterapi og/eller strålebehandling hos bryst- og lungekræft patienter. En lignende

sammenhæng mellem filgrastim og MDS/AML er ikke blevet observeret. Ikke desto mindre bør patienter med brystkræft og patienter med lungekræft overvåges for symptomer på MDS/AML.

Andre særlige forsigtighedsregler

Filgrastims virkning hos patienter med udtalt nedsættelse af antallet af myeloide stamceller er ikke undersøgt. Filgrastim virker primært på neutrofile prækursorer. Effekten er en øgning af neutrofiltiltallet. Den neutrofile effekt kan derfor være formindsket hos patienter med et nedsat antal prækursorer (f.eks. patienter, som er behandlet med intensiv stråle- eller kemoterapi, eller patienter med tumorinfiltration i knoglemarven).

Der er indimellem indberettet vasculære sygdomme, inklusive veno-okklusiv sygdom og forstyrrelser i væskevolumen, hos patienter, der får højdosis kemoterapi efterfulgt af transplantation.

Der er indberettet tilfælde af graft versus host sygdom (GvHD) og dødsfald blandt patienter, der fik G-CSF efter allogen knoglemarvstransplantation (se pkt. 4.8 og 5.1).

Øget hæmatopoietisk aktivitet i knoglemarven som reaktion på vækstfaktorbehandling er blevet forbundet med forbigående abnorme knoglescanninger. Det bør der tages hensyn til ved tolkning af resultaterne af knoglescanning.

Særlige forsigtighedsregler hos patienter, som får foretaget mobilisering af PBPC

Mobilisering

Der findes ingen prospektive, randomiserede sammenligninger af de to anbefalede mobiliseringsmetoder hos den samme patientpopulation (filgrastim alene eller i kombination med myelosuppressiv kemoterapi). Graden af variation mellem individuelle patienter og mellem analysemetoder for CD34⁺ celler betyder, at direkte sammenligning mellem forskellige studier er vanskelig. Det er derfor vanskeligt at anbefale den bedste metode. Valget af mobiliseringsmetode bør overvejes under hensyntagen til det overordnede formål for behandlingen af den individuelle patient.

Tidligere eksponering for cytotoxiske stoffer

Patienter, som tidligere har fået omfattende myelosuppressiv kemoterapi, vil ikke altid opnå tilstrækkelig mobilisering af PBPC til at opnå den anbefalede minimumshøst ($\geq 2,0 \times 10^6$ /CD34⁺ celler/kg) eller den anbefalede acceleration i øgningen af trombocytter.

Nogle cytostatika er særligt toksiske overfor den hæmatopoietiske progenitorpool, og kan have en negativ effekt på mobilisering af progenitorceller. Stoffer som melphalan, carmustin (BCNU) og carboplatin kan medføre nedsat høst af progenitorceller, hvis de gives i lang tid, før det forsøges at foretage mobilisering af progenitorceller. Det er dog vist, at administration af melphalan, carboplatin eller BCNU sammen med filgrastim er effektiv til at mobilisere progenitorceller. Det er tilrådeligt at planlægge proceduren for stamcellemobiliseringen tidligt i behandlingsforløbet af patienten, når en transplantation af PBPC kan forudses. Hos disse patienter bør opmærksomheden især være henledt på antallet af mobiliserede progenitorceller før administrationen af højdosis kemoterapi. Hvis høsten er utilstrækkelig i henhold til de ovennævnte kriterier, bør det overvejes at bruge andre behandlingsformer, som ikke omfatter støttebehandling med progenitorceller.

Vurdering af udbyttet af progenitorceller

Ved vurderingen af antallet af progenitorceller, som er høstet hos patienter behandlet med filgrastim, bør man især være opmærksom på kvantificeringsmetoden. Resultaterne af en flowcytometrisk analyse af antallet af CD34⁺ celler varierer afhængig af den anvendte metodologi. Anbefalinger af antal, som er baseret på undersøgelser i andre laboratorier, bør tolkes med forsigtighed.

Den statistiske analyse af forholdet mellem antallet af reinfunderede CD34⁺ celler og hastigheden af gendannelsen af trombocytter efter højdosis kemoterapi tyder på en kompleks, men kontinuerlig relation.

Anbefalingen af en minimumshøst på $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ celler/kg er baseret på publicerede erfaringer, der har medført en adækvat hæmatologisk rekonstitution. Et større høstudbytte end dette ser ud til at kunne korreleres til hurtigere bedring, medens mindre udbytte giver langsommere bedring.

Særlige forholdsregler hos raske donorer, som får foretaget mobilisering af PBPC

Mobilisering af PBPC giver ikke nogen direkte klinisk fordel for raske donorer og skal kun anvendes ved allogen stamcelletransplantation.

Mobilisering af PBPC skal kun udføres hos donorer, der opfylder normale kliniske og laboratoriemæssige kriterier for stamcelledonation, og opmærksomheden skal specielt være rettet mod hæmatologiske værdier og infektionssygdomme.

Filgrastims sikkerhed og virkning er ikke undersøgt hos raske donorer under 16 år og over 60 år.

Efter administration af filgrastim og leukaferese blev der set forbigående trombocytopeni (trombocytaltal $< 100 \times 10^9/l$) hos 35 % af donorerne. Blandt disse blev der rapporteret om to tilfælde af trombocytaltal $< 50 \times 10^9/l$, som var relateret til leukaferesen.

Hvis det er nødvendigt med mere end én leukaferese, bør man være særlig opmærksom hos donorer, som har et trombocytaltal $< 100 \times 10^9/l$ før leukaferesen. Generelt bør aferese ikke udføres, hvis trombocytaltallet er $< 75 \times 10^9/l$.

Leukaferese bør ikke udføres hos donorer, der er i antikoagulansbehandling, eller som har andre kendte hæmostatiske defekter.

Donorer, der får G-CSF til mobilisering af PBPC skal monitoreres indtil, deres hæmatologiske værdier er normale.

Der er set forbigående cytogenetiske abnormaliteter hos raske donorer efter brug af G-CSF. Betydningen af disse ændringer kendes ikke. Risikoen for dannelsen af en malign myeloid klon kan dog ikke udelukkes. Det anbefales, at aferesecentret systematisk indsamler data for stamcelledonorer i mindst 10 år for at monitorere langtidssikkerheden.

Særlige forholdsregler hos modtagere af allogene PBPC, som er mobiliseret med filgrastim

De nuværende data tyder på, at immunologiske interaktioner mellem det allogene PBPC-transplantat og modtageren kan være forbundet med en øget risiko for akut eller kronisk GvHD, når der sammenlignes med en knoglemarvstransplantation.

Særlige forholdsregler hos patienter med SCN

Filgrastim bør ikke gives til patienter med alvorlig kongenital neutropeni, der udvikler leukæmi eller har tegn på udvikling af leukæmi.

Blodcelletællinger

Der kan komme andre blodcelleforandringer, herunder anæmi og forbigående stigninger af myeloide progenitorceller, som kan nødvendiggøre tæt monitorering af celletal.

Transformation til leukæmi eller myelodysplastisk syndrom

Man bør være særlig omhyggelig med at stille diagnosen SCN for at differentiere fra andre hæmatologiske lidelser som f.eks. aplastisk anæmi, myelodysplasi og myeloid leukæmi. Før behandlingen bør der

foretages fuldstændig blodcelletælling, herunder differentialtælling og trombocytælling, og knoglemarvsmorfologi og karyotype bør evalueres før behandlingen.

I de kliniske studier var der en lav frekvens af myelodysplastiske syndromer (MDS) eller leukæmi hos patienter med SCN, som blev behandlet med Nivestim (ca. 3 %). Det blev kun set hos patienter med congenital neutropeni. MDS-syndromer og leukæmier er naturlige komplikationer til sygdommen, og forbindelsen til behandlingen med filgrastim er usikker. Ved gentagne rutineundersøgelser blev der senere fundet abnormaliteter, herunder monosomi 7, hos en undergruppe på ca. 12 % af de patienter, som havde normal cytogenetik ved baseline. Det er på nuværende tidspunkt uklart, om langtidsbehandling af patienter med SCN vil prædisponere for cytogenetiske abnormaliteter, MDS eller leukæmisk transformation. Det anbefales at udføre morfologiske og cytogenetiske knoglemarvsundersøgelser hos patienterne med regelmæssige intervaller (ca. hver 12. måned).

Andre særlige forsigtighedsregler

Årsager til forbigående neutropeni som f.eks. virusinfektioner bør udelukkes.

Hæmaturi var almindeligt forekommende og proteinuri forekom hos et mindre antal patienter. Der bør udføres regelmæssige urinanalyser for at monitorere disse bivirkninger.

Sikkerheden og effekten hos nyfødte og patienter med autoimmun neutropeni er ikke fastlagt.

Særlige forsigtighedsregler hos patienter med HIV-infektioner

Blodcelletal

Det absolutte neutrofilantal (ANC) skal kontrolleres ofte, specielt i de første uger af behandlingen med filgrastim. Nogle patienter responderer med en hurtig stigning i neutrofilantallet allerede efter den første filgrastimdosis. Det anbefales at bestemme ANC dagligt i de første 2-3 dage under behandlingen med filgrastim. Derefter, anbefales det at bestemme ANC mindst to gange ugentligt i de første 2 uger og derefter en gang ugentligt eller en gang hver anden uge under resten af behandlingen. Under intermitterende behandling med 30 mio enheder (300 mikrog) filgrastim/dag kan der ses store udsving i patientens ANC. Det anbefales at tage blodprøver til bestemmelse af ANC umiddelbart før, der gives en ny filgrastimdosis for at kontrollere patientens trough og nadir ANC.

Risiko forbundet med øgede doser af myelosuppressive lægemidler

Behandling med filgrastim alene forhindrer ikke trombocytopeni og anæmi fremkaldt af den myelosuppressive behandling. Da de patienter, som er i behandling med filgrastim, har mulighed for at få højere doser og flere kombinationer af disse lægemidler, kan de have større risiko for at udvikle trombocytopeni og anæmi. Det anbefales at kontrollere blodtallene regelmæssigt (se ovenfor).

Infektioner og maligne sygdomme, som forårsager myelosuppression

Neutropeni kan skyldes opportunistiske infektioner i knoglemarven som f.eks. *Mycobacterium avium* kompleks eller maligne sygdomme som f.eks. lymfomer. Hos de patienter, som har kendte knoglemarvsinfiltrerende infektioner eller maligne sygdomme, bør det overvejes at behandle den underliggende sygdom på passende måde i tillæg til neutropenibehandlingen med filgrastim. Filgrastims virkning på neutropeni, som skyldes knoglemarvsinfiltrerende infektioner eller maligne sygdomme, kendes ikke.

Alle patienter

Nivestim indeholder sorbitol (E420). Må ikke anvendes til patienter med arvet fructoseintolerans (HFI), medmindre det er strengt nødvendigt.

Spædbørn og småbørn (under 2 år) kan have arvet fructoseintolerans (HFI) uden at være

diagnosticeret med det. Lægemidler (indeholdende sorbitol/fructose) givet intravenøst kan være livstruende og bør være kontraindiceret for denne population, medmindre der er et overvældende klinisk behov, og der ikke findes noget alternativ.

Detaljeret anamnese med henblik på symptomer på HFI skal foretages, før patienten kan anvende lægemidlet.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis på 0,6 mg/ml eller 0,96 mg/ml, d.v.s. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Filgrastims sikkerhed og virkning er ikke sikkert fastlagt, hvis det gives på samme dag som myelosuppressiv cytotoxisk kemoterapi. Filgrastim bør ikke anvendes i perioden 24 timer før til 24 timer efter kemoterapi på grund af de hurtigt delende myeloide cellers følsomhed over for myelosuppressiv cytotoxisk kemoterapi. Der er præliminær evidens fra et mindre antal patienter, som blev behandlet samtidigt med filgrastim og 5-fluorouracil, som tyder på, at neutropeniens sværhedsgrad kan forværres.

Der er ikke foretaget kliniske studier om eventuelle interaktioner med andre hæmatopoietiske vækstfaktorer og cytokiner.

Lithium øger sandsynligvis filgrastims virkning, da det øger frigivelsen af neutrofile granulocytter. Selvom denne interaktion ikke er formelt undersøgt, er der ikke evidens for, at den er skadelig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af filgrastim til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet. I kaniner blev der observeret forhøjet tab af embryoner og maternal toxicitet ved eksponeringer mange gange højere end den kliniske eksponering (se pkt. 5.3). Der er rapporter i litteraturen, som har påvist, at filgrastim passerer placenten.

Filgrastim er ikke anbefalet under graviditet.

Amning

Det er uvist, om filgrastim/dets metabolitter udskilles i modermælk. Det kan ikke udelukkes, at der er en risiko for nyfødte/spædbørn. Det skal besluttes, om amning eller behandling med filgrastim skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Filgrastim påvirkede ikke reproduktionsevnen eller fertiliteten hos han- eller hunrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Nivestim kan i mindre grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Der kan forekomme svimmelhed efter administration af filgrastim (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

a. Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest alvorlige bivirkninger, der kan opstå under behandling med filgrastim omfatter: anafylaktisk

reaktion, alvorlige pulmonale bivirkninger (herunder interstitiel pneumoni og ARDS), kapillær lækage-syndrom, alvorlig splenomegali/miltruftur, transformation til myelodysplastisk syndrom eller leukæmi hos SCN-patienter, GvHD hos patienter, der modtager allogen knoglemarvstransplantation eller transplantation af perifere blodstamceller samt seglcellekrise hos patienter med seglcelleanæmi.

De hyppigst rapporterede bivirkninger er pyreksi, muskuloskeletale smerter (som inkluderer knoglesmerter, rygsmerte, arthralgi, myalgi, smerter i ekstremiterne, muskuloskeletale smerter, muskuloskeletale brystsmerte, nakkesmerter), anæmi, opkastning og kvalme. I kliniske forsøg med cancerpatienter var muskuloskeletale smerter milde eller moderate hos 10 % og svære hos 3 % af patienterne.

b. Tabelinddelt resumé af bivirkninger

Data i tabellen nedenfor beskriver bivirkninger, der er indberettet fra kliniske studier og ved spontan indberetning. Bivirkningerne er anført inden for hver hyppighedsgruppering efter faldende alvorlighedsgrad.

MedDRA systemorganklasse	Bivirkninger			
	Meget almindelig (≥ 1/10)	Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)	Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)	Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)
Infektioner og parasitære sygdomme		Sepsis Bronkitis Infektion i øvre luftvej Urinvejsinfektion		
Blod og lymfesystem	Trombocytopeni Anæmi ^c	Splenomegali ^a Lavt hæmoglobin ^c	Leukocytose ^a	Miltruftur ^a Seglcelleanæmi med seglcellekrise
Immunsystemet			Overfølsomhed Lægemiddeloverfølsomhed ^a Graft versus værtsygdom ^b	Anafylaktisk reaktion
Metabolisme og ernæring		Nedsat appetit ^c Forhøjet lactatdehydrogenase i blodet	Hyperurikæmi Forhøjet urinsyre i blodet	Nedsat blodglucose Pseudopodagra ^a (chondrocalcinose pyrophosphat) Forstyrrelser i væskebalancen
Psykiske forstyrrelser		Insomnia		
Nervesystemet	Hovedpine ^a	Svimmelhed Hypoæstesi Paræstesi		
Vaskulære sygdomme		Hypertension Hypotension	Veno-okklusiv sygdom ^d	Kapillær lækage-syndrom ^a Aortitis
Luftveje, thorax og mediastinum		Hæmoptyse Dyspnø Hoste ^a	Acute Respiratory Distress Syndrome ^a Respirationssvigt ^a Lungeødem ^a	

MedDRA systemorganklasse	Bivirkninger			
	Meget almindelig (≥ 1/10)	Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)	Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)	Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)
		Orofaryngeale smerter ^{a,e} Epistaksi	Pulmonal hæmoragi Interstitiel lungesygdom ^a Lungeinfiltration ^a Hypoksi	
Mave-tarm-kanalen	Diarré ^{a,c} Opkastning ^{a,c} Kvalme ^a	Smerter i munden Forstoppelse ^c		
Lever og galdeveje		Hepatomegali Forhøjet alkalisk fosfatase i blodet	Forhøjet aspartat-aminotransferase Forhøjet gamma-glutamyltransferase	
Hud og subkutane væv	Alopeci ^a	Udslæt ^a Erytem	Maculo-papuløst udslæt	Kutan vaskulitis ^a Sweets syndrom (akut febril neutrofil dermatose)
Knogler, led, muskler og bindevæv	Muskel- og knogle smerter ^c	Muskelspasmer	Osteoporose	Nedsat knogletæthed Forværring af reumatoid arthritis
Nyrer og urinveje		Dysuri Hæmaturi	Proteinuri	Glomerulonefritis Urinanormalitet
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed ^a Slimhindeinflammation ^a Pyreksi	Brystsmerter ^a Smerter ^a Asteni ^a Utilpashed ^c Perifert ødem ^c	Reaktion på injektionsstedet	
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer		Transfusionsreaktion ^c		

^a Se afsnit c (Beskrivelse af udvalgte bivirkninger).

^b Der er indberettet GvHD og dødsfald hos patienter efter allogen knoglemarvstransplantation (se afsnit c).

^c Inkluderer knoglesmerter, rygsmerter, artralgi, myalgi, smerter i ekstremiteter, muskel- og knoglesmerter, muskel- og knoglesmerter i brystet, nakkesmerter.

^d Der blev observeret tilfælde efter markedsføring hos patienter, der fik knoglemarvstransplantation eller mobilisering af PBPC.

^e Bivirkninger med større forekomst hos filgrastim-patienter sammenlignet med placebo er forbundet med sequelae fra den underliggende malignitet eller cytotoxisk kemoterapi.

c. Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hypersensitivitet

Der er i kliniske forsøg og efter markedsføring af produktet rapporteret om overfølsomhedslignende

reaktioner, herunder anafylaksi, udslæt, urticaria, angioødem, dyspnø og hypotension, der opstod ved første behandling eller efterfølgende behandlinger. Rapporterne var generelt hyppigere efter i.v. indgift. Symptomerne er i nogle tilfælde vendt tilbage efter gentagen eksponering, hvilket tyder på en kausal sammenhæng. Filgrastim bør seponeres permanent hos patienter, som får en alvorlig allergisk reaktion.

Pulmonale bivirkninger

Der er i kliniske studier og efter markedsføringen rapporteret om pulmonale bivirkninger, herunder interstitiel lungesygdom, lungeødem og lungeinfiltrationer. I nogle tilfælde har det udviklet sig til respirationssvigt eller acute respiratory distress syndrome (ARDS), som kan være fatalt (se pkt. 4.4)

Splenomegali og miltruptur

Der er indberettet tilfælde af splenomegali og miltruptur efter administration af filgrastim. I nogle tilfælde var miltruptur dødeligt (se pkt. 4.4).

Kapillær lækage-syndrom

Der er indberettet tilfælde af kapillær lækage-syndrom i forbindelse med anvendelse af granulocyt-kolonistimulerende faktor. Generelt er disse opstået hos patienter med fremskredne maligne sygdomme eller sepsis og hos patienter, der har fået flere kemoterapeutika, eller som har gennemgået aferese (se pkt. 4.4).

Kutan vaskulitis

Der er rapporteret om kutan vaskulitis hos patienter, der er behandlet med filgrastim. Den underliggende mekanisme i forbindelse med kutan vaskulitis hos patienter, der er behandlet med filgrastim er ukendt. Kutan vasculitis er rapporteret hos 2 % af SCN-patienter under langvarig anvendelse.

Leukocytose

Der blev set leukocytose ($WBC > 50 \times 10^9/l$) hos 41 % af donorerne og forbigående trombocytopeni (trombocytal $< 100 \times 10^9/l$) hos 35 % af donorerne efter filgrastimbehandling og leukaferese (se pkt. 4.4).

Sweets syndrom

Der er rapporteret om tilfælde af Sweets syndrom (akut febril neutrofil dermatose) hos patienter, som blev behandlet med filgrastim.

Pseudopodagra (chondrocalcinose pyrophosphat)

Der er rapporteret om pseudopodagra (chondrocalcinose pyrophosphat) hos cancerpatienter, som blev behandlet med filgrastim.

GvHD

Der har været rapporter om GvHD og fataliteter hos patienter, der fik G-CSF efter allogen knoglemarvstransplantation (se pkt. 4.4 og 5.1).

d. Pædiatrisk population

Data fra kliniske studier med pædiatriske patienter viser, at sikkerheden og effekten af filgrastim er ens hos voksne og børn, der får kemoterapi med cytotoxika, hvilket tyder på, at der ikke er nogen aldersrelaterede forskelle i farmakokinetikken for filgrastim. Den eneste konsekvent rapporterede

bivirkning var muskel- og knoglesmerter, hvilket ikke adskiller sig fra erfaringen med den voksne population.

Der er ikke tilstrækkelige data til yderligere at evaluere anvendelse af filgrastim til børn.

e. Andre specielle populationer

Ældre patienter

Der blev ikke observeret nogen generelle forskelle for så vidt angår sikkerheden eller effekten hos patienter over 65 år sammenlignet med yngre voksne (> 18 år) patienter, der fik kemoterapi med cytotoxika. De kliniske erfaringer har ikke vist nogen forskelle i respons mellem ældre patienter og yngre voksne patienter. Der er ikke tilstrækkelige data til at evaluere anvendelsen af filgrastim til ældre patienter i andre godkendte indikationer for filgrastim.

Pædiatriske patienter med svær kronisk neutropeni (SCN)

Der er indberettet tilfælde af nedsat knogletæthed og osteoporose hos pædiatriske patienter med svær kronisk neutropeni, der fik kronisk behandling med filgrastim.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Virkningerne efter overdosering af filgrastim er ikke klarlagt.

Afbrydelse af behandlingen med filgrastim resulterer normalt i et fald på 50 % i antallet af cirkulerende neutrofile granulocytter indenfor 1-2 dage med tilbagevenden til normalt niveau i løbet af 1-7 dage.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Cytokiner, ATC-kode: L03AA02.

Nivestim er et biosimilært lægemiddel. Du kan finde yderligere oplysninger Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

Humant G-CSF er et glykoprotein, som regulerer dannelsen og frigivelsen af funktionelle neutrofile hvide blodlegemer fra knoglemarven. Nivestim, som indeholder r-metHuG-CSF (filgrastim), øger neutrofiltallet i perifert blod kraftigt indenfor 24 timer, med en mindre øgning af antallet af monocytter. Hos nogle patienter med SCN kan filgrastim også inducere en mindre øgning af antallet af cirkulerende eosinofile og basofile hvide blodlegemer i forhold til udgangsværdierne. Nogle af disse patienter kan allerede før behandlingen have eosinofili eller basofili. Forhøjelsen af neutrofiltallet er dosisafhængigt ved brug af de anbefalede doser. De neutrofile blodlegemer, som er dannet som respons på filgrastim, viser normal eller forstærket funktion. Det er påvist ved test af kemotaktisk og fagocytotisk funktion. Efter seponering af filgrastimbehandlingen nedsættes det cirkulerende neutrofiltal med 50 % indenfor 1 til 2 døgn, og normaliseres indenfor 1 til 7 døgn.

Anvendelsen af filgrastim til patienter, som får cytotoxisk kemoterapi, medfører signifikant reduktion af incidens, sværhedsgrad og varighed af neutropeni og febril neutropeni. Behandling med filgrastim reducerer signifikant varigheden af febril neutropeni, antibiotikaforbruget og hospitalisering efter induktionskemoterapi for akut myeloid leukæmi eller myeloablativ terapi efterfulgt af

knoglemarvstransplantation. Incidensen af febertilfælde og dokumenterede infektioner blev ikke reduceret ved disse behandlinger. Varigheden af feber blev ikke reduceret hos patienter, der gennemgik myeloablative terapi efterfulgt af knoglemarvstransplantation.

Anvendelse af filgrastim, enten alene eller efter kemoterapi, mobiliserer hæmatopoietiske progenitorceller i det perifere blod. Disse autologe PBPC kan høstes og infunderes efter højdosis cytotoxisk behandling, enten i stedet for eller i tillæg til knoglemarvstransplantation. Infusion af PBPC fremmer den hæmatopoietiske restitution, idet perioden med risiko for hæmorrhagiske komplikationer og behovet for trombocyttransfusioner forkortes.

Modtagere af allogene PBPC'er, som er mobiliseret med filgrastim, fik en signifikant hurtigere hæmatologisk restitution, som medførte et signifikant fald i tiden til ikke-understøttet trombocytrestitution sammenlignet med allogen knoglemarvstransplantation.

Et retrospektivt europæisk studie om brugen af G-CSF efter allogen knoglemarvstransplantation til patienter med akutte leukæmier tydede på en øget risiko for GvHD, behandlingsrelateret mortalitet (BRM) og mortalitet efter indgift af G-CSF. I et separat, retrospektivt internationalt studie med patienter med akutte og kroniske myelogene leukæmier, blev der ikke observeret nogen virkning på risikoen for GvHD, BRM og mortalitet. Der blev ikke påvist nogen virkning på risikoen for akut GvHD, kronisk GvHD eller tidlig behandlingsrelateret mortalitet i en metaanalyse af allogene transplantationsstudier, som omfattede resultaterne fra ni prospektive randomiserede studier, otte retrospektive studier og et case-kontrolleret studie.

Relativ risiko (95 % sikkerhedsinterval) for GvHD og BRM Efter behandling med G-CSF efter knoglemarvstransplantation					
Publikation	Studieperiode	N	Akut grad II - IV GvHD	Kronisk GvHD	BRM
Metaanalyse (2003)	1986 - 2001 ^a	1198	1,08 (0,87, 1,33)	1,02 (0,82, 1,26)	0,70 (0,38, 1,31)
Europæisk retrospektivt studie (2004)	1992 - 2002 ^b	1789	1,33 (1,08, 1,64)	1,29 (1,02, 1,61)	1,73 (1,30, 2,32)
Internationalt retrospektivt studie (2006)	1995 - 2000 ^b	2110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)

^a Analysen omfatter studier med knoglemarvstransplantationer i denne periode. I nogle studier blev der brugt GM-CSF.

^b Analysen omfatter patienter, som fik knoglemarvstransplantationer i denne periode.

Brug af filgrastim til mobilisering af PBPC hos raske donorer før en allogen PBPC transplantation

Hos raske donorer tillader en dosis på 10 mikrog/kg/dag administreret subkutant i 4 til 5 på hinanden følgende dage indsamling af $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ celler/kg af modtagerens legemsvægt hos de fleste donorer efter to leukafereser.

Anvendelse af filgrastim til patienter, børn eller voksne, med SCN (svær medfødt, cyklisk og idiopatisk neutropeni) inducerer en vedvarende øgning af det absolutte neutrofilantal i perifert blod og en reduktion i antallet af infektioner og relaterede episoder.

Brug af filgrastim til HIV-inficerede patienter fastholder et normalt antal neutrofile granulocytter og tillader dermed at give den planlagte dosis af antiviral og/eller anden myelosuppressiv medicin. Der er ikke tegn på øget HIV-replikation hos patienter i filgrastimbehandling.

Som andre hæmatopoietiske vækstfaktorer har G-CSF vist *in vitro* stimulerende egenskaber på humane endotelceller.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Det er vist i et randomiseret, åbent, enkeltdosis-, komparator-kontrolleret to-vejs overkrydsningsstudie med 46 raske frivillige forsøgspersoner, at Nivestims farmakokinetiske profil var sammenlignelig med referencepræparatets profil efter subkutan og intravenøs administration. I et andet randomiseret, dobbeltblindt, kontrolleret, to-vejs overkrydsningsstudie med multiple doser med 50 raske frivillige forsøgspersoner er det vist, at Nivestims farmakokinetiske profil var sammenlignelig med referencepræparatets profil efter subkutan administration.

Det er vist, at filgrastims clearance følger første ordens farmakokinetik efter både subkutan og intravenøs indgift. Eliminationshalveringstiden af filgrastim i serum er ca. 3,5 timer, med en clearancerate på ca. 0,6 ml/min/kg. Kontinuerlig infusion af filgrastim i en periode på op til 28 døgn til patienter, som er i restitution efter autolog knoglemarvstransplantation, viste sammenlignelige eliminationshalveringstider og ingen tegn på akkumulation. Der var en positiv lineær korrelation mellem dosis og serumkoncentrationen af filgrastim, uanset om det blev indgivet intravenøst eller subkutan. Efter subkutan indgift af anbefalede doser, forblev serumkoncentrationerne over 10 ng/ml i 8 til 16 timer. Distributionsvolumenet i blod er ca. 150 ml/kg.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Filgrastim blev undersøgt i studier af toksiciteten efter gentagne doser af op til 1 års varighed, hvor der blev observeret ændringer, som kunne tilskrives de forventede farmakologiske virkninger, herunder stigninger i leukocytter, myeloid hyperplasi i knoglemarv, ekstramedullær granulopoiese og forstørret milt. Alle disse ændringer forsvandt efter seponering af behandlingen.

Virkningerne af filgrastim på den prænatale udvikling er undersøgt på rotter og kaniner. Intravenøs (80 mikrog/kg/dag) administration af filgrastim til kaniner under organogenese var maternelt toksisk, og der blev observeret øget spontan abort, tab efter implantation og reduceret gennemsnitlig levende kuld størrelse og fostervægt.

Baseret på de rapporterede data for et andet filgrastim-produkt, der ligner det originale produkt, blev der observeret sammenlignelige fund samt en stigning i fostermisdannelser ved 100 mikrog/kg/dag – en maternelt toksisk dosis, der svarede til en systemisk eksponering på cirka 50-90 gange de eksponeringer, der observeres hos patienter, som behandles med den kliniske dosis på 5 mikrog/kg/dag. NOAEL (no observed adverse effect level) for embryoføtal toksicitet i dette studie var 10 mikrog/kg/dag, hvilket svarede til en systemisk eksponering på cirka 3-5 gange de eksponeringer, der observeres hos patienter, som behandles med den kliniske dosis.

Hos drægtige rotter blev der ikke observeret nogen maternel eller føtal toksicitet i doser på op til 575 mikrog/kg/dag. Rotteunger, der fik filgrastim administreret i den perinatale periode og under laktation, udviste forsinkelse i ekstern differentiering og vækstforsinkelse (≥ 20 mikrog/kg/dag) og let nedsat overlevelsesrate (100 mikrog/kg/dag).

Filgrastim havde ingen observeret virkning på han- eller hunrotters fertilitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Eddikesyre
Natriumhydroxid
Sorbitol (E420)
Polysorbit 80
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Nivestim bør ikke fortyndes med natriumchlorid-opløsninger.

Fortyndet filgrastim kan adsorberes til glas- og plastmaterialer, medmindre det er fortyndet i 5 % glucoseopløsning (se pkt. 6.6).

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Fyldte sprøjter

30 måneder.

Efter fortynding

Det er påvist, at den fortyndede infusionsvæske er kemisk og fysisk stabil i 24 timer ved 2 °C-8 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet bruges straks efter fortynding. Hvis det ikke sker, er opbevarings- og anvendelsesbetingelserne brugerens ansvar. Opbevaringstiden bør normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 °C-8 °C, medmindre fortyndingen er sket under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet (2 °C-8 °C)

Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte sprøjte i den ydre pakning for at beskytte mod lys.

Uheldig udsættelse for nedfrysningstemperaturer i op til 24 timer påvirker ikke Nivestims holdbarhed. De frosne fyldte sprøjter kan tøs op og derefter anbringes i køleskab til fremtidig brug. Hvis nedfrysningen har varet længere end 24 timer, eller hvis Nivestim er nedfrosset mere end en gang, må Nivestim IKKE bruges.

Inden for opbevaringstiden og til ambulante formål må patienterne tage lægemidlet ud af køleskabet og opbevare det ved stuetemperatur (ikke over 25 °C) i en enkelt periode på op til 15 døgn. Ved afslutningen af denne periode må lægemidlet ikke sættes tilbage i køleskabet, men skal bortskaffes,

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser og specielt udstyr til anvendelse, administration eller implantation

Nivestim 12 ME/0,2 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning

Fyldt sprøjte (type I glas) med kanyler (rustfrit stål) med kanylebeskytter, som indeholder 0,2 ml opløsning til injektion-/infusion.

Nivestim 30 ME/0,5 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning, Nivestim 48 ME/ 0,5 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning

Fyldt sprøjte (type I glas) med kanyler (rustfrit stål) med kanylebeskytter, som indeholder 0,5 ml opløsning til injektion/infusion.

Hver fyldt sprøjte har påsat en kanyle, der er dækket af en kanylehætte, der indeholder epoxyren, som er et afledningsprodukt af naturgummilætex, og som kan komme i kontakt med kanylen.

Pakningsstørrelser på 1, 5, 8 eller 10 fyldte sprøjter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Nivestim kan om nødvendigt fortyndes med 5 % glucoseopløsning.

Nivestim bør ikke fortyndes til en slutkoncentration under 0,2 mio E (2 mikrog) pr. ml.

Opløsningen skal undersøges visuelt før brug. Kun opløsninger, som er klare og uden synlige partikler, bør bruges.

Til patienter, som behandles med filgrastim, som er fortyndet til en koncentration under 1,5 mio E (15 mikrog) pr. ml, bør der tilføjes humant serumalbumin til en slutkoncentration på 2 mg/ml.

Eksempel: Ved et slutvolumen til injektion på 20 ml bør totaldoser af filgrastim på under 30 mio E (300 mikrog) gives efter tilsætning af 0,2 ml 20 % human serumalbuminopløsning Ph. Eur.

Nivestim indeholder ikke konserveringsmiddel. Da der er risiko for mikrobakteriel kontaminering, er Nivestimsprøjter kun til engangsbrug.

Ved fortynding med 5 % glucoseopløsning er filgrastim kompatibelt med glas og flere plastmaterialer, herunder PVC, polyolefin (en co-polymer af polypropylen og polyethylen) og polypropylen.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 08. juni 2010

Dato for seneste fornyelse: 27. maj 2015

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på fremstilleren, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af at der er nået en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering).

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE PAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Nivestim 12 ME/ 0,2 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning
filgrastim

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt sprøjte indeholder 12 mio enheder (ME) (120 mikrog) filgrastim i 0,2 ml (0,6 mg/ml)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Eddikesyre, natriumhydroxid, polysorbat 80, sorbitol (E420) og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektions-/infusionsvæske, opløsning.

1 fyldt sprøjte med 0,2 ml.

5 fyldte sprøjter med 0,2 ml.

8 fyldte sprøjter med 0,2 ml.

10 fyldte sprøjter med 0,2 ml.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Kun til engangsbrug.

Til intravenøs eller subkutan brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Den fyldte sprøjte er forsynet med en beskyttelsehætte for at beskytte kanylen mod stikskader. Se indlægssedlen vedrørende vejledning i brugen af hættten.

8. UDLØBSDATO

EXP

Skal bruges senest 24 timer efter fortynding.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.
Opbevar den fyldte sprøjte i den ydre pakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Nivestim 12 ME/ 0,2 ml

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

SPRØJTEETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Nivestim 12 ME/0,2 ml injektion/infusion
filgrastim
s.c./i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

0,2 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE PAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nivestim 30 ME/0,5 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning
filgrastim

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt sprøjte indeholder 30 mio enheder (ME) (300 mikrog) filgrastim i 0,5 ml (0,6 mg/ml)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Eddikesyre, natriumhydroxid, polysorbat 80, sorbitol (E420) og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektions-/infusionsvæske, opløsning.

1 fyldt sprøjte med 0,5 ml

5 fyldte sprøjter med 0,5 ml

8 fyldte sprøjter med 0,5 ml

10 fyldte sprøjter med 0,5 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Kun til engangsbrug.
Til intravenøs eller subkutan brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Den fyldte sprøjte er forsynet med en beskyttelseshætte for at beskytte kanylen mod stikskader. Se indlægssedlen vedrørende vejledning i brugen af hættten.

8. UDLØBSDATO

EXP
Skal bruges senest 24 timer efter fortynding.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.
Opbevar den fyldte sprøjte i den ydre pakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Nivestim 30 ME/ 0,5 ml

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

SPRØJTEETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Nivestim 30 ME/0,5 ml injektion/infusion
filgrastim
s.c./i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

0,5 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE PAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nivestim 48 ME/ 0,5 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning
filgrastim

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt sprøjte indeholder 48 mio enheder (ME) (480 mikrog) filgrastim i 0,5 ml (0,96 mg/ml)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Eddikesyre, natriumhydroxid, polysorbat 80, sorbitol (E420) og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektions-/infusionsvæske, opløsning.

1 fyldt sprøjte med 0,5 ml

5 fyldte sprøjter med 0,5 ml

8 fyldte sprøjter med 0,5 ml

10 fyldte sprøjter med 0,5 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Kun til engangsbrug.
Til intravenøs eller subkutan brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Den fyldte sprøjte er forsynet med en beskyttelseshætte for at beskytte kanylen mod stikskader. Se indlægssedlen vedrørende vejledning i brugen af hættten.

8. UDLØBSDATO

EXP
Skal bruges senest 24 timer efter fortynding.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.
Opbevar den fyldte sprøjte i den ydre pakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Nivestim 48 ME/ 0,5 ml

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE
EMBALLAGER**

SPRØJTEETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Nivestim 48 ME/0,5 ml injektion/infusion
filgrastim
s.c./i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

0,5 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Nivestim 12 ME/0,2 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning
Nivestim 30 ME/0,5 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning
Nivestim 48 ME/0,5 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning
filgrastim

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apoteketspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Nivestim til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen, apoteketspersonalet eller sygeplejersken, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Nivestim
3. Sådan skal du bruge Nivestim
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Nivestim er en vækstfaktor (granulocyt-kolonistimulerende faktor) for hvide blodlegemer og tilhører en gruppe af lægemidler, som kaldes cytokiner. Vækstfaktorer er proteiner, der produceres naturligt i kroppen, men de kan også fremstilles ved hjælp af bioteknologi og anvendes som et lægemiddel. Nivestim virker ved at stimulere knoglemarven til at producere flere hvide blodlegemer.

Antallet af hvide blodlegemer kan falde (neutropeni) af flere årsager og gør kroppen mindre i stand til at bekæmpe infektioner. Nivestim stimulerer knoglemarven til at producere nye, hvide blodlegemer hurtigt.

Nivestim kan bruges:

- til at øge antallet af hvide blodlegemer efter behandling med kemoterapi for at hjælpe med at forhindre infektion
- til at øge antallet af hvide blodlegemer efter knoglemarvstransplantation for at hjælpe med at forhindre infektion
- inden højdosis kemoterapi for at få knoglemarven til at producere flere stamceller, der kan indsamles og gives til dig igen efter behandlingen. De kan tages fra dig selv eller fra en donor. Stamcellerne går bagefter tilbage ind i knoglemarven og producerer blodceller
- til at øge antallet af hvide blodlegemer, hvis du lider af svær kronisk neutropeni for at hjælpe med at forhindre infektion
- til patienter med fremskreden hiv-infektion for at hjælpe med at mindske risikoen for infektion.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Nivestim

Brug ikke Nivestim

- hvis du er allergisk over for filgrastim eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger Nivestim:

Fortæl det til lægen, inden du starter på behandlingen, **hvis du har:**

- seglcelleanæmi, da Nivestim kan forårsage seglcellekrise
- osteoporose (knoglesygdom).

Fortæl det straks til lægen under behandling med Nivestim, hvis du:

- får pludselige tegn på allergi, såsom udslæt, kløe eller nældefeber på huden, hævelse i ansigt, læber, tunge eller andre dele af kroppen, stakåndethed, hvæsende vejrtrækning eller vejrtrækningsbesvær, da det kan være tegn på en alvorlig allergisk reaktion (overfølsomhed).
- får hævelser i ansigt eller hævede ankler, blod i urinen eller brun urin, eller hvis du bemærker at du ikke lader vandet så ofte som du plejer (glomerulonefritis).
- får smerter i øverste venstre side af maven, smerter under brystkassen i venstre side eller yderst på skulderen (dette kan være symptomer på forstørret milt (spenomegali) eller muligvis bristet milt).
- bemærker usædvanlig blødning, eller at du lettere får blå mærker (dette kan være symptomer på et lavere antal blodplader (trombocytopeni), hvor blodet har nedsat evne til at størkne).

Der er indberettet sjældne tilfælde af betændelse i aorta (den store pulsåre, der transporterer blod fra hjertet ud i kroppen) hos kræftpatienter og raske donorer. Symptomerne kan omfatte feber, mavesmerter, utilpashed, rygsmerter og øgede betændelsesmarkører. Fortæl det til lægen, hvis du oplever disse symptomer.

Manglende reaktion på filgrastim

Hvis du ikke reagerer på behandlingen med filgrastim, eller hvis en reaktion på behandlingen ikke kan opretholdes, vil din læge undersøge årsagen, herunder om du har udviklet antistoffer, der kan neutralisere aktiviteten af filgrastim.

Din læge vil måske overvåge din tilstand nøje, se punkt 4 i indlægssedlen.

Hvis du har svær kronisk neutropeni, kan du være i risiko for at udvikle blodkræft (leukæmi, myelodysplastisk syndrom (MDS)). Du bør tale med din læge om risikoen for at udvikle blodkræft, og hvilke undersøgelser der skal udføres. Hvis du får eller med sandsynlighed kan udvikle blodkræft, må du ikke bruge Nivestim, medmindre lægen siger det.

Hvis du er stamcelledonor, skal du være mellem 16 og 60 år.

Vær særlig forsigtig med andre produkter, der stimulerer de hvide blodlegemer

Nivestim er et lægemiddel i en gruppe af produkter, der stimulerer produktionen af de hvide blodlegemer. Din læge skal altid notere præcist, hvilket lægemiddel du bruger.

Brug af andre lægemidler sammen med Nivestim

Fortæl altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Graviditet og amning

Nivestim er ikke blevet testet hos gravide kvinder, eller kvinder der ammer.

Nivestim bør ikke anvendes under graviditeten.

Det er vigtigt, at du fortæller lægen, hvis du:

- er gravid eller ammer

- har mistanke om, at du er gravid eller
- planlægger at blive gravid.

Hvis du bliver gravid under behandling med Nivestim, skal du fortælle det til lægen.

Hvis lægen ikke giver dig andre anvisninger, skal du stoppe med at amme, hvis du bruger Nivestim.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Nivestim kan i mindre grad påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Dette lægemiddel kan forårsage svimmelhed. Det tilrådes, at du venter og ser, hvordan du har det, når du har taget Nivestim, før du fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

Nivestim indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis med 0,6 mg/ml eller 0,96 mg/ml, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Nivestim indeholder sorbitol

Dette lægemiddel indeholder 50 mg sobitol pr. ml.

Sorbitol er en kilde til fructose. Hvis du (eller dit barn) har arvelig fructoseintolerans (HFI), som er en sjælden arvelig sygdom, må du (eller dit barn) ikke få dette lægemiddel. Patienter med HFI kan ikke nedbryde fructose, hvilket kan forårsage alvorlige bivirkninger.

Du skal fortælle det til lægen, inden du får dette lægemiddel, hvis du (eller dit barn) har HFI, eller hvis dit barn ikke længere kan indtage sukkerholdig mad eller drikke, fordi barnet bliver dårligt, kaster op eller får ubehagelige virkninger som f.eks. oppustethed, mavekramper eller diarré.

3. Sådan skal du bruge Nivestim

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet.

Hvordan gives Nivestim, og hvor meget skal jeg have?

Nivestim gives normalt som en daglig indsprøjtning i vævet lige under huden (kaldes en subkutan injektion). Det kan også gives som en daglig langsom indsprøjtning i en vene (kaldes intravenøs infusion). Den normale dosis afhænger af din sygdom og vægt. Din læge vil fortælle dig, hvor meget Nivestim du skal have.

Patienter der får knoglemarvstransplantation efter kemoterapi:

Du vil normalt få din første dosis Nivestim mindst 24 timer efter kemoterapi og mindst 24 timer efter knogletransplantationen.

Du eller dine plejere kan lære, hvordan injektioner under huden gives, så du kan fortsætte din behandling derhjemme. Du må imidlertid ikke forsøge at gøre dette, medmindre du er blevet grundigt instrueret og oplært i det af sundhedspersonalet.

Hvor længe skal jeg tage Nivestim?

Du skal tage Nivestim, indtil dit antal af hvide blodlegemer er normalt. Du vil regelmæssigt få taget blodprøver for at måle antallet af hvide blodlegemer i din krop. Din læge vil fortælle dig, hvor længe du skal tage Nivestim.

Brug til børn

Nivestim bruges til at behandle børn, der får kemoterapi, eller som har et meget lavt antal hvide blodlegemer (neutropeni). Dosering til børn, der får kemoterapi, er den samme som til voksne.

Hvis du har brugt for meget Nivestim

Du må ikke øge dosen, som din læge har fastsat til dig. Hvis du tror, du har injiceret mere, end du skal have, skal du kontakte din læge så hurtigt som muligt.

Hvis du har glemt at bruge Nivestim

Hvis du har sprunget en indsprøjtning over eller injiceret en for lille dosis, skal du kontakte din læge hurtigst muligt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du har flere spørgsmål om dette produkt, skal du kontakte din læge, sygeplejersken eller apoteket.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl det straks til lægen under behandlingen:

- hvis du får en allergisk reaktion, herunder svækkelse, blodtryksfald, vejrtrækningsbesvær, hævelse i ansigtet (anafylaksi), hududslæt, kløende udslæt, hævelse af ansigt, læber, mund, tunge eller svælg (angioødem) eller kortåndethed.
- hvis du får hoste, feber og vejrtrækningsbesvær (dyspnø), da dette kan være tegn på akut lungesvigt (Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS).
- hvis du får nyreskade. Der er set nyreskade hos patienter, der får filgrastim. Ring straks til lægen, hvis du bliver hævet i ansigtet eller anklerne, hvis der er blod i din urin, eller urinen er brun, eller hvis du skal lade vandet mindre hyppigt end normalt.
- hvis du får en af de følgende eller kombination af følgende bivirkninger:
 - o hævelse eller oppustethed, som kan være forbundet med mindre hyppig vandladning, vejrtrækningsbesvær, oppustethed i maven og følelse af mæthed, og en overordnet følelse af træthed. Disse symptomer udvikler sig typisk hurtigt. Dette kan være symptomer på en sygdom som kaldes ”kapillær lækage-syndrom,” der medfører, at der lækker blod fra de små blodkar ind i kroppen, og som kræver akut lægehjælp.
- hvis du får en kombination af de følgende symptomer:
 - o feber eller kulderystelser eller kuldefølelse, høj hjertefrekvens, forvirring eller desorientering, stakåndethed, ekstreme smerter eller ubehag, og klam eller svedende hud. Dette kan være symptomer på en tilstand som kaldes ”sepsis” (kaldes også ”blodforgiftning”), som er en alvorlig infektion med inflammatorisk respons i hele kroppen, der kan være livstruende, og kræve akut lægehjælp.
- hvis du får smerter i øverste venstre del af maven, smerter under brystkassen i venstre side eller yderst på skulderen, da der kan være et problem med din milt (forstørret milt (splenomegali) eller milten kan bryde).
- hvis du er i behandling for svær kronisk neutropeni og du har blod i urinen (hæmaturi). Din læge vil muligvis kontrollere din urin regelmæssigt, hvis du får denne bivirkning, eller hvis der konstateres protein i din urin (proteinuri).

En almindelig bivirkning ved filgrastim er smerter i muskler eller knogler, hvilket kan lindres med almindelig smertestillende medicin. Hos patienter, der får foretaget stamcelle- eller knoglemarvstransplantation, kan der forekomme graft versus host-sygdom (GvHD) – dette er en reaktion fra donorcellerne mod den patient, der får transplanteret. Tegn og symptomer omfatter udslæt i håndfladerne eller under fødderne og sår i munden, tarmene, leveren, huden eller i øjne, lunger, skede og led.

Hos raske stamcelledonorer kan der observeres en stigning i antallet af hvide blodlegemer (leukocytose) og et fald i antal blodplader, hvilket nedsætter blodets evne til at størkne (thrombocytopeni). Din læge vil overvåge disse symptomer.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer):

- Nedsat blodcelletal som reducerer blodets evne til at størkne (trombocytopeni)
- Lavt antal røde blodlegemer (anæmi)
- Hovedpine
- Diarré
- Opkastning
- Kvalme
- Usædvanligt hårtab eller udtynding af håret (alopeci)
- Træthed
- Ømhed og hævelse i mave-tarm-kanalens indvendige lag, som går fra munden til anus (slimhindeinflammation)
- Feber (pyreksi)

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Betændelse i lungerne (bronkitis)
- Infektion i de øvre luftveje
- Urinvejsinfektion
- Nedsat appetit
- Søvnbesvær (insomnia)
- Svimmelhed
- Nedsat følesans, særligt i huden (hypoæstesi)
- Snurren eller følelsesløshed i hænder eller fødder (paræstesi)
- Lavt blodtryk (hypotension)
- Højt blodtryk (hypertension)
- Hoste
- Ophostning af blod (hæmoptyse)
- Smerter i mund og svælg (orofaryngeale smerter)
- Næseblod (epistaksi)
- Forstoppelse
- Smerter i munden
- Forstørret leveren (hepatomegali)
- Udslæt
- Rødmen i huden (erytem)
- Muskelspæsm
- Smerter ved vandladning (dysuri)
- Brystsmerter
- Smerter
- Generel svækkelse (astheni)
- Generel utilpashed
- Hævelse af hænder og fødder (perifert ødem)
- Stigning i visse enzymer i blodet
- Ændringer i blodets kemiske sammensætning
- Reaktion på transfusion

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos mellem 1 og 100):

- Stigning i antallet af hvide blodlegemer (leukocytose)
- Allergisk reaktion (overfølsomhed)
- Afstødning af transplanteret knoglemarv (graft versus host-sygdom)

- Høje urinsyre niveauer i blodet der kan medføre gigt (hyperurikæmi) (stigning i urinsyre i blodet)
- Leverskade grundet blokering af de små blodkar i leveren (veno-okklusiv sygdom)
- Lungerne fungerer ikke, som de skal, hvilket giver åndenød (respirationssvigt)
- Hævelse og/eller væske i lungerne (lungeødem)
- Inflammation af lungerne (interstitiel lungesygdom)
- Unormale røntgenbilleder af lungerne (lungeinfiltration)
- Blødning fra lungerne (pulmonal hæmoragi)
- Manglende optagelse af ilt i lungerne (hypoksi)
- Ujævnt hududslæt (maculo-papuløst udslæt)
- Sygdom der forårsager, at knoglerne bliver mindre tætte, gør dem svagere, mere skrøbelige med større sandsynlighed for at brække (osteoporose)
- Smerter på indsprøjtningstedet

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- Kraftige smerter i knogler, bryst, mave-tarm-kanalen eller led (seglcellekrise)
- Pludselig livstruende allergisk reaktion (anafylaktisk reaktion)
- Smerter og hævelse af led, der minder om gigt (pseudopodagra)
- Ændring i hvordan kroppen regulerer væske i kroppen, som kan medføre oppustethed (forstyrrelser i væskebalancen)
- Betændelse i blodkarrene i huden (kutan vaskulitis)
- Blommefarvede, hævede, smertefulde sår på ben og arme og nogle gange i ansigtet eller på halsen, med feber (Sweets syndrom)
- Forværring af leddegigt
- Usædvanlige ændringer i urin
- Formindsket knogletæthed
- Betændelse i aorta (den store pulsåre, der transporterer blod fra hjertet ud i kroppen), se punkt. 2

Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger herunder bivirkninger, som ikke fremgår af denne indlægsseddel.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke Nivestim efter den udløbsdato, der står på den ydre pakning og på den fyldte sprøjte efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet (2 °C- 8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevar den fyldte sprøjte i den ydre pakning for at beskytte mod lys.

Sprøjten kan tages ud af køleskabet og opbevares ved stuetemperatur for en enkelt periode på højst 15 døgn (ikke over 25 °C).

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, opløsningen er uklar eller indeholder partikler.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Nivestim indeholder:

- Aktivt stof: filgrastim. Hver ml indeholder 60 millioner enheder (ME) (600 mikrog) eller 96 millioner enheder (ME) (960 mikrog) filgrastim.
- Nivestim 12 ME/0,2 ml injektions-/infusionsvæske, hver fyldt sprøjte indeholder 12 millioner enheder (ME), 120 mikrog filgrastim i 0,2 ml (det svarer til 0,6 mg/ml).
- Nivestim 30 ME/0,5 ml injektions-/infusionsvæske, hver fyldt sprøjte indeholder 30 millioner enheder (ME), 300 mikrog filgrastim i 0,5 ml (det svarer til 0,6 mg/ml).
- Nivestim 48 ME/0,5 ml injektions-/infusionsvæske, hver fyldt sprøjte indeholder 48 millioner enheder (ME), 480 mikrog filgrastim i 0,5 ml (det svarer til 0,96 mg/ml).
- Øvrige indholdsstoffer: eddikesyre, natriumhydroxid, sorbitol E420, polysorbat 80 og vand til injektionsvæske.

Udseende og pakningsstørrelser

Nivestim er en klar farveløs injektions-/infusionsvæske i en fyldt sprøjte af glas med kanyle (rustfrit stål) med en kanylebeskytter. Kanylehætten indeholder epoxyren, som er et afledningsprodukt af naturgummilætex, og som kan komme i kontakt med kanylen.

Der er 1, 5, 8 eller 10 sprøjter i en pakning. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 52 51 4000

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

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

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

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785 800

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0) 1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Denne indlægsseddel blev senest ændret <{MM/ÅÅÅÅ}>

Du kan finde yderligere oplysninger om Nivestim på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Information om, hvordan patienten giver sig selv en indsprøjtning

Dette afsnit indeholder oplysninger om, hvordan du kan give dig selv en indsprøjtning med Nivestim. Det er vigtigt, at du ikke forsøger at give dig selv en indsprøjtning før, du har fået speciel træning af lægen eller sygeplejersken. Det er også vigtigt, at du bortskaffer sprøjten i en affaldsbeholder, som ikke kan punkteres. Hvis du er i tvivl om, hvordan du skal foretage indsprøjtningen, eller hvis du har spørgsmål, skal du bede lægen eller sygeplejersken om hjælp.

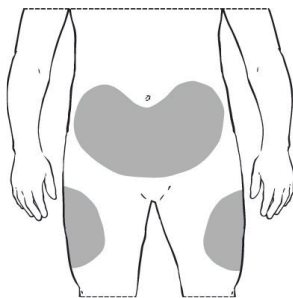
Hvordan giver jeg mig selv en indsprøjtning med Nivestim?

Nivestim gives normalt én gang om dagen som indsprøjtning, sædvanligvis i vævet lige under huden. Det kaldes en subkutan indsprøjtning.

Hvis du har lært at give indsprøjtningen selv, behøver du ikke at sidde hjemme og vente på en sygeplejerske eller at tage på sygehuset hver dag for at få din indsprøjtning.

Du skal tage indsprøjtningen hver dag, omtrent på samme tid af dagen. De mest velegnede indsprøjtningsteder er:

- forsiden af lårene
- maven med undtagelse af området omkring navlen



Du bør skifte indsprøjtningsted hver dag for at undgå risiko for ømhed på indsprøjtningstedet.

Nødvendigt udstyr til indsprøjtningen

For at kunne give dig selv en subkutan indsprøjtning har du brug for følgende udstyr:

- En ny fyldt sprøjte med Nivestim
- En beholder, som ikke kan punkteres til sikker bortskaffelse af brugte sprøjter
- Antiseptiske spritservietter (hvis lægen eller sygeplejersken anbefaler det)

Hvordan giver jeg mig selv en subkutan indsprøjtning?

1. Foretag indsprøjtningen på omtrent samme tid hver dag
2. Tag Nivestim sprøjten ud af køleskabet og lad den stå i 15 – 30 minutter, indtil den har nået stuetemperatur (ca. 25 °C). Kontroller datoen på pakningen og kontroller, at udløbsdatoen ikke er overskredet. Kontroller, at du har affaldsbeholderen i nærheden.
3. Find et godt oplyst sted, hvor du kan foretage indsprøjtningen og kontroller, at det er den dosis, som lægen har ordineret.
4. Vask hænderne grundigt med vand og sæbe
5. Tag sprøjten ud af blisterpakningen og kontroller, at opløsningen er klar, farveløs og fri for synlige partikler. Brug ikke Nivestim sprøjten, hvis opløsningen indeholder partikler, eller hvis den lækker ud af sprøjten.
6. Hold sprøjten med kanylen opad. Fjern beskyttelsehætten fra kanylen og fjern evt. luft fra sprøjten og kanylen ved forsigtigt at presse stemplet opad. Sprøjten er nu klar til brug. Måske

bemærker du en lille luftboble i sprøjten. Du behøver ikke at fjerne luftboblen før injektionen. Det er ikke farligt at indsprøjte opløsningen, selvom der er en luftboble.

7. Beslut dig for, hvor du skal indsprøjte Nivestim - find et sted på maven eller på forsiden af låret. Vælg et nyt indsprøjtningsted fra gang til gang. Vælg ikke et område, som er ømt, rødt, har blå mærker eller er arret. Du skal rense stedet med en antiseptisk spritserviet, hvis lægen eller sygeplejersken har anbefalet det.
8. Klem et stort hudområde sammen og pas på ikke at berøre det område, som du har rensset.
9. Stik kanylen ind under huden i en vinkel på ca. 45 grader med den anden hånd.



10. Træk langsomt stemplet tilbage for at kontrollere, om der kommer blod i sprøjten. Hvis der kommer blod i sprøjten, skal du tage kanylen ud og stikke den ind et andet sted. Tryk langsomt stemplet ned, indtil sprøjten er tom.
 11. Træk kanylen ud af huden efter indsprøjtningen.
 12. Forvis dig om, at kanylebeskytteren dækker kanylen, som angivet nedenfor i instrukserne for den aktive eller passive kanylebeskytter.
 13. Anbring kanylen i affaldsbeholderen. Sæt ikke beskyttelseshætten på igen.
- Opbevar brugte sprøjter utilgængeligt for børn
 - Læg **ALDRIG** brugte sprøjter i den normale affaldsspand med husholdningsaffald

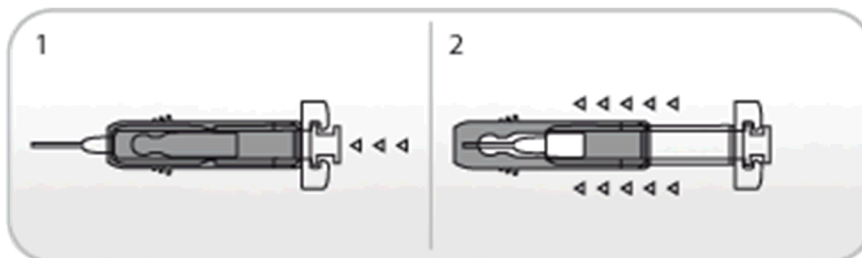
Husk

De fleste patienter kan lære at give sig selv en subkutan indsprøjtning, men hvis du har vanskeligheder med det, skal du ikke være bange for at bede om hjælp hos lægen eller sygeplejersken.

Brug af aktiv kanylebeskytter til Nivestim 12 ME/0,2 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning

Den fyldte sprøjte er forsynet med en kanylebeskytter, som skal forhindre nålestiksskader. Hold hænderne bag kanylen, når du skal bruge den fyldte sprøjte.

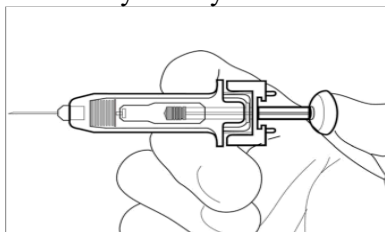
1. Foretag indsprøjtningen med den teknik, som er beskrevet herover.
2. Når du har afsluttet indsprøjtningen, skal du skubbe kanylebeskytteren fremad, indtil kanylen er helt dækket (dvs. indtil den er klikket på plads).



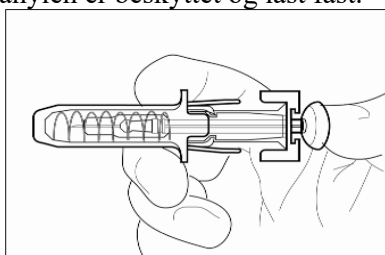
Brug af passiv kanylebeskytter til Nivestim 30 ME/0,5 ml ml injektions-/infusionsvæske, opløsning og Nivestim 48 ME/0,5 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning

Den fyldte sprøjte er forsynet med en kanylebeskytter, som skal forhindre nålestiksskader. Hold hænderne bag kanylen, når du skal bruge den fyldte sprøjte.

1. Foretag indsprøjtningen med den teknik, som er beskrevet herover.
2. Tryk stemplet ned, mens du holder fast i sprøjten med fingrene, indtil hele dosis er givet. Den passive kanylebeskytter aktiveres IKKE før, hele dosis er givet.



3. Træk kanylen ud af huden. Slip derefter stemplet og lad sprøjten flytte sig op over, indtil hele kanylen er beskyttet og låst fast.



FØLGENDE OPLYSNINGER ER TILTÆNKET LÆGER OG SUNDHEDSPERSONALE:

Nivestim indeholder ikke konserveringsmiddel. På grund af risikoen for mikrobiel kontamination er Nivestimsprøjter kun til engangsbrug.

Nivestims holdbarhed påvirkes ikke, hvis det ved et uheld udsættes for nedfrysningstemperaturer i op til 24 timer. De frosne fyldte sprøjter kan tøs op og derefter anbringes i køleskab til fremtidig brug. Hvis nedfrysningen har varet længere end 24 timer, eller hvis Nivestim er nedfrosset mere end én gang, må Nivestim IKKE bruges.

Nivestim skal ikke fortyndes med natriumchloridopløsninger. Nivestim må ikke blandes med andre lægemidler end dem, som er nævnt nedenfor. Fortyndet filgrastim kan adsorberes til glas- og plastmaterialer som nævnt nedenfor.

Nivestim kan om nødvendigt fortyndes med en 5 % glucoseopløsning. Nivestim bør aldrig fortyndes til en koncentration under 0,2 ME (2 mikrog) pr. ml. Opløsningen skal kontrolleres visuelt før brug. Der må kun bruges klar opløsning uden partikler. Hos patienter, som behandles med filgrastim, som er fortyndet til koncentrationer under 1,5 ME/ml (15 mikrog/ml), bør der tilføjes humant serumalbumin til en slutkoncentration på 2 mg/ml.

Eksempel: Hvis det endelige volumen er 20 ml, bør totaldoser af filgrastim på mindre end 30 ME (300 mikrog) gives med tilsætning af 0,2 ml 200 mg/ml human serumalbuminopløsning (20 %). Efter fortynding i 5 % glucoseopløsning er filgrastim kompatibelt med glas og flere plasttyper, herunder polyvinylchlorid, polyolefin (et copolymer af polypropylen og polyethylen) og polypropylen.

Efter fortynding: Der er vist, at den fortyndede infusionsvæske er kemisk og fysisk stabil i 24 timer ved 2 °C til 8 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes omgående. Hvis det ikke anvendes omgående, er opbevaringstid og -betingelser før brugen brugerens ansvar, og opbevaringstiden bør normalt ikke overstige 24 timer ved 2 °C til 8 °C, medmindre fortyndingen har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.