

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Nivestim 12 ME/0,2 ml stungulyf/innrennslyf, lausn
Nivestim 30 ME/0,5 ml stungulyf/innrennslyf, lausn
Nivestim 48 ME/0,5 ml stungulyf/innrennslyf, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Nivestim 12 ME/0,2 ml stungulyf/innrennslyf, lausn

Hver ml af stungulyfi/innrennslyfi, lausn inniheldur 60 milljón einingar [ME] (600 míkrogrömm [míkrog]) af filgrastimi*.

Hver áfyllt sprauta inniheldur 12 milljón einingar [ME] (120 míkrogrömm [míkrog]) af filgrastimi í 0,2 ml (0,6 mg/ml).

Nivestim 30 ME/0,5 ml stungulyf/innrennslyf, lausn

Hver ml af stungulyfi/innrennslyfi, lausn inniheldur 60 milljón einingar [ME] (600 míkrogrömm [míkrog]) af filgrastimi*.

Hver áfyllt sprauta inniheldur 30 milljón einingar [ME] (300 míkrogrömm [míkrog]) af filgrastimi í 0,5 ml (0,6 mg/ml).

Nivestim 48 ME/0,5 ml stungulyf/innrennslyf, lausn

Hver ml af stungulyfi/innrennslyfi, lausn inniheldur 96 milljón einingar [ME] (960 míkrogrömm [míkrog]) af filgrastimi*.

Hver áfyllt sprauta inniheldur 48 milljón einingar [ME] (480 míkrogrömm míkrog) af filgrastimi í 0,5 ml (0,96 mg/ml).

*raðbrigða methionyl kyrningavaxtarþáttur manna [G-CSF] framleiddur í *Escherichia coli* (BL21) með raðbrigða erfðatækni.

Hjálprefni með þekkta verkun

Hver ml af lausn inniheldur 50 mg af sorbitóli (E420) (sjá kafla 4.4).

Sjá lista yfir öll hjálprefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf/innrennslyf, lausn. (Stungulyf/innrennslyf)
Tær, litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Filgrastim er ætlað til að stytta þann tíma sem daufkyrningafæð (neutropenia) varir og til að draga úr tíðni daufkyrningafæðar með hita (febrile neutropenia) hjá sjúklingum sem eru í meðferð með hefðbundnum, frumueyðandi krabbameinslyfjum (að undanskildu langvinnu kyrningahvítblæði og mergmisþroskaheilkenni [myelodysplastic syndromes]) og til að stytta þann tíma sem daufkyrningafæð varir hjá sjúklingum sem gangast undir beinmergseyðandi (myeloablative) meðferð og beinmergsígræðslu í kjölfarið, þegar talin er aukin hættu á langvarandi, alvarlegri daufkyrningafæð.

Öryggi og verkun filgrastim er sambærileg hjá fullorðnum og börnum sem fá frumueyðandi krabbameinslyfjameðferð.

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

Hjá sjúklingum, börnum jafnt sem fullorðnum, með alvarlega meðfædda, lotubundna (cyclic) eða sjálfvakta (idiopathic) daufkyrningafæð, ANC (absolute neutrophil count) $\leq 0,5 \times 10^9/l$, með sögu um alvarlegar eða endurteknar sýkingar, er filgrastim ætlað til langtíma meðferðar til að fjölga daufkyrningum og til að draga úr tíðni og tímallengd sýkinga.

Filgrastim er ætlað til meðferðar við þrálátri daufkyrningafæð (ANC $\leq 1,0 \times 10^9/l$) hjá sjúklingum með langt gengna HIV sýkingu, til þess að draga úr hættu á bakteríusýkingum ef ekki er unnt að meðhöndla daufkyrningafæðina með öðrum hætti.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Filgrastim meðferð á aðeins að gefa í samráði við sjúkrahús sem sérhæfir sig í krabbameinslækningum, hefur reynslu af notkun G-CSF og blóðsjúkdómafræðum og býr yfir nauðsynlegum greiningarbúnaði til slíkra meðferða. Losunar- og söfnunaraðgerðirnar skal framkvæma í samráði við sjúkrahús sem sérhæfir sig í krabbameinslækningum og blóðsjúkdómafræðum, sem hefur viðunandi reynslu á þessu sviði og aðstöðu til að hafa eftirlit með blóðmyndandi frumum.

Hefðbundin meðferð með frumueyðandi krabbameinslyfjum

Skammtar

Ráðlagður skammtur af filgrastimi er 0,5 milljón einingar (5 míkróg)/kg/dag. Gefa á fyrsta skammt af filgrastimi í fyrsta lagi 24 klst. eftir meðferð með frumueyðandi krabbameinslyfjum. Í slembuðum klínískum rannsóknum var gefinn 230 míkróg/m²/dag (4,0 til 8,4 míkróg/kg/dag) skammtur undir húð.

Halda skal áfram að gefa filgrastim daglega þar til ætlað lággildi daufkyrningafæðar er að baki og fjöldi daufkyrninga er orðinn eðlilegur. Í kjölfar hefðbundinnar krabbameinslyfjameðferðar við föstum æxlum, eitelæxlum og eitilfrumuhvítblæði er gert ráð fyrir að allt að 14 daga meðferðar sé þörf til að uppfylla þessi skilyrði. Í kjölfar innleiðslu- og upprættingarmeðferðar (induction and consolidation therapy) við bráðu kyrningahvítblæði getur þurft mun lengri meðferð (allt að 38 dögum) háð því hvaða frumueyðandi krabbameinslyfjameðferð var notuð, hvaða skammtur var gefinn og hver skammtaáætlunin var.

Hjá sjúklingum sem fá frumueyðandi krabbameinslyfjameðferð sést tímabundin fjölgun daufkyrninga yfirleitt 1-2 dögum eftir að meðferð með filgrastimi hefst. Til þess að ná fram viðvarandi meðferðarsvörum má þó ekki hætta meðferð með filgrastimi fyrr en ætlað lággildi daufkyrningafæðar er að baki og fjöldi daufkyrninga er orðinn eðlilegur. Ekki er mælt með því að meðferð með filgrastim sé hætt of snemma, áður en ætlað lággildi daufkyrningafæðar er að baki.

Lyfjagjöf

Gefa má filgrastim með inndælingu undir húð daglega eða sem daglegt innrennsli í bláæð, þynnt í 5% glúkósalausn og gefið á 30 mínútum (sjá kafla 6.6). Yfirleitt er æskilegra að gefa lyfið með inndælingu undir húð. Niðurstöður rannsókna þar sem gefinn var einn skammtur gefa vísbendingu um að sé lyfið gefið í bláæð geti það stýtt þann tíma sem verkun lyfsins varir. Ekki liggur fyrir hvert klínískt mikilvægi þessa er þegar gefnir eru fleiri skammtar. Val íkomuleiðar fer eftir klínískum aðstæðum hverju sinni.

Sjúklingar sem hafa gengist undir beinmergseyðingu og beinmergsígræðslu í kjölfarið

Skammtar

Ráðlagður upphafsskammtur af filgrastimi er 1,0 milljón einingar (10 míkróg)/kg/dag. Gefa á fyrsta skammt filgrastims a.m.k. 24 klst. eftir meðferð með frumueyðandi krabbameinslyfjum og a.m.k. 24 klst. eftir beinmergsígræðslu.

Þegar ætlað lággildi daufkyrningafæðar er að baki skal stilla daglega skammta filgrastims smám saman með hliðsjón af svörun daufkyrninga, svo sem hér segir:

Fjöldi daufkyrninga	Aðlögun filgrastim skammta
$> 1,0 \times 10^9/l$ í 3 daga samfleytt	Minnka skal skammtinn í 0,5 milljón einingar (5 míkróg)/kg/dag
Eftir það, ef ANC helst $> 1,0 \times 10^9/l$ í næstu 3 daga	Hætta skal notkun filgrastims
Falli ANC í $< 1,0 \times 10^9/l$ meðan á meðferð stendur skal auka filgrastim skammtinn í þrepum með því að fylgja ofangreindum leiðbeiningum.	

ANC = heildarfjöldi daufkyrninga

Lyfjagjöf

Gefa má filgrastim sem innrennsli í bláæð á 30 mínútum eða 24 klst. eða með samfelldu innrennsli undir húð í 24 klst. Þynna á filgrastim í 20 ml af 5% glúkósalausn (sjá kafla 6.6).

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

Skammtar

Ráðlagður skammtur af filgrastimi þegar það er notað eitt og sér til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið, er 1,0 milljón einingar (10 míkróg)/kg/dag í 5 til 7 daga í röð. Tímasetning hvítfrumnasöfnunar (leukapheresis): Oft nægir hvítfrumnasöfnun einu sinni eða tvisvar sinnum á 5. og 6. degi. Í öðrum tilvikum er mælt með viðbótar hvítfrumnasöfnun. Halda skal áfram að gefa filgrastim allt til síðustu hvítfrumnasöfnunar.

Ráðlagður skammtur af filgrastimi til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið, eftir mergbælandi krabbameinslyfjameðferð, er 0,5 milljón einingar (5 míkróg)/kg/dag frá fyrsta degi eftir að krabbameinslyfjameðferð lýkur, þar til ætlað lággildi daufkyrningafæðar er að baki og fjöldi daufkyrninga er orðinn eðlilegur. Hvítfrumnasöfnun á að fara fram á meðan ANC vex úr $< 0,5 \times 10^9/l$ í $> 5,0 \times 10^9/l$. Hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið viðamikla krabbameinslyfjameðferð, nægir ein hvítfrumnasöfnun yfirleitt. Í öðrum tilvikum kann að vera þörf fyrir hvítfrumnasöfnun oftar.

Lyfjagjöf

Filgrastim til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið þegar það er notað eitt sér:

Gefa má filgrastim sem samfelld innrennsli undir húð í 24 klst eða sem inndælingu undir húð. Þegar lyfið er gefið með innrennsli skal þynna filgrastim í 20 ml af 5% glúkósalausn (sjá kafla 6.6).

Filgrastim til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið eftir mergbælandi krabbameinslyfjameðferð:

Gefa skal filgrastim með inndælingu undir húð.

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

Skammtar

Til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið hjá heilbrigðum gjöfum á að gefa 1,0 milljón einingar (10 míkróg)/kg/dag af filgrastimi 4 til 5 daga í röð. Hefja skal hvítfrumunasöfnun á 5. degi og henni haldið áfram fram á 6. dag ef þess gerist þörf til að safna 4×10^6 CD34⁺ frumur/kg líkamsþyngdar hjá mergþega.

Lyfjagjöf

Gefa skal filgrastim með inndælingu undir húð.

Sjúklingar með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð (SCN)

Skammtar

Meðfædd daufkyrningafæð: Ráðlagður upphafsskammtur er 1,2 milljón einingar (12 míkróg)/kg/dag í einum eða fleiri skömmtum.

Sjálfvakín eða lotubundin daufkyrningafæð: Ráðlagður upphafsskammtur er 0,5 milljón einingar (5 míkróg)/kg/dag í einum eða fleiri skömmtum.

Aðlögun skammta: Gefa á filgrastim daglega með inndælingu undir húð þar til fjöldi daufkyrninga hefur náð $> 1,5 \times 10^9/l$ og hægt er að halda fjöldanum yfir þessu marki. Þegar svörun hefur komið fram skal nota minnsta skammt sem nægir til að viðhalda þessum fjölda. Langtíma dagleg notkun er nauðsynleg til að viðhalda nægilegum fjölda daufkyrninga. Eftir að meðferð hefur staðið í eina til tvær vikur má tvöfalda eða helminga upphafsskammtinn, allt eftir því hver svörun sjúklingsins er. Eftir það er hægt að aðlaga skammtinn hjá hverjum og einum á 1 til 2 vikna fresti til þess að viðhalda meðalfjölda daufkyrninga á bilinu $1,5 \times 10^9/l$ til $10 \times 10^9/l$. Íhuga má að auka skammtinn hraðar hjá sjúklingum með alvarlegar sýkingar. Í klínískum rannsóknum sýndu 97% af þeim sjúklingum sem svöruðu meðferðinni, fulla svörun við skammta ≤ 24 míkróg/kg/dag. Öryggi við langtíma notkun filgrastims í stærri skömmtum en 24 míkróg/kg/dag hjá sjúklingum með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð hefur ekki verið staðfest.

Lyfjagjöf

Meðfædd, sjálfvakín eða lotubundin daufkyrningafæð: Gefa skal filgrastim með inndælingu undir húð.

Sjúklingar með HIV sýkingu

Skammtar

Til meðferðar við daufkyrningafæð:

Ráðlagður upphafsskammtur filgrastims er 0,1 milljón einingar (1 míkróg)/kg/dag og skal auka skammta smám saman í mest 0,4 milljón einingar (4 míkróg)/kg/dag þar til eðlilegum fjölda daufkyrninga er náð og hægt er að viðhalda honum ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$).

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

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

Til að viðhalda eðlilegum fjölda daufkyrninga:

Þegar tekist hefur að ná eðlilegum fjölda daufkyrninga skal nota minnsta virkan skammt til að viðhalda eðlilegum fjölda daufkyrninga. Mælt er með því að fyrst sé skammti breytt þannig að gefnar séu 30 milljón einingar (300 míkrog)/dag annan hvern dag. Nauðsynlegt getur verið að breyta skömmtum enn frekar, til samræmis við ANC hjá sjúklingi, til að halda fjölda daufkyrninga $> 2,0 \times 10^9/l$. Í klínískum rannsóknum var nauðsynlegt að nota 30 milljón einingar (300 míkrog)/dag, 1 til 7 daga í viku, til að halda ANC $> 2,0 \times 10^9/l$ og miðgildi skammtatíðni var 3 dagar í viku. Langtíma notkun getur reynst nauðsynleg til að viðhalda ANC $> 2,0 \times 10^9/l$.

Lyfjagjöf

Meðferð við daufkyrningafæð eða þegar reynt er að viðhalda eðlilegum daufkyrningafjölda: Gefa skal filgrastim með inndælingu undir húð.

Aldraðir

Klínískar rannsóknir á filgrastimi hafa tekið til nokkurra aldraðra sjúklinga, en sértækar rannsóknir hafa ekki verið framkvæmdar hjá þessum hópi sérstaklega og er því ekki hægt að gefa sértækar ráðleggingar um skammta.

Skert nýrna- eða lifrarstarfsemi

Rannsóknir á filgrastimi hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi sýna að hjá þessum sjúklingum eru lyfjahvörf og lyfhrif svipuð og hjá venjulegum einstaklingum. Nota má sömu skammta handa þessum sjúklingum.

Notkun handa börnum með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð (SCN) og krabbamein

Af þeim sjúklingum sem tóku þátt í SCN rannsóknunum voru 65% yngri en 18 ára. Áhrif meðferðarinnar voru greinileg hjá þessum aldurshópi, þar sem meirihluti sjúklinganna hafði meðfædda daufkyrningafæð. Enginn munur reyndist vera á börnum og fullorðnum hvað varðar öryggi hjá börnum sem fengu meðferð vegna alvarlegrar, langvarandi daufkyrningafæðar.

Upplýsingar úr klínískum rannsóknum hjá börnum gefa til kynna að öryggi og verkun filgrastims séu sambærileg hjá börnum og fullorðnum sem fá frumueyðandi krabbameinslyfjameðferð.

Ráðlagðir skammtar fyrir börn eru þeir sömu og fyrir fullorðna sem fá mergbælandi, frumueyðandi krabbameinslyfjameðferð.

4.3 Frábendingar

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

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur fyrir allar ábendingar

Ofnæmi

Tilkynnt hefur verið um ofnæmi, þ.m.t. bráðafnæmisviðbrögð, við upphaflega meðferð eða síðari meðferðir hjá sjúklingum sem fá meðferð með filgrastimi. Hætta á meðferð með filgrastimi fyrir fullt

og allt hjá sjúklingum með ofnæmi sem skiptir máli klínískt. Sjúklingar með sögu um ofnæmi fyrir filgrastimi eða pegfilgrastimi mega ekki fá filgrastim.

Aukaverkanir á lungu

Greint hefur verið frá aukaverkunum á lungu, einkum millivefslungnasjúkdómi, eftir notkun kyrningavaxtarþátta (G-CSF). Vera má að sjúklingar með nýlega sögu um lungnaíferð eða lungnabólgu séu í meiri hættu. Einkenni frá lungum, til dæmis hósti, hiti og mæði, ásamt myndgreiningu sem sýnir lungnaíferð, sem og versnandi lungnastarfsemi geta verið fyrstu vísbendingar um brátt andnaðarheilkenni (acute respiratory distress syndrome [ARDS]). Stöðva skal meðferð með filgrastimi og veita viðeigandi meðferð.

Nýrahnoðrabólga

Greint hefur verið frá nýrahnoðrabólgu hjá sjúklingum sem fá filgrastim og pegfilgrastim. Yfirleitt gekk nýrahnoðrabólga til baka eftir að skammtar voru minnkaðir eða notkun filgrastims eða pegfilgrastims var hætt. Mælt er með því að framkvæma reglulegar þvagrannsóknir.

Háræðalekaheilkenni

Greint hefur verið frá háráðalekaheilkenni, sem getur verið lífshættulegt ef það er ekki meðhöndlað strax, eftir gjöf kyrningavaxtarþátta, en það einkennist af lágþrýstingi, blóðalbúmínlækkun, bjúg og blóðstyrkt (hemoconcentration). Fylgjast skal náið með sjúklingum sem fá einkenni háráðalekaheilkennis og veita þeim hefðbundna einkenameðferð sem gæti falið í sér gjörgæslumeðferð (sjá kafla 4.8).

Miltisstækkun og miltisrof

Greint hefur verið frá miltisstækkun sem yfirleitt er einkennalaus og tilvikum um miltisrof hjá sjúklingum og heilbrigðum gjöfum eftir gjöf filgrastims. Sumum tilvik miltisrofs voru banvæn. Því skal fylgjast náið með stærð milta (t.d. klínísk skoðun, ómskoðun). Íhuga skal möguleika á miltisrofi hjá gjöfum og/eða sjúklingum sem greina frá verkjum vinstra megin í ofanverðu kviðarholi eða verkjum efst í öxl. Skammtaminnkun reyndist geta dregið úr eða stöðvað miltisstækkunina hjá sjúklingum með alvarlega langvarandi daufrýningafæð en hjá 3% sjúklinga reyndist brotnám milta nauðsynlegt.

Illkynja frumvöxtur

Kyrningavaxtarþáttur getur örvað vöxt kyrningafrumna *in vitro* og svipaðra áhrifa er e.t.v. að vænta *in vivo* hvað varðar einstakar frumur sem ekki eru kyrningar.

Mergmisþroskaheilkenni eða langvinnt kyrningahvítblæði

Öryggi og verkun við notkun filgrastims handa sjúklingum með mergmisþroska (myelodysplastic syndrome) eða langvarandi kyrningahvítblæði hafa ekki verið staðfest. Filgrastim er ekki ætlað til notkunar undir þessum kringumstæðum. Þess skal sérstaklega gætt að greina kímmyndun (blast transformation) langvarandi kyrningahvítblæðis frá bráðu kyrningahvítblæði.

Brátt kyrningahvítblæði

Í ljósi þess að takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun hjá sjúklingum með síðkomið (secondary) brátt kyrningahvítblæði skal gæta varúðar við gjöf filgrastims. Öryggi og verkun við notkun filgrastims hjá *de novo* sjúklingum með brátt kyrningahvítblæði, sem eru yngri en 55 ára, með hagstæðar litningabreytingar [t(8;21), t(15;17) og inv(16)] hafa ekki verið staðfest.

Blóðflagnafæð

Greint hefur verið frá blóðflagnafæð hjá sjúklingum sem fá filgrastim. Fylgjast skal náið með fjölda blóðflagna, sérstaklega á fyrstu vikum meðferðar með filgrastimi. Íhuga skal að hætta meðferð með filgrastimi tímabundið eða minnka skammta hjá sjúklingum með langvarandi, alvarlega daufkýrningafæð sem fá blóðflagnafæð (fjöldi blóðflagna $< 100 \times 10^9/l$).

Hvítfrumnafjölgun

Fjöldi hvítra blóðkorna, $100 \times 10^9/l$ eða meiri, hefur sést hjá innan við 5% krabbameinssjúklinga sem fengu stærri skammta af filgrastimi en 0,3 milljón einingar/kg/dag (3 mikróg/kg/dag). Ekki hefur verið greint frá neinum aukaverkunum sem beinlínis tengjast þessari hvítfrumnafjölgun. Þó er mælt með því að fylgst sé reglulega með fjölda hvítra blóðkorna meðan á meðferð með filgrastimi stendur vegna hugsanlegrar hættu samfara alvarlegri hvítfrumnafjölgun. Ef fjöldi hvítra blóðkorna fer yfir $50 \times 10^9/l$ eftir að ætlað lágmark er að baki, skal þegar í stað hætta notkun filgrastims. Þegar filgrastim er gefið til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið skal þó hætta notkun filgrastims eða minnka skammt þess ef fjöldi hvítkorna verður $> 70 \times 10^9/l$.

Mótefnamyndun

Eins og við á um öll prótein sem notuð eru í lækningaskyni er hugsanlegt að mótefni myndist gegn þeim. Tíðni myndunar mótefna gegn filgrastimi er yfirleitt lág. Bindandi mótefni koma fram, eins og búast má við með öllum líftæknilyfjum; Hins vegar hafa þau ekki verið tengd hlutleysandi virkni hingað til.

Ósæðarbólga

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

Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur í tengslum við fylgikvilla

Sérstakar varúðarreglur þegar um er að ræða sigðkornahneigð og sigðkornablóðleysi

Hjá sjúklingum með sigðkornahneigð (sickle cell trait) eða sigðkornablóðleysi hefur í tengslum við notkun filgrastims verið greint frá sigðkornakreppu, sem í sumum tilvikum var banvæn. Læknar eiga að gæta varúðar við ávísun filgrastims handa sjúklingum með sigðkornahneigð eða sigðkornablóðleysi.

Beinþynning

Ástæða getur verið til að fylgjast með beinþéttni hjá sjúklingum með undirliggjandi beinþynningarsjúkdóm, sem fá samfellda meðferð með filgrastimi lengur en í 6 mánuði.

Sérstakar varúðarreglur varðandi krabbameinssjúklinga

Ekki má nota filgrastim til að auka skammta af frumuskemmandi krabbameinslyfjum umfram ráðlagða skammta.

Áhætta í tengslum við háskammta krabbameinslyfjameðferð

Gæta skal sérstakrar varúðar við meðferð sjúklinga sem fá háskammta krabbameinslyfjameðferð þar sem ekki hefur verið sýnt fram á aukin áhrif á æxli og auknir skammtar af krabbameinslyfjum geta

haft í för með sér auknar eiturvekanir, þ.á m. áhrif á hjarta, lungu, taugakerfi og húð (vísað er til upplýsinga um þau krabbameinslyf sem eru notuð).

Áhrif krabbameinslyfjameðferðar á rauð blóðkorn og blóðflögur

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

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

Mergmisþroskaheilkenni og brátt kyrningahvítblæði hjá sjúklingum með brjóst- og lungnakrabbamein

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

Aðrar sérstakar varúðarreglur

Áhrif filgrastims hjá sjúklingum með umtalsverða fækkun stofnfrumna kyrninga (myeloid progenitors) hafa ekki verið rannsökuð. Filgrastim hefur fyrst og fremst áhrif á forstíg daufkýrninga þegar það fjölgar daufkýrningum. Hjá sjúklingum með fækkun á forstíggum daufkýrninga getur svörun daufkýrninga orðið minni (t.d. hjá sjúklingum sem fengið hafa viðamikla geisla- eða krabbameinslyfjameðferð eða hjá sjúklingum með æxlisíferð í beinmerg).

Stöku sinnum hefur verið greint frá æðasjúkdómum, þ.á m. bláæðateppusjúkdómi (veno-occlusive disease) og röskunum á vökvarúmmáli hjá sjúklingum sem fá háskammta krabbameinslyfjameðferð og ígræðslu í kjölfarið.

Greint hefur verið frá tilfellum hýsilssóttar (graft versus host disease) og dauða hjá sjúklingum sem fengu G-CSF eftir ósamgena beinmergsígræðslu (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Aukin blóðmyndandi virkni beinmergsins, sem svörun við meðferð með vaxtarþætti, hefur verið tengd tímabundnum óeðlilegum niðurstöðum í beinamyndatökum. Þetta skal haft í huga við túlkun niðurstaðna úr beinamyndatökum.

Sérstakar varúðarreglur hvað varðar sjúklinga sem gangast undir losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið.

Losun

Ekki er fyrir hendi framsýnn, slembaður samanburður á þeim tveimur aðferðum sem ráðlagðar eru til losunar (filgrastim eitt sér eða ásamt mergbælandi krabbameinslyfjameðferð) innan sama sjúklingahóps. Mismunur á milli einstaka sjúklinga og milli greiningaraðferða CD34⁺ frumna gerir beinan samanburð á mismunandi rannsóknum erfiðan. Það er því erfitt að ráðleggja um kjöraðferð. Val á þeirri aðferð sem notuð er til losunar þarf að meta fyrir hvern einstakan sjúkling, með tilliti til meðferðartakmarks.

Fyrri meðferð með frumueyðandi lyfjum

Ekki er víst að sjúklingar sem hafa fengið mjög umfangsmikla mergbælandi meðferð nái nægilegri losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið til þess að ná þeim lágmarks afrakstri (yield) sem mælt er með ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ frumur/kg) né heldur jafn mikilli aukningu á myndun blóðflagna.

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

Mat á afrakstri (yields) stofnfrumna

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

Tölfræðileg greining á tengslum milli fjölda ígræddra CD34⁺ frumna og þess hve hratt blóðflögum fjölgar eftir háskammtameðferð með krabbameinslyfjum bendir til flókinna en samfelldra (continuous) tengsla.

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

Sérstakar varúðarreglur hvað varðar heilbrigða gjafa sem gangast undir losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið

Losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðrás veitir ekki beinan klínískan ávinning fyrir heilbrigða gjafa og skal einungis notuð við ósamgena stofnfrumuigræðslu.

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

Öryggi og verkun filgrastims hafa ekki verið metin hjá heilbrigðum gjöfum yngri en 16 ára og eldri en 60 ára.

Tímabundin blóðflagnafæð (blóðflögur $< 100 \times 10^9/l$) í kjölfar notkunar filgrastims og hvítfrumnasöfnunar sást hjá 35% af þeim sem þátt tóku í rannsóknum. Meðal þeirra var tilkynnt um tvö tilvik þar sem blóðflögur voru $< 50 \times 10^9/l$ og var þetta tengt hvítfrumnasöfnuninni.

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

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

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

Tímabundinn afbrigðileiki litninga hefur komið fram hjá heilbrigðum gjöfum eftir notkun kyrningavaxtarþátta. Mikilvægi þessara breytinga er ekki þekkt. Þó er ekki hægt að útiloka að fram komi illkynja kyrningafrumustofn. Mælt er með að deildir sem annast hvítfrumnasöfnun safni reglubundið og kerfisbundið upplýsingum hjá stofnfrumugjöfum í að minnsta kosti 10 ár til að tryggja að fylgst sé með langtíma öryggi.

Sérstakar varúðarreglur hvað varðar þá sem fá ósamgena stofnfrumur blóðmyndandi frumna sem voru losaðar með filgrastimi

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

Sérstakar varúðarreglur hvað varðar sjúklinga með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð

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

Talning blóðfrumna

Aðrar breytingar á blóðmynd geta átt sér stað, þ.á m. blóðleysi og tímabundin fjölgun á kyrningastofnfrumum, en af þeim sökum er tíð talning á frumufjölda nauðsynleg.

Umbreyting yfir í hvítblæði eða mergmisþroska (myelodysplastic syndrome)

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

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

Aðrar sérstakar varúðarreglur

Útiloka skal orsakir tímabundinnar daufkyrningafæðar, svo sem veirusýkingar.

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

Öryggi og verkun hjá nýburum og sjúklingum með daufkyrningafæð af völdum sjálfsöfnæmis hafa ekki verið staðfest.

Sérstök varnaðarorð hvað varðar sjúklinga með HIV sýkingu

Talning blóðfrumna

Fylgjast skal náið með heildarfjölda daufkyrninga (absolute neutrophil count [ANC]) einkum fyrstu vikur meðferðar með filgrastimi. Hjá sumum sjúklingum getur komið fram mjög hröð svörun og daufkyrningum fjölgað umtalsvert í tengslum við fyrsta skammt af filgrastimi. Ráðlagt er að mæla ANC daglega fyrstu 2-3 daga meðferðar með filgrastimi. Síðan er mælt með að ANC sé mælt að minnsta kosti tvisvar sinnum í viku fyrstu tvær vikurnar og vikulega eða aðra hvora viku það sem eftir er meðferðar. Við meðferð sem gefin er með hléum, þar sem hver skammtur er filgrastim 30 milljón einingar (300 mikróg)/dag getur ANC sjúklings sveiflast mjög mikið. Til að ákvarða hvenær ANC hefur náð lágmarki hjá sjúklingnum er mælt með því að blóðsýni til ákvörðunar á ANC séu tekin rétt áður en fyrirhugað er að gefa filgrastim.

Áhætta sem tengist auknum skömmtum mergbælandi lyfja

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

Sýkingar og illkynja sjúkdómar sem valda mergbælingu

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

Allir sjúklingar

Nivestim inniheldur sorbitól (E420). Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol mega ekki fá lyfið nema það sé mjög nauðsynlegt.

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

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

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 0,6 mg/ml eða 0,96 mg/ml skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Öryggi og verkun filgrastims, sé það gefið á sama degi og mergbælandi krabbameinslyfjameðferð með frumueyðandi lyfjum, hafa ekki verið ákvörðuð nákvæmlega. Á grundvelli þess hve kyrningafrumur í hraðri skiptingu eru næmar fyrir frumueyðandi krabbameinslyfjameðferð, er ekki mælt með því að veita meðferð með filgrastimi í 24 klst. fyrir og í 24 klst. eftir krabbameinslyfjameðferð.

Bráðabirgðaupplýsingar vegna nokkurra sjúklinga sem fengu filgrastim samhliða 5-fluorouracili benda til að daufkyrningafæðin geti versnað.

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

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

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun filgrastims á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eituráhrif á æxlun. Aukin tíðni fósturláta hefur komið fram hjá kaninum við margfalda klíniska útsetningu og við eituráhrif á móður (sjá kafla 5.3). Greint hefur verið frá því í birtum heimildum að sýnt hafi verið fram á að filgrastim fari yfir fylgju hjá þunguðum konum.

Ekki er ráðlagt að nota filgrastim á meðgöngu.

Brjóstgjöf

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

Frjósemi

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

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Nivestim getur haft væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Fram getur komið sundl eftir gjöf filgrastims (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

a. Samantekt á öryggi

Alvarlegustu aukaverkanirnar sem geta komið fram meðan á meðferð með filgrastimi stendur eru meðal annars: bráðaofnæmisviðbrögð, alvarlegar aukaverkanir á lungu (m.a. millivefslungnabólga og brátt andnaðarheilkenni), háráðalekaheilkenni, alvarleg miltisstækkun/miltisrof, umbreyting yfir í mergmisþroskaheilkenni eða hvítblæði hjá sjúklingum með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð, hýsilssótt hjá sjúklingum sem gangast undir ósamgena beinmergsígræðslu eða ígræðslu stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg og sigðkornakreppa hjá sjúklingum með sigðkornablóðleysi.

Algengustu aukaverkanirnar sem greint hefur frá eru hiti, verkir í stoðkerfi (þ. á m. beinverkir, bakverkir, liðverkir, vöðvaverkir, verkir í útlimum, verkir í stoðkerfi fyrir brjósti, verkur í hálsi), blóðleysi, uppköst og ógleði. Í klínískum rannsóknum hjá krabbameinssjúklingum voru stoðkerfisverkir vægir eða í meðallagi miklir hjá 10% sjúklinga og miklir hjá 3% sjúklinga.

b. Aukaverkanir settar upp í töflu

Upplýsingarnar í töflunni hér á eftir lýsa aukaverkunum sem greint var frá í klínískum rannsóknum og aukaverkanatilkynningum. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

MedDRA-flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir			
	Mjög algengar (≥ 1/10)	Algengar (≥ 1/100 til < 1/10)	Sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100)	Mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Sýklasótt Berkjubólga Sýking í efri öndunarvegi Þvagfærasýking		
Blóð og eitlar	Blóðflagnafæð Blóðleysi ^c	Miltisstækkun ^a Lækkað hemóglóbín ^c	Hvítkornafjölgun ^a	Miltisrof ^a Sigðkornakreppa
Ónæmis-kerfi			Ofnæmi Lyfjaofnæmi ^a Hýsilssótt ^b	Bráðafnæmis-viðbrögð
Efnaskipti og næring		Minnkuð matarlyst ^c Hækkun á laktat dehydrogenasa í blóði	Þvagsýrudreyri Þvagsýruhækkun í blóði	Lækkaður glúkósi í blóði Kristallagigt ^a (Chondrocalcinosis Pyrophosphate) Truflun á vökvarúmmáli
Geðræn vandamál		Svefnleysi		
Taugakerfi	Höfuðverkur ^a	Sundl Tilfinningarvannæmi Náladofi		
Æðar		Háþrýstingur Lágþrýstingur	Bláæðateppu-sjúkdómur ^d	Háræðaleka-heilkenni ^a Ósæðarbólga
Öndunar-færi, brjósthol og miðmæti		Blóðhósti Mæði Hósti ^a Verkur í munni og koki ^{a,e} Blóðnasir	Brátt andnauðar-heilkenni ^a Öndunarbílun ^a Lungnabjúgur ^a Lungablæðing Millivefslungna-sjúkdómur ^a Lungnaíferð ^a Súrefnisskortur	
Meltingar-færi	Niðurgangur ^{a,e} Uppköst ^{a,e} Ógleði ^a	Verkur í munni Hægðatregða ^c		
Lifur og gall		Lifrarstækkun Hækkaður alkalískur fosfatasi í blóði	Hækkaður aspartat amínótransferasi Hækkaður gammaglútamýl transferasi	
Húð og undirhúð	Hármissir ^a	Útbrot ^a Hörundsroði	Dröfnuörðuútbrot	Æðabólga í húð ^a Sweet's heilkenni (bráður daufkyrninga-húðkvilli)
Stoðkerfi og bandvefur	Verkur í stoðkerfi ^c	Vöðvakrampar	Beinþynning	Minnkuð beinþéttni Versnandi iktsýki

MedDRA-flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir			
	Mjög algengar (≥ 1/10)	Algengar (≥ 1/100 til < 1/10)	Sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100)	Mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)
Nýru og þvægfæri		Þvaglátstregða Blóðmiga	Próteinmiga	Nýrnahnoðrabólga Óeðlilegt þvag
Almennar auka- verkanir og auka- verkanir á íkomustað	Þreyta ^a Slímhúðarbólga ^a Hiti	Brjóstverkur ^a Verkur ^a Þróttleysi ^a Lasleiki ^c Bjúgur í útlimum ^c	Viðbrögð á stungustað	
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar		Viðbrögð við blóðgjöf ^e		

^a Sjá kafla c (Lýsing á völdum aukaverkunum)

^b Greint hefur verið frá tilfellum hýsilssóttar (graft versus host disease) og dauða hjá sjúklingum eftir ósamgeni beinmergsígræðslu (sjá kafla c).

^c Felur í sér beinverki, bakverki, liðverki, vöðvaverki, verk í útlimum, stoðkerfisverki, brjóstverki tengda stoðkerfi, verk í hálsi

^d Tilvikin komu fram eftir markaðssetningu hjá sjúklingum sem gengust undir beinmergsígræðslu eða losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið

^e Aukaverkanir með hærri tíðni hjá sjúklingum sem fengu filgrastim samanborið við lyfleysu og sem tengjast afleiðingum undirliggjandi illkynja sjúkdóms eða frumuskemmandi krabbameinslyfjameðferðar.

c. Lýsing á völdum aukaverkunum

Ofnæmi

Í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu hefur verið greint frá viðbrögðum sem líkjast ofnæmi, þ.m.t. bráðaofnæmi, útbrotum, ofsakláða, ofnæmisbjúg, mæði og lágþrýstingi í tengslum við fyrstu eða síðari meðferð, hjá sjúklingum sem gefið er filgrastim. Á heildina litið var oftast greint frá þessu eftir gjöf lyfsins í bláæð. Í sumum tilvikum hafa einkennin komið fram að nýju þegar lyfið var gefið aftur, sem bendir til orsakasamhengis. Ekki skal nota filgrastim aftur handa sjúklingum sem fá alvarleg ofnæmisviðbrögð.

Aukaverkanir á lungu

Í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu hefur verið greint frá aukaverkunum á lungu, þ.m.t. millivefslungnasjúkdóm, lungnabjúg og lungnaiferð sem í sumum tilvikum hefur leitt til öndunarbílunar eða bráðs andnauðarheilkennis (acute respiratory distress syndrome [ARDS]), sem getur verið banvænt (sjá kafla 4.4).

Miltisstækkun og miltisrof

Greint hefur verið frá miltisstækkun og miltisrofi eftir gjöf filgrastims. Sum tilvik miltisrofs voru banvæn (sjá kafla 4.4).

Háræðalekaheilkenni

Greint hefur verið frá tilvikum háráðalekaheilkennis í kjölfar notkunar kyrningavaxtaþáttar. Þetta hefur einkum komið fram hjá sjúklingum sem eru með langt gengna illkynja sjúkdóma, sýklasótt, fá mörg krabbameinslyf eða gangast undir blóðhreinsun (sjá kafla 4.4).

Æðabólga í húð

Greint hefur verið frá æðabólgu í húð hjá sjúklingum í meðferð með filgrastimi. Orsakir æðabólgu hjá sjúklingum sem fá meðferð með filgrastimi eru ekki þekktar. Við langtímameðferð hefur verið greint frá æðabólgu í húð hjá 2% sjúklinga með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð.

Hvítfrumnaþjölgun

Hvítfrumnaþjölgun (hvít blóðkorn $> 50 \times 10^9/l$) sást hjá 41% heilbrigðra gjafa og tímabundin blóðflagnafæð (blóðflögur $< 100 \times 10^9/l$) sást hjá 35% gjafa í kjölfar meðferðar með filgrastimi og hvítfrumnaþjölgunar (sjá kafla 4.4).

Sweets heilkenni

Greint hefur verið frá tilvikum um Sweets heilkenni (bráður daufkyrningahúðkvilli [acute febrile dermatosis]) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með filgrastimi.

Kristallagigt

Tilkynnt hefur verið um kristallagigt (pseudogout) (chondrocalcinosis pyrophosphate) hjá krabbameinssjúklingum sem fá filgrastim.

Hýsilssótt

Greint hefur verið frá tilfellum hýsilssóttar (graft versus host disease) og dauðsföllum hjá sjúklingum sem fengu G-CSF eftir ósamgeni beinmergsígræðslu (sjá kafla 4.4 og 5.1).

d. Börn

Gögn úr klínískum rannsóknum hjá börnum gefa til kynna að öryggi og virkni filgrastims sé svipað hjá fullorðnum og börnum í krabbameinsmeðferð sem bendir til að ekki sé aldursháður mismunur á lyfjahvörfum filgrastims. Eina aukaverkunin sem stöðugt var tilkynnt um voru stoðkerfisverkir, sem er ekki frábrugðið reynslu hjá fullorðnum.

Ekki liggja fyrir nægileg gögn svo hægt sé að meta frekar notkun filgrastims hjá börnum.

e. Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Enginn almennur munur kom fram á öryggi og virkni hjá einstaklingum eldri en 65 ára borið saman við yngri fullorðna einstaklinga (> 18 ára) sem fengu meðferð með frumueyðandi krabbameinslyfjum, ennfremur hefur klínísk reynsla ekki greint mun á þessum þáttum hjá eldri einstaklingum samanborið við yngri fullorðna einstaklinga.

Ekki liggja fyrir nægileg gögn svo hægt sé að meta frekar notkun filgrastims hjá öldruðum fyrir aðrar samþykktar ábendingar lyfsins.

Börn með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð (SCN)

Greint hefur verið frá tilfellum af minnkaðri beinþéttni og beinþynningu hjá börnum með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð sem fá langtíma meðferð með filgrastimi.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun

lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Áhrif ofskömmunar með filgrastimi hafa ekki verið staðfest.

Ef meðferð með filgrastimi er hætt leiðir slíkt yfirleitt til 50% fækkunar daufkyrninga í blóðrásinni innan 1 til 2 daga, en eðlileg gildi nást innan 1 til 7 daga.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Cýtókín, ATC flokkur: L03AA02

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

Kyrningavaxtarþáttur manna (human granulocyte-colony stimulating factor [HuG-CSF]) er sykurróteín sem stjórnar myndun og losun virkra daufkyrninga úr beinmerg. Nivestim inniheldur r-metHuG-CSF (filgrastim) og eykur fjölda daufkyrninga í blóðrás marktækt innan 24 klst. en einkjörnungum fjölga óverulega. Hjá sumum sjúklingum með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð getur filgrastim einnig valdið lítilsháttar fjölgun rauðkyrninga (eosinphils) og basakyrninga (basophils) í blóðrásinni, miðað við upphafsgildi. Sumir þessara sjúklinga kunna að hafa verið með rauðkyrningager (eosinophilia) eða basakyrningager (basophilia) áður en meðferð hófst. Fjölgun daufkyrninga er skammtaháð við ráðlagða skammta. Daufkyrningar sem verða til vegna svörunar við filgrastimi hafa eðlilega eða aukna virkni samkvæmt prófunum á efnasækni (chemotactic) og átfrumuvirkni. Í kjölfar þess að meðferð með filgrastimi er hætt fækkar daufkyrningum í blóðrás um 50% innan 1 til 2 daga en fjölga aftur að eðlilegum gildum innan 1 til 7 daga.

Notkun filgrastims handa sjúklingum í frumueyðandi krabbameinslyfjameðferð dregur marktækt úr tíðni, alvarleika og tímalengd daufkyrningafæðar og daufkyrningafæðar með hita. Meðferð með filgrastimi dregur marktækt úr tímalengd daufkyrningafæðar með hita, notkun sýklalyfja og sjúkrahúsvist eftir innleiðslu krabbameinslyfjameðferðar gegn bráðu kyrningahvítblæði eða beinmergseyðingu sem undanfara beinmergsígræðslu. Tíðni hita og skráðra sýkinga minnkaði ekki í hvorugu tilviki. Tímalengd hita styttest ekki hjá sjúklingum sem gengust undir beinmergseyðingu sem undanfara beinmergsígræðslu.

Notkun filgrastims eins sér eða eftir krabbameinslyfjameðferð losar stofnfrumur blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðrásina. Þessar samgena stofnfrumur blóðmyndandi frumna er unnt að einangra og gefa þær síðan sjúklingnum að nýju, í kjölfar háskammta krabbameinslyfjameðferðar, annaðhvort í stað beinmergsígræðslu eða til viðbótar beinmergsígræðslu. Með því að gefa stofnfrumur blóðmyndandi frumna fæst hraðari bati blóðmyndar sem dregur úr hættu á blæðingafylgikvillum og þörf fyrir blóðflagnagjöf.

Þeir sem fengu ósamgena stofnfrumur blóðmyndandi frumna sem höfðu verið losaðar með filgrastimi náðu marktækt hraðari bata blóðmyndar, sem leiddi til þess að marktækt styttri tími leið þar til unnt var að hætta stuðningsmeðferð með blóðflögum, samanborið við ósamgena beinmergsígræðslu.

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

Í annarri alþjóðlegri aftursýnni rannsókn á sjúklingum með brátt eða langvarandi kyrningahvítblæði var ekki sýnt fram á nein áhrif á hættu á hýsilssótt, meðferðartengdum dauða og dauða.

Í heildargreiningu (meta-analysis) á rannsóknum á ósamgena ígræðslum, þ.m.t. niðurstöður úr 9 framskyggnum slembiröðuðum rannsóknum, 8 aftursýnum rannsóknum og 1 tilfella- og viðmiðarannsókn, var ekki sýnt fram á áhrif á hættu á bráðri hýsilssótt, langvinnri hýsilssótt eða snemmkomnum meðferðartengdum dauða.

Hlutfallsleg áhætta (95% CI) fyrir hýsilssótt og meðferðartengdan dauða Í kjölfar meðferðar með kyrningavaxtarþætti eftir beinmergsígræðslu					
Útgáfa	Rannsóknar-tímabil	N	Bráð gráðu II-IV hýsilssótt	Langvinn hýsilssótt	Meðferðar-tengdur dauði
Heildargreining (2003)	1986-2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Evrópsk aftursýn rannsókn (2004)	1992-2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Alþjóðleg aftursýn rannsókn (2006)	1995-2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^a Greiningin inniheldur rannsóknir varðandi beinmergsígræðslur á þessu tímabili; í sumum rannsóknum var notaður kyrningavaxtarþáttur.

^b Rannsóknin inniheldur sjúklinga sem fengu beinmergsígræðslu á þessu tímabili.

Notkun filgrastims til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið hjá heilbrigðum gjöfum, fyrir ósamgena ígræðslu stofnfrumna blóðmyndandi frumna

Hjá heilbrigðum gjöfum nægir 10 mkró/kg/dag skammtur undir húð í 4 til 5 daga í röð til að safna $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ frumur/kg líkamspyngdar þega, hjá flestum gjöfum eftir hvítfrumnasöfnun tvisvar sinnum.

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

Notkun filgrastims hjá sjúklingum með HIV sýkingu viðheldur eðlilegum fjölda daufkyrninga en tilgangur þess er að gera mögulega viðeigandi skömmtun veirulyfja og/eða mergbælandi lyfja. Engar vísbendingar eru um að hjá sjúklingum með HIV sýkingu, sem fá meðferð með filgrastimi, komi fram aukin eftirmyndun HIV.

Eins og við á um aðra blóðfrumumyndandi vaxtarþætti hefur G-CSF sýnt *in vitro* örvandi eiginleika hvað varðar innanþekjufurum í mönnum.

5.2 Lyfjahvörf

Í slembiraðaðri, opinni, stakskammta, samanburðar-, víxlunarrannsókn á hjá 46 heilbrigðum sjálfboðaliðum kom fram að lyfjahvörf Nivestim voru sambærileg við viðmiðunarlyfið eftir gjöf undir húð og í bláæð. Önnur slembiröðuð, tvíblind, margskammta, samanburðar- víxlunarrannsókn hjá 50 heilbrigðum sjálfboðaliðum sýndi að lyfjahvörf Nivestim voru sambærileg við viðmiðunarlyfið eftir gjöf undir húð.

Sýnt hefur verið fram á að úthreinsun filgrastims fylgir fyrsta stigs lyfjahvörfum, bæði eftir inndælingu undir húð og í bláæð. Helmingunartími brotthvarfs filgrastims úr sermi er um það bil 3,5 klst. með úthreinsunarhraða sem nemur um 0,6 ml/mín./kg. Samfelld innrennsli filgrastims í allt að

28 daga, hjá sjúklingum sem voru að jafna sig eftir ígræðslu eigin beinmergs, gaf ekki til kynna neinar vísbendingar um uppsöfnun lyfsins og helmingunartími brotthvarfs var sambærilegur. Jákvætt línulegt samband er milli skammts og sermispéttni filgrastims, óháð því hvort lyfið er gefið í bláæð eða undir húð. Eftir gjöf ráðlagðra skammta undir húð hélst sermispéttni yfir 10 ng/ml í 8 til 16 klst. Dreifingarrúmmál í blóði er u.þ.b. 150 ml/kg.

5.3 Forklínískar upplýsingar

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

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

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

Hjá þunguðum rottum sáust engin eituráhrif á móður eða fóstur við skammta allt að 575 mikróg/kg/dag. Afkvæmi rottna sem fengu filgrastim á tímabilinu kringum fæðingu og meðan ungar voru á spena sýndu seinkaða þroskun útlitseinkenna og skertan vöxt (≥ 20 mikróg/kg/dag), auk lítillaga skertrar lifunar (100 mikróg/kg/dag).

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Ísedik
Natríumhýdroxíð
Sorbitól (E420)
Pólýsorbit 80
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Nivestím má ekki þynna með natríumklóríðlausnum.

Þynnt filgrastim getur aðsogast á gler og plastefni nema það sé þynnt í 5% glúkósalausn (sjá kafla 6.6).

EKKI MÁ BLANDA ÞESSU LYFI SAMAN VIÐ ÖNNUR LYF EN ÞAU SEM NEFND ERU Í KAFLA 6.6.

6.3 Geymslupól

Áfyllt sprauta

30 mánuðir.

Eftir blöndun

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika þynntrar lausnar í 24 klst. við 2 til 8°C. Með hliðsjón af hugsanlegri örverumengun á að nota lyfið strax. Ef lyfið er ekki notað strax er geymslutími og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notandans og ætti almennt ekki að vera lengri en 24 klst. við 2 til 8°C, nema þynning hafi farið fram við smitgát, við gildaðar aðstæður sem eftirlit er haft með.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið og flytjið í kæli (2°C til 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ef Nivestim fer fyrir slysi í frost í allt að 24 klst. hefur það ekki áhrif á stöðugleika lyfsins. Áfyllta sprautu sem hefur frosið má þíða og geyma síðan í kæli þar til hún verður notuð. Nivestim má EKKI nota ef sprautan hefur verið í frosti lengur en 24 klst. eða hefur frosið oftari en einu sinni.

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

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð fláts og innihald

Nivestim 12 milljón einingar/0,2 ml stungulyf/innrennslislyf, lausn

Áfyllt sprauta (gler af gerð I), með stungunál (ryðfrítt stál) með nálarhlíf innihalda 0,2 ml af stungulyfi/innrennslislyfi, lausn.

Nivestim 30 milljón einingar/0,5 ml stungulyf/innrennslislyf, lausn, Nivestim 48 milljón einingar/0,5 ml stungulyf/innrennslislyf, lausn

Áfyllt sprauta (gler af gerð I), með stungunál (ryðfrítt stál) með nálarhlíf inniheldur 0,5 ml af stungulyfi/innrennslislyfi, lausn.

Hver áfyllt sprauta er með áfastri nál og lokuð með nálarhlíf sem inniheldur epoxýpren, afleiðu af náttúrulegu latex gúmmí sem getur komist í snertingu við nálina.

Pakkningastærðir: 1, 5, 8 eða 10 áfylltar sprautur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Gerist þess þörf má þynna Nivestim í 5% glúkósalusn.

Undir engum kringumstæðum er mælt með þynningu niður fyrir 0,2 milljón einingar (2 míkrog)/ml.

Áður en lausnin er notuð skal skyggna hana. Aðeins má nota tærar, agnafríar lausnir.

Hjá sjúklingum sem fá filgrastim sem þynnt hefur verið niður fyrir 1,5 milljón einingar (15 míkrog)/ml skal bæta við manna sermis albúmíni þannig að lokastyrkleikinn verði 2 mg/ml.

Dæmi: Þegar lokarúmmál til inndælingar er 20 ml skal, ef heildarskammtur af filgrastimi er minni en 30 milljón einingar (300 mikróg), bæta út í 0,2 ml af 20% human albumin lausn Ph. Eur.

Nivestim inniheldur engin rotvarnarefni. Með hugsanlega örverumengun í huga eru Nivestim sprautur einungis til nota í eitt skipti.

Við þynningu í 5% glúkósalausn er filgrastim samrýmanlegt gleri og ýmsum plastefnum, þ.á m. PVC, polyolefíni (samfjölliða [co-polymer] af polypropyleni og polyetyleni) og polypropyleni.

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 08. júní 2010
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 27. maí 2015

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

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

VIÐAUKI II

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Lyf sem eingöngu má nota eftir ávísun tiltekinna sérfræðilækna (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2)

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

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

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

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

• **Áætlun um áhættustjórnun**

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

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

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

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Nivestim 12 ME/0,2 ml stungulyf/innrennslislyf, lausn.
filgrastim

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta inniheldur 12 milljón einingar [ME] (120 míkrog) af filgrastimi í 0,2 ml (0,6 mg/ml)

3. HJÁLPAEFNI

Ísedik, natriumhýdroxíð, pólýsorbat 80, sorbitól (E420) og vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf/innrennslislyf, lausn
1 áfyllt sprauta með 0,2 ml
5 áfylltar sprautur með 0,2 ml.
8 áfylltar sprautur með 0,2 ml.
10 áfylltar sprautur með 0,2 ml.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Eingöngu til notkunar í eitt skipti.
Til notkunar í bláæð eða undir húð.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Nálarhlíf er áföst áfylltu sprautunni til þess að koma í veg fyrir nálarstunguskaða. Sjá leiðbeiningar um notkun öryggisbúnaðar nálarinnar í fylgiseðli.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Notið innan 24 klst. eftir þynningu.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.
Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

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

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskytt lyf.

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

Nivestim 12 ME/0,2 ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMÍÐI/SPRAUTA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐI

Nivestim 12 ME/0,2 ml stungulyf/innrennslislyf.
filgrastim
s.c./i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

0,2 ml

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Nivestim 30 ME/0,5 ml stungulyf/innrennslislyf, lausn.
filgrastim

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta inniheldur 30 milljón einingar [ME] (300 míkrog) af filgrastimi í 0,5 ml (0,6 mg/ml)

3. HJÁLPAEFNI

Ísedik, natriumhýdroxíð, pólýsorbat 80, sorbitól (E420) og vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf/innrennslislyf, lausn
1 áfyllt sprauta með 0,5 ml
5 áfylltar sprautur með 0,5 ml.
8 áfylltar sprautur með 0,5 ml.
10 áfylltar sprautur með 0,5 ml.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Eingöngu til notkunar í eitt skipti.
Til notkunar í bláæð eða undir húð.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Nálarhlíf er áföst áfylltu sprautunni til þess að koma í veg fyrir nálarstungskaða. Sjá leiðbeiningar um notkun öryggisbúnaðar nálarinnar í fylgiseðli.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Notið innan 24 klst. eftir þynningu.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.
Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

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

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

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

Nivestim 30 ME/0,5 ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EINGA

MERKIMÍÐI/SPRAUTA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐI

Nivestim 30 ME/0,5 ml stungulyf/innrennslislyf.
filgrastim
s.c./i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA

0,5 ml

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Nivestim 48 ME/0,5 ml stungulyf/innrennslislyf, lausn.
filgrastim

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta inniheldur 48 milljón einingar [ME] (480 míkrog) af filgrastimi í 0,5 ml (0,96 mg/ml)

3. HJÁLPAEFNI

Ísedik, natriumhýdroxíð, pólýsorbat 80, sorbitól (E420) og vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf/innrennslislyf, lausn
1 áfyllt sprauta með 0,5 ml
5 áfylltar sprautur með 0,5 ml.
8 áfylltar sprautur með 0,5 ml.
10 áfylltar sprautur með 0,5 ml.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Eingöngu til notkunar í eitt skipti.
Til notkunar í bláæð eða undir húð.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Nálarhlíf er áföst áfylltu sprautunni til þess að koma í veg fyrir nálarstungskaða. Sjá leiðbeiningar um notkun öryggisbúnaðar nálarinnar í fylgiseðli.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Notið innan 24 klst. eftir þynningu.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.
Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

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

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

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

Nivestim 48 ME/0,5 ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

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

MERKIMIÐI/SPRAUTA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Nivestim 48 ME/ 0.5 ml stungulyf/innrennslislyf
filgrastim
s.c./i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

0,5 ml

6. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Nivestim 12 ME/0,2 ml stungulyf/innrennslislyf, lausn
Nivestim 30 ME/0,5 ml stungulyf/innrennslislyf, lausn
Nivestim 48 ME/0,5 ml stungulyf/innrennslislyf, lausn
filgrastim

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

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

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

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

1. Upplýsingar um Nivestim og við hverju það er notað

Nivestim er vaxtarþáttur hvítra blóðkorna (kyrningavaxtarþáttur) og tilheyrir þeim flokki lyfja sem nefnast cytókín. Vaxtarþættir eru prótein sem eru framleidd á náttúrulegan hátt í líkamanum en geta einnig verið framleidd með líftækni til að nota sem lyf. Nivestim verkar með því að hvetja beinmergin til aukinnar framleiðslu hvítra blóðfruma.

Fækkun hvítra blóðfruma (daufkyrningafæð) getur stafað af mörgum ástæðum og dregur úr getu líkamans til að berjast gegn sýkingum. Nivestim örvar beinmergin til að framleiða nýjar hvítar blóðfrumur með hraði.

Nota má Nivestim:

- til að auka fjölda hvítra blóðfruma eftir krabbameinslyfjameðferð til að koma í veg fyrir sýkingar;
- til að auka fjölda hvítra blóðfruma eftir beinmergsígræðslu til að koma í veg fyrir sýkingar;
- fyrir háskammtameðferð með krabbameinslyfjum til að fá beinmergin til að framleiða fleiri stofnfrumur sem hægt er að safna og gefa þér aftur eftir meðferðina. Þær er hægt að taka frá þér eða frá gjafa. Stofnfrumurnar fara þá aftur í beinmergin og framleiða blóðfrumur;
- til að auka fjölda hvítra blóðfruma ef þú ert með alvarlega langvarandi daufkyrningafæð til að koma í veg fyrir sýkingar;
- hjá sjúklingum með langt gengna HIV-sýkingu sem mun hjálpa við að draga úr sýkingarhættu.

2. Áður en byrjað er að nota Nivestim

Ekki má nota Nivestim

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

Varnaðarorð og varúðarreglur

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

Láttu lækinn vita áður en meðferðin hefst **ef þú:**

- ert með sigðkornablóðleysi, þar sem Nivestim getur valdið sigðkornakreppu.
- ert með beinþynningu.

Láttu lækinn umsvifalaust vita meðan á meðferð með Nivestim stendur ef þú:

- færð skyndileg einkenni ofnæmis, svo sem útbrot, kláða eða ofsakláða í húð, þrota í andliti, vörum, tungu eða öðrum líkamshlutum, mæði, hvæsandi öndunarhljóð eða öndunarerfiðleika þar sem þetta getu verið merki um alvarleg ofnæmisviðbrögð (ofnæmi).
- finnur fyrir þrota í andliti eða ökklum, blóð sést í þvagi eða það er brúnleitt eða þú tekur eftir að þú pissar sjaldnar (nýrnahnoðrabólga).
- ert með verk vinstra megin í efri hluta kviðar, verk undir vinstri brjóstakassa eða verk efst í vinstri öxl (þetta geta verið einkenni um stækkað milta eða hugsanlega sprungið milta).
- tekur eftir óvenjulegri blæðingu eða marblettum (þetta geta verið einkenni um fækkun blóðflagna, ásamt skertri getu blóðsins til að storkna).

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá ósæðarbólgu (bólgu í stóru æðinni sem flytur blóð frá hjartanu um líkamann) hjá krabbameinssjúklingum og heilbrigðum einstaklingum (gjöfum). Einkennin geta m.a. verið hiti, kviðverkir, lasleiki, bakverkur og fjölgun bólguvísa. Láttu lækinn vita ef þú finnur fyrir þessum einkennum.

Tap á svörun við filgrastimi

Ef þú finnur fyrir því að þú hættir að svara eða getir ekki viðhaldið svörun við meðferð með filgrastimi mun lækinn rannsaka af hverju það stafar, þ.m.t. hvort þú hafir myndað mótefni sem hlutleysa virkni filgrastims.

Lækinn gæti viljað fylgjast nánar með þér, sjá kafla 4 í fylgiseðlinum.

Ef þú ert sjúklingur með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð gætir þú verið í hættu á að fá krabbamein í blóði (hvítblæði, mergmisþroskaheilkenni). Ræddu við lækinn um hættuna á þróun krabbameins í blóði og hvaða próf skal gera. Ef þú færð eða ert líkleg(ur) til að þróa krabbamein í blóði, skalt þú ekki að nota Nivestim, nema samkvæmt fyrirmælum læknisins.

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

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun annarra lyfja sem örva hvítar blóðfrumur

Nivestim tilheyrir hópi lyfja sem örva myndun hvítra blóðfruma. Heilbrigðisstarfsmaður skal alltaf skrá nákvæmlega lyfið sem þú ert að nota.

Notkun annarra lyfja samhliða Nivestim

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

Meðganga og brjóstgjöf

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

Nivestim er ekki ætlað til notkunar á meðgöngu.

Mikilvægt er að láta lækinn vita ef þú:

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

Ef þú verður þunguð meðan á meðferð með Nivestim stendur skaltu láta lækninn vita.

Þú verður að hætta brjóstagjöf ef þú notar Nivestim, nema læknirinn gefi þér önnur fyrirmæli.

Akstur og notkun véla:

Nivestim getur haft væg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Lyfið getur valdið sundli. Ráðlegt er að bíða og sjá hvernig þér líður eftir töku Nivestim og fyrir akstur og stjórnun véla.

Nivestim inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum 0,6 mg/ml eða 0,96 mg/ml skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Nivestim inniheldur sorbitól

Lyfið inniheldur 50 mg af sorbitóli í hverjum ml.

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

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

3. Hvernig nota á Nivestim

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

Hvernig er Nivestim gefið og hversu mikið á ég að taka?

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

Sjúklingar sem fá beinmergsígræðslu eftir krabbameinslyfjameðferð:

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

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

Hversu lengi þarf ég að taka Nivestim?

Þú þarft að taka Nivestim þar til fjöldi hvíttra blóðfruma er orðinn eðlilegur. Þú þarft að fara reglulega í blóðrannsóknir til að fylgjast með fjölda hvíttra blóðfruma í líkamanum. Læknirinn mun segja þér hve lengi þú þarft að taka Nivestim.

Notkun handa börnum

Nivestim er notað til að meðhöndla börn sem fá krabbameinslyfjameðferð eða sem þjást af alvarlegri fækkun hvíttra blóðfruma (daufkyrningafæð). Skammtar fyrir börn sem fá krabbameinslyfjameðferð

eru sömu og fyrir fullorðna.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

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

Ef gleymist að nota Nivestim

Hafðu samband við lækningu eins fljótt og hægt er ef þú gleymdir inndælingu eða hefur dælt inn of litlu magni. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.

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

4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

Láttu lækningu umsvifalaust vita ef þú færð eftirfarandi meðan á meðferð stendur:

- ef þú finnur fyrir ofnæmisviðbrögðum, þ.m.t. máttleysi, lækun á blóðþrýstingi, öndunarerfiðleikum, bólgu í andliti (bráðaofnæmi), húðútbrotum, útbrotum með kláða (ofsakláði), bólgu í andliti, vörum, munn, tungu eða hálsi (ofsabjúgur) og mæði.
- ef þú færð hósta, hita og öndunarerfiðleika (mæði) þar sem þetta geta verið einkenni um brátt andnaðarheilkenni (ARDS).
- ef þú færð nýrmaskaða (nýrnahnoðrabólga). Nýrmaskaði hefur komið fram hjá sjúklingum sem fengu filgrastim. Hafðu samband við lækningu umsvifalaust ef þú finnur fyrir þrota í andliti eða ökklum, blóð sést í þvagi eða það er brúnleitt eða þú tekur eftir að þú pissar sjaldnar.
- ef þú finnur fyrir einni eða fleiri eftirtalinnu aukaverkana:
 - o bólga eða þroti sem geta tengst fátíðari þvaglátum, öndunarörðugleikar, þaninn kviður og mettunartilfinning og almenn þreytutilfinning. Þessi einkenni koma yfirleitt hratt fram. Þetta gætu verið einkenni ástands sem nefnist háráðalekaheilkenni sem veldur því að blóð lekur úr litlum æðum út í líkamann og krefst tafarlausrar lækningar.
- ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirtöldum einkennum:
 - o hiti eða kuldaþrollur, mikil kuldatilfinning, hraður hjartsláttur, ringlun eða misáttun, mæði, mikill verkur eða óþægindi og þvöl eða sveitt húð. Þetta gætu verið einkenni ástands sem nefnist blóðeitrun (einnig nefnt sýklasótt), sem er alvarleg sýking með bólgusvörun um allan líkamann sem getur verið lífshættulegt og krefst tafarlausrar lækningar.
- ef þú færð verk vinstra megin í efri hluta kviðar, verk undir vinstri brjóstakassa eða verk efst í öxlinni, þar sem það getur bent til vandamáls í milta (stækkun á milta eða sprungið milta).
- ef þú ert í meðferð vegna alvarlegrar, langvarandi dauðkyrningafæðar og þú ert með blóð í þvagi. Lækningin gæti tekið reglulegar þvagprufur ef þú finnur fyrir þessari aukaverkun eða ef prótein finnst í þvagini.

Algeng aukaverkun af notkun filgrastims er sársauki í vöðvum eða beinum sem hægt er að ráða við með því að taka hefðbundin verkjastillandi lyf. Hjá sjúklingum sem gangast undir stofnfrumuígræðslu eða beinmergsígræðslu getur hýsilsótt (Graft versus Host Disease) komið fram - þetta eru viðbrögð sem frumurnar frá gjafanum sýna gegn frumum sjúklingsins sem fékk ígræðsluna; meðal einkenna eru útbrot í lófum eða iljum en einnig sár og eymsli í munn, meltingarfærum, lifur, húð eða augum, lungum, leggöngum og liðamótum.

Hjá venjulegum stofnfrumugjöfum getur komið fram aukning hvítra blóðkorna og fækkun blóðflagna. Þetta dregur úr getu blóðsins til að storkna (blóðflagnafæð). Lækningin mun fylgjast með þessu.

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

- fækkun blóðflagna sem dregur úr getu blóðsins til að storkna
- lítill fjöldi rauðra blóðkorna (blóðleysi)
- höfuðverkur
- niðurgangur
- uppköst
- ógleði
- óvenjulegt hárlós eða hárfynning
- þreyta
- eymsli og bólga í slímhúð meltingarvegar sem liggur frá munni til endaþarms
- hiti

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

- bólga í lungum (berkjubólga)
- sýking í efri öndunarvegi
- þvagfærasýking
- minnkuð matarlyst
- svefnerfiðleikar (svefnleysi)
- sundl
- minnkað tilfinninganæmi, einkum í húð (tilfinningarvannæmi)
- fiðringur eða doði í höndum eða fótum (náladofi)
- lágur blóðþrýstingur (lágþrýstingur)
- hár blóðþrýstingur (háþrýstingur)
- hósti
- blóðhósti
- verkir í munni og hálsi (verkir í munnkoki)
- blóðnasir
- hægðatregða
- verkur í munni
- stækkuð lifur
- húðútbrot
- hörundsroði
- vöðvakrampar
- verkir við þvaglát
- brjóstverkur
- verkir
- almennt máttleysi
- almennur lasleiki
- bólga í höndum og fótum (bjúgur í útlimum)
- aukning ákveðinna ensíma í blóði
- breytingar á efnasamsetningu blóðs
- viðbrögð við blóðgjöf

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum):

- fjölgun hvítra blóðkorna
- ofnæmisviðbrögð (ofnæmi)
- höfnun ígrædds beinmergs (hýsilssótt)
- mikil þvagsýra í blóði sem getur valdið þvagsýrugigt (hækkuð þvagsýra í blóði)
- lifrarskemmdir af völdum sjúkdóms sem veldur stíflun í háráðum lifrarinnar (bláæðateppusjúkdómur)
- lungun virka ekki sem skyldi og valda mæði (öndunarbílun)
- bólga og/eða vökvi í lungum (lungnabjúgur)
- bólga í lungum (milliveflungnasjúkdómur)
- óeðlilegar röntgenmyndir af lungum (iferð í lungum)
- blæðing frá lunga
- skortur á upptöku súrefnis í lunga (súrefnisskortur)
- upphleypt húðútbrot (dröfnuörðuútbrot)

- sjúkdómur sem veldur þynningu beina, sem veikir beinin og gerir þau stökkari og líklegri til að brotna (beinþynning)
- viðbrögð á stungustað

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum):

- miklir verkir í beinum, brjóstkassa, maga eða liðamótum (sigðkornakreppa)
- skyndileg lífshættuleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmi)
- verkir og þroti í liðum, sem líkjast þagsýrugigt (kristallagigt)
- breytingar á vökvajafnvægi líkamans, sem geta komið fram sem bjúgur
- bólga í æðum í húð
- vínrauðir, þrútnir og aumir blettir á útlimum og stundum á andliti og hálsi, ásamt hita (Sweets heilkenni)
- versnandi iktsýki
- óeðlilegar breytingar á þvagi
- minnkuð beinþéttni
- ósæðarbólga (bólga í stóru æðinni sem flytur blóð frá hjartanu um líkamann), sjá kafla 2

Tilkynning aukaverkana

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

5. Hvernig geyma á Nivestim

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

Geymið og flytjið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa. Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Sprautuna má taka úr kæli og geyma við stofuhita einu sinni í 15 daga að hámarki (en ekki yfir 25°C).

Notið ekki lyfið ef það er skýjað eða ef það inniheldur agnir.

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

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Nivestim inniheldur

- Virka innihaldsefnið er filgrastim. Hver ml inniheldur 60 milljón einingar [ME] (600 míkróg) eða 96 milljón einingar [ME] (960 míkróg) af filgrastimi.
- Nivestim 12 ME/0,2 ml stungulyf/innrennislislyf, lausn: hver áfyllt sprauta inniheldur 12 milljón einingar [ME], 120 míkróg af filgrastimi í 0,2 ml (samsvarandi 0,6 mg/ml).
- Nivestim 30 ME/0,5 ml stungulyf/innrennislislyf, lausn: hver áfyllt sprauta inniheldur 30 milljón einingar [ME], 300 míkróg af filgrastimi í 0,5 ml (samsvarandi 0,6 mg/ml).
- Nivestim 48 ME/0,2 ml stungulyf/innrennislislyf, lausn: hver áfyllt sprauta inniheldur 48 milljón einingar [ME], 480 míkróg af filgrastimi í 0,5 ml (samsvarandi 0,96 mg/ml).
- Önnur innihaldsefni eru ísedik, natríumhýdroxíð, sorbitól (E420), pólýsorbat 80, vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Nivestim og pakkningastærðir

Nivestim er tært og litlaust stungulyf/innrennslislyf, lausn í áfylltri sprautu með nál (ryðfrítt stál) ásamt nálarhlíf. Nálarhlífinn inniheldur epoxýpren, afleiðu af náttúrulegu latex gúmmíi sem getur komist í snertingu við nálina.

Fáanlegt með 1, 5, 8 eða 10 sprautum í pakkningu. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

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

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

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

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

Leiðbeiningar fyrir sjúkling um hvernig á að sprauta sig

Í þessum kafla eru leiðbeiningar um hvernig á að sprauta sig með Nivestim. Það er mikilvægt að þið reynið ekki að sprauta ykkur sjálf nema hafa fengið til þess þjálfun hjá læknum eða hjúkrunarfræðingi. Það er einnig mikilvægt að þið fargið sprautunni í þar tilgert ílát (nálabox). Leitaðu upplýsinga hjá læknum eða hjá hjúkrunarfræðingi ef þú ert ekki viss um hvernig þú átt að sprauta þig eða ef þú hefur einhverjar spurningar.

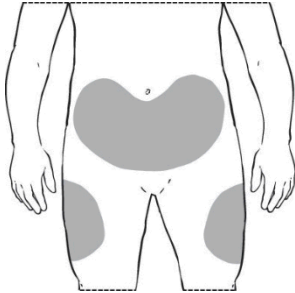
Hvernig nota ég Nivestim?

Nivestim er venjulega gefið sem sprauta einu sinni á dag, venjulega í vef rétt undir húðinni. Það kallast inndæling undir húð.

Með því að læra að sprauta þig sjálf(ur) þarftu ekki að bíða heima efir símtali frá hjúkrunarfræðingi og þarft ekki að fara á sjúkrahús eða heilsugæslustöð daglega til að fá sprautuna.

Þú þarft að sprauta þig um það bil á sama tíma á hverjum degi. Hentugustu stungustaðirnir eru:

- framan á lærum.
- í kvið, nema svæðið í kringum naflann.



Það er gott að skipta um stungustað daglega til að koma í veg fyrir eymsli á stungustað.

Nauðsynlegur búnaður fyrir lyfjagjöf

Til að gefa lyfið með inndælingu undir húð þarftu eftirfarandi:

- nýja áfyllta sprautu með Nivestim
- nálabox, til að farga notuðum sprautum á öruggan hátt
- sprittþurrkur (ef ráðlagt af læknum eða hjúkrunarfræðingi)

Hvernig sprauta ég Nivestim undir húð?

1. Reyndu að sprauta þig um það bil á sama tíma dags á hverjum degi.
2. Taktu Nivestim sprautuna úr kælinum og leyfðu henni að ná stofuhita (um það bil 25°C). Þetta tekur 15-30 mínútur. Skoðuðu dagsetninguna til að vera viss um að lyfið sé ekki komið fram yfir fyrningardagsetningu. Þú skalt tryggja að nálaboxið sé við hendina.
3. Finndu þægilegan vel upplýstan stað til að sprauta þig og athuga skammtinn sem þér hefur verið ávísað.
4. Þvoðu hendurnar vel og vandlega með vatni og sápu.
5. Fjarlægðu sprautuna úr þynnupakkningunni og athugaðu hvort lausnin sé tær, litlaus og laus við agnir. Ekki nota Nivestim sprautuna ef lausnin inniheldur fljótandi agnir eða ef eitthvað af vökvanum hefur lekið út úr sprautunni.
6. Haltu sprautunni þannig að nálin vísi upp. Fjarlægðu nálarhettuna. Sprautan er nú tilbúin til notkunar. Þú getur komið auga á loftbólum í sprautunni. Þú þarft ekki að fjarlægja hana. Að gefa lyfið með loftbólunni er hættulaust.
7. Þú skalt ákveða hvar á að sprauta Nivestim – finndu stað framan á kvið eða framan á lærum. Veldu nýjan stað í hvert sinn er þú sprautar þig. Notaðu ekki stað sem er aumur, með roða, marinn eða með öri. Sótthreinsaðu húðina með sprittþurrku ef lækni eða hjúkrunarfræðingur hefur ráðlagt þér að gera það.
8. Klemmdu stórt húðsvæði á milli þumalfingurs og vísifingurs, án þess að koma við svæðið sem hefur verið hreinsað.
9. Stingdu nálinni inn með hinni hendinni undir um það bil 45° horni.



10. Dragðu stimpilinn aðeins til baka til að kanna hvort það komi blóð upp í sprautuna. Ef þú sérð blóð koma upp í sprautuna, fjarlægðu nálina og stingdu henni aftur inn á öðrum stað. Þrýstu stimplinum hægt inn þar til allt innihald sprautunnar er búið.
 11. Fjarlægðu nálina úr húðinni eftir inndælingu lausnarinnar.
 12. Gakktu úr skugga um að öryggishlífin hylji nálina, í samræmi við leiðbeiningar fyrir handvirkar og sjálfvirkar öryggishlífar hér að neðan.
 13. Settu sprautuna í nálaboxið. Ekki reyna að setja hlífðarhettuna aftur á.
- Geymið notaðar sprautur þar sem börn hvorki ná til né sjá.
 - Fargið **ALDREI** notuðum nálum í heimilissorp.

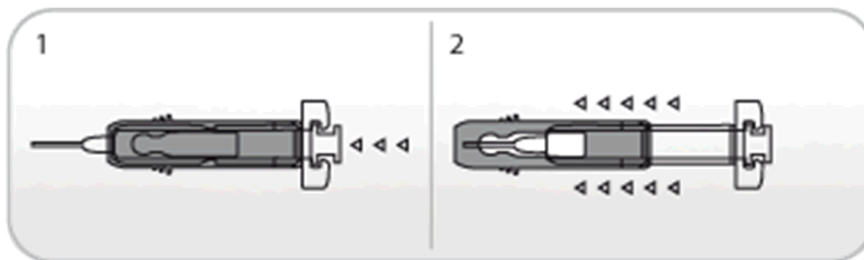
Munið

Flestir geta lært að sprauta sig sjálfir undir húð. En ef þú átt í miklum erfiðleikum þá skalt þú ekki hika við að fá hjálp og ráðleggingar hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum.

Notkun handvirkar sérstakrar öryggishlífar fyrir nál á Nivestim 12 ME/0,2 ml áfylltum sprautum

Áfyllta sprautan hefur áfastan sérstakan öryggisbúnað fyrir nálina til að koma í veg fyrir nálarstungur fyrir slysi. Haltu höndunum fyrir aftan nálina þegar áfyllta sprautan er meðhöndluð.

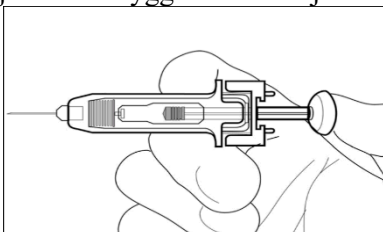
1. Sprautaðu þig með því að fara eftir leiðbeiningunum hér fyrir ofan.
2. Þegar þú hefur lokið við inndælinguna, renndu nálarhlífinni fram þar til hún hylur nálina að fullu (öryggið „smellur“ á sinn stað).



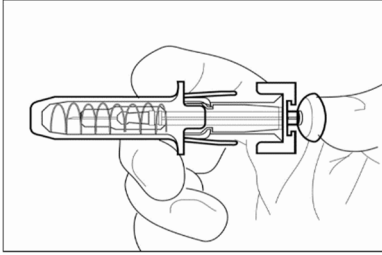
Notkun sjálfvirkar öryggishlífar fyrir nál á Nivestim 30 ME/0,5 ml og Nivestim 48 ME/0,5 ml áfylltum sprautum

Áfyllta sprautan hefur áfastan sérstakan öryggisbúnað fyrir nálina til að koma í veg fyrir nálarstungur fyrir slysi. Haltu höndunum fyrir aftan nálina þegar áfyllta sprautan er meðhöndluð.

1. Sprautaðu þig með því að fara eftir leiðbeiningunum hér fyrir ofan.
2. Gríptu um fingurgripið og þrýstu stimplinum inn þar til allt innihald sprautunnar er búið. Sjálfvirka öryggishlífin virkjast **EKKI** nema **ALLUR** skammturinn hafi verið gefinn.



3. Fjarlægðu nálina úr húðinni, slepptu síðan stimplinum og leyfðu sprautunni að renna til baka þar til nálaröryggið hylur nálina að fullu og smellur á sinn stað.



EFTIRFARANDI UPPLÝSINGAR ERU EINUNGIS ÆTLAÐAR HEILBRIGÐISSTARFSMÖNNUM:

Nivestim inniheldur engin rotvarnarefni. Í ljósi hugsanlegrar mengunar af völdum örvera er Nivestim sprautur einungis til nota í eitt skipti.

Ef lyfið kemst í frost í allt að 24 klst. fyrir slysi mun það ekki hafa áhrif á stöðugleika Nivestim. Áfyllta sprautu sem hefur frosið má þíða og geyma síðan í kæli þar til hún verður notuð. Nivestim má EKKI nota ef tíminn í frosti er lengri en 24 klst. eða sprautan hefur frosið oftar en einu sinni.

Ekki má þynna Nivestim með natríumklóríðlausn. Þessu lyfi má ekki blanda við önnur lyf en þau sem koma fram hér fyrir neðan. Blandað filgrastim getur aðsogast á gler eða plast nema það sé þynnt samkvæmt eftirfarandi.

Ef þörf krefur má blanda Nivestim með 5% glúkósalausn. Blöndun að lokastyrk undir 0,2 milljón einingar (2 míkrog) í hverjum millilítra er ekki ráðlögð undir neinum kringumstæðum.

Lausnina skal skoða vel fyrir notkun. Aðeins má nota tæra lausn án agna.

Hjá sjúklingum sem fá filgrastim sem þynnt hefur verið niður fyrir 1,5 milljón einingar (15 míkrog)/ml skal bæta við manna sermis albúminí þannig að lokastyrkleikinn verði 2 mg/ml.

Dæmi: Þegar lokarúmmál til inndælingar er 20 ml skal, ef heildarskammtur af filgrastimi er minni en 30 milljón einingar (300 míkrog), bæta út í 0,2 ml af 200 mg/ml (20%) human albumin lausn.

Þegar filgrastim hefur verið þynnt með 5% glúkósalausn má nota það með gleri og ýmsum plastefnum, svo sem PVC, pólýólefini (samfjölliða úr pólýprópýleni og pólýethýleni) og pólýprópýleni.

Eftir blöndun: Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika þynntrar lausnar í 24 klst. við 2-8°C. Með hliðsjón af hugsanlegri örverumengun á að nota lyfið strax. Ef lyfið er ekki notað strax eru geymslutími og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notandans og ætti almennt ekki að vera lengri en 24 klst. við 2-8°C, nema þynning hafi farið fram við smitgát, við gildaðar aðstæður sem eftirlit er haft með.