

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

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

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Hjelpestoff med kjent effekt

1 ml oppløsning inneholder 50 mg sorbitol (E 420) (se pkt. 4.4).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

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

Klar, fargeløs oppløsning.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

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

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

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

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

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

## 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

### Standard cytotoksisk kjemoterapi

#### *Dosering*

Anbefalt dose med filgrastim er 0,5 MIE (5 mikrog)/kg/dag. Første dose med filgrastim skal gis minst 24 timer etter cytotoksisk kjemoterapi. I randomiserte kliniske studier ble det benyttet en subkutan dose på  $230 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dag}$  (4,0 til 8,4 mikrog/kg/dag).

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

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

#### *Administrasjonsmåte*

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

### Hos pasienter som får myeloablativ behandling etterfulgt av benmargstransplantasjon

#### *Dosering*

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

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

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

ANC = absolutt nøytrofiltall

#### *Administrasjonsmåte*

Filgrastim kan gis som en 30 minutters eller 24-timers intravenøs infusjon eller som kontinuerlig 24-timers subkutan infusjon. Filgrastim bør fortynnes i 20 ml 5 % glukoseoppløsning (se pkt. 6.6).

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

#### *Dosering*

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

Anbefalt dose filgrastim for PBPC-mobilisering etter myelosuppressiv kjemoterapi er 0,5 MIE (5 mikrog)/kg/dag fra første dag etter avsluttet kjemoterapi til det forventede nøytrofile nadir er passert og nøytrofiltallet har nådd normalområdet. Leukaferese bør utføres i perioden når ANC stiger fra <0,5 × 10<sup>9</sup>/l til >5,0 × 10<sup>9</sup>/l. For pasienter som ikke har fått omfattende kjemoterapi, er én leukaferese ofte tilstrekkelig. Under andre forhold anbefales flere leukafereser.

#### *Administrasjonsmåte*

Filgrastim for PBPC-mobilisering når den brukes alene:

Filgrastim kan gis som en 24 timers kontinuerlig subkutan infusjon eller subkutan injeksjon. For infusjoner fortynnes filgrastim i 20 ml 5 % glukoseoppløsning (se pkt. 6.6).

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

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

#### *Dosering*

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

#### *Administrasjonsmåte*

Filgrastim skal gis ved subkutan injeksjon.

## Hos pasienter med alvorlig kronisk nøyтроpeni (SCN)

### *Dosering*

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

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

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

### *Administrasjonsmåte*

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

## Hos pasienter med hiv-infeksjon

### *Dosering*

For reversering av nøyтроpeni:

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

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

Opprettholdelse av normale verdier av nøyтроfile granulocytter:

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

### *Administrasjonsmåte*

Reversering av nøyтроpeni eller opprettholdelse av normale nøyтроfiltall: Filgrastim gis ved subkutan injeksjon.

## Eldre

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

## Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

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

## Pediatrik bruk ved alvorlig kronisk nøytropeni (SCN) og kreft

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

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

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

### **4.3 Kontraindikasjoner**

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

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

#### Advarsler og forsiktighetsregler på tvers av indikasjoner

##### *Overfølsomhet*

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

##### *Pulmonale bivirkninger*

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

##### *Glomerulonefritt*

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

pegfilgrastim. Overvåkning ved hjelp av urinprøver er anbefalt.

### *Kapillærlekkasjesyndrom*

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

### *Splenomegali og miltruptur*

Generelt asymptomatiske tilfeller av splenomegali og tilfeller av miltruptur har vært rapportert hos pasienter og friske donorer etter administrering av filgrastim. Enkelte tilfeller av miltruptur har vært fatale. Miltstørrelsen bør derfor monitoreres nøye (for eksempel ved klinisk undersøkelse, ultralyd). Det bør derfor vurderes om donorer og/eller pasienter som rapporterer om smerter til venstre i øvre del av abdomen og smerter rundt skulderbladet har en miltrupturdiagnose. Dosereduksjon av filgrastim er påvist å bremse eller stanse progresjonen av miltforstørrelsen hos pasienter med alvorlig kronisk nøytropeni, og hos 3 % av pasientene var splenektomi nødvendig.

### *Malign cellevekst*

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

### *Myelodysplastisk syndrom eller kronisk myelogen leukemi*

Sikkerhet og effekt av filgrastim-administrering hos pasienter med myelodysplastisk syndrom eller kronisk myelogen leukemi er ikke dokumentert. Filgrastim er derfor ikke indisert for bruk ved slike tilstander. Spesiell forsiktighet bør utvises for å skille diagnosen blastcelle-transformasjon ved kronisk myelogen leukemi fra akutt myelogen leukemi.

### *Akutt myelogen leukemi*

På grunn av begrensede data om sikkerhet og effekt hos pasienter med sekundær AML, bør filgrastim administreres med forsiktighet. Sikkerhet og effekt av filgrastim-administrasjon hos *de novo* AML pasienter i alderen < 55 år med god cytogenetikk [t(8;21), t(15;17), og inv (16)] er ikke dokumentert.

### *Trombocytopeni*

Trombocytopeni har blitt rapportert hos pasienter som får filgrastim. Platetallet bør derfor overvåkes nøye spesielt i løpet av de første få ukene av filgrastimbehandlingen. Det bør utvises spesiell forsiktighet ved midlertidig seponering eller dosereduksjon av filgrastim hos pasienter med alvorlig kronisk nøytropeni som utvikler trombocytopeni (platetall <  $100 \times 10^9/l$ ).

### *Leukocytose*

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

## *Immunogenisitet*

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

## *Aortitt*

Aortitt har blitt rapportert etter administrering av G-CSF hos friske personer og kreftpasienter. Symptomene omfatter feber, magesmerter, sykdomsfølelse, ryggsmerte og økning i inflammatoriske markører (for eksempel CRP og antall hvite blodceller). I de fleste tilfellene ble aortitt diagnostisert med CT-skanning og ble vanligvis borte etter seponering av G-CSF (se pkt. 4.8).

## Advarsler og forsiktighetsregler assosiert med komorbiditeter

### *Spesielle forsiktighetsregler ved bærere av sigdcellegen og sigdcellesykdom*

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

## *Osteoporose*

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

## Spesielle forsiktighetsregler hos kreftpasienter

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

### *Risiko forbundet med økte doser kjemoterapi*

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

### *Effekt av kjemoterapi på erytrocytter og trombocytter*

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

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

### *Myelodysplastisk syndrom og akutt myeloid leukemi hos bryst- og lungekreftpasienter*

I observasjonsstudier etter markedsføring har myelodysplastisk syndrom (MDS) og akutt myeloid leukemi (AML) blitt assosiert med bruk av pegfilgrastim, et alternativ til G-CSF-legemidler, i kombinasjon med kjemoterapi og/eller radioterapi i bryst- og lungekreftpasienter. En lignende assosiasjon mellom filgrastim og MDS/AML har ikke blitt observert. Bryst- og lungekreftpasienter skal likevel overvåkes for tegn og symptomer på MDS/AML.



## *Andre spesielle forsiktighetsregler*

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

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

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

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

## Spesielle forsiktighetsregler hos pasienter som gjennomgår PBPC-mobilisering

### *Mobilisering*

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

### *Tidligere eksponering for cytotoksiske midler*

Pasienter som tidligere har gjennomgått svært omfattende myelosuppressiv behandling, vil kanskje ikke vise tilstrekkelig mobilisering av PBPC til å oppnå anbefalt minimum resultat ( $\geq 2,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> celler/kg) eller samme grad av akselerasjon i økningen av blodplatetallet.

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

### *Vurdering av stamcelleresultat*

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

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

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

#### Spesielle forsiktighetsregler hos normale donorer som gjennomgår PBPC-mobilisering

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Spesielle forsiktighetsregler hos mottakere av allogene PBPCer mobilisert med filgrastim*

Tilgjengelige data indikerer at immunologisk interaksjon mellom allogen PBPC-transplantat og mottakeren kan ha sammenheng med en økt risiko for akutt og kronisk GvHD, sammenlignet med benmargstransplantasjon.

#### Spesielle forsiktighetsregler hos pasienter med SCN

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

#### *Blodcelletall*

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

#### *Transformasjon til leukemi eller myelodysplastisk syndrom*

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

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

#### *Andre spesielle forsiktighetsregler*

Årsaker til forbigående nøytropeni, som virusinfeksjoner, må utelukkes.

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

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

#### Spesielle forsiktighetsregler hos pasienter med hiv-infeksjon

##### *Blodcelletall*

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

##### *Risiko forbundet med økte doser av myelosuppressive legemidler*

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

##### *Infeksjoner og malignitet som forårsaker myelosuppresjon*

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

#### Alle pasienter

Nivestim inneholder sorbitol (E 420). Pasienter med medfødt fruktoseintoleranse skal ikke gis dette legemidlet uten at det er strengt nødvendig.

Babyer og barn (under 2 år) har kanskje ennå ikke fått diagnosen medfødt fruktoseintoleranse. Legemidler (som inneholder sorbitol/fruktose) gitt intravenøst, kan være livstruende og er kontraindisert for denne populasjonen med mindre det er et ekstremt stort medisinsk behov og ingen andre alternativer er tilgjengelige.

En detaljert sykdomshistorie med symptomer på medfødt fruktoseintoleranse skal registreres for hver enkelt pasient før legemidlet gis til pasienten.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 0,6 mg/ml eller 0,96 mg/ml dose, og er så godt som "natriumfritt".

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

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

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

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

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Graviditet

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

Filgrastim anbefales ikke under graviditet.

##### Amming

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

##### Fertilitet

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

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Nivestim kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Administrering av filgrastim kan føre til svimmelhet (se pkt. 4.8).

#### **4.8 Bivirkninger**

##### a. Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De mest alvorlige bivirkningene som kan oppstå under filgrastimbehandling, omfatter: anafylaktiske reaksjoner, alvorlige pulmonale bivirkninger (inkludert interstitiell pneumoni og ARDS), kapillærlekkasjesyndrom, alvorlig splenomegali/miltruatur, utvikling til myelodysplastisk syndrom eller leukemi hos SCN-pasienter, GvHD hos pasienter som mottar allogen benmargstransplantasjon

eller transplantasjon av stamceller høstet i perifert blod og sigdcellekrise hos pasienter med sigdcellesykdom.

Bivirkningene som blir rapportert hyppigst, omfatter pyreksi, muskel-/skjelettsmerter (som omfatter skjelettsmerter, ryggmerter, artralgi, myalgi, smerter i ekstremitetene, muskel-/skjelettsmerter, muskel-/skjelettsmerter i brystet, nakkesmerter), anemi, oppkast og kvalme. I kliniske studier av kreftpasienter var muskel-/skjelettsmerter milde eller moderate hos 10 % og alvorlige hos 3 % av pasientene.

b. Tabell med oversikt over bivirkninger

Dataene i tabellene under beskriver bivirkninger rapportert fra kliniske studier og spontane rapporter. Innen hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert i rekkefølge etter synkende alvorlighetsgrad.

MedDRA- organklassesystem	Bivirkninger			
	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000)
<b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b>		Sepsis Bronkitt Øvre luftveisinfeksjon Urinveisinfeksjon		
<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>	Trombocytopeni Anemi <sup>c</sup>	Splenomegali <sup>a</sup> Redusert hemoglobin <sup>c</sup>	Leukocytose <sup>a</sup>	Miltruptur <sup>a</sup> Sigdcelleanemi med krise
<b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>			Overfølsomhet Overfølsomhet mot legemidler <sup>a</sup> Transplantat-mot-vert-sykdom (GvHD) <sup>b</sup>	Anafylaktisk reaksjon
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>		Nedsatt appetitt <sup>c</sup> Økning i laktatdehydrogenase i blod	Hyperurikemi Økt urinsyre i blodet	Redusert blodsukker Pseudogikt <sup>a</sup> (kondrokalsinosepyrofosfat) Forstyrrelser i væskevolum
<b>Psykiatriske lidelser</b>		Insomni		
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	Hodepine <sup>a</sup>	Svimmelhet Hypoastesi Parestesier		
<b>Karsykdommer</b>		Hypertensjon Hypotensjon	Veno-okklusiv sykdom <sup>d</sup>	Kapillærlekkasje-syndrom <sup>a</sup> Aortitt
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>		Hemoptyse Dyspné Hoste <sup>a</sup> Orofaryngeal smerte <sup>a,c</sup> Epistaksis	Akutt lungesvikt-syndrom <sup>a</sup> Lungesvikt <sup>a</sup> Lungeødem <sup>a</sup> Lungeblødning Interstitell lungesykdom <sup>a</sup> Lungeinfiltrasjon <sup>a</sup> Hypoksi	
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	Diaré <sup>a,c</sup> Oppkast <sup>a,c</sup> Kvalme <sup>a</sup>	Smerter i munnen Forstoppelse <sup>c</sup>		

MedDRA- organklassesystem	Bivirkninger			
	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000)
Sykdommer i lever og galleveier		Hepatomegali Økt alkalisk fosfatase i blodet	Økt aspartat-aminotransferase Økt gamma-glutamyltransferase	
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi <sup>a</sup>	Utslett <sup>a</sup> Erytem	Makulopapuløst utslett	Kutan vaskulitt <sup>a</sup> Sweets syndrom (akutt febril nøytrofil dermatose)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Smerter i muskel-skjelettsystemet <sup>c</sup>	Muskelspasmer	Osteoporose	Redusert bentetthet Forverring av revmatoid artritt
Sykdommer i nyre og urinveier		Dysuri Hematuri	Proteinuri	Glomerulonefritt Unormal urin
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue <sup>a</sup> Betennelse i slimhinner <sup>a</sup> Pyreksi	Brystsmerter <sup>a</sup> Smerter <sup>a</sup> Asteni <sup>a</sup> Sykdomsfølelse <sup>c</sup> Perifert ødem <sup>c</sup>	Reaksjon på injeksjonsstedet	
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Reaksjon på transfusjon <sup>c</sup>		

<sup>a</sup> Se pkt. c (Beskrivelse av utvalgte bivirkninger).

<sup>b</sup> GvHD og dødsfall har blitt rapportert hos pasienter etter allogen benmargstransplantasjon (se pkt. c).

<sup>c</sup> Omfatter skjelettsmerter, ryggmerter, artralgi, myalgi, smerter i ekstremitetene, muskel-/skjelettsmerter, muskel-/skjelettsmerter i brystet, nakkesmerter.

<sup>d</sup> Etter markedsføring ble det observert tilfeller hos pasienter som gjennomgikk benmargstransplantasjon eller PBPC-mobilisering.

<sup>e</sup> Bivirkninger med høyere forekomst hos filgrastim-pasienter sammenlignet med placebo og forbundet med følgesykdom av den underliggende maligniteten eller cytotoksiske kjemoterapien.

### c. Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### *Overfølsomhet*

Overfølsomhetsreaksjoner inkludert anafylakse, utslett, urtikaria, angioødem, dyspné og hypotensjon, som har oppstått både ved oppstart av eller ved påfølgende behandling, er rapportert i kliniske studier og etter markedsføring. Generelt var slike rapporter mer vanlig etter i.v.-administrasjon. I noen tilfeller har symptomene kommet tilbake ved gjentatt administrering, noe som tyder på en årsakssammenheng. Filgrastim bør avsluttes permanent hos pasienter som får en alvorlig allergisk reaksjon.

#### *Pulmonale bivirkninger*

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

#### *Splenomegali og miltruatur*

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

### *Kapillærlekkasjesyndrom*

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

### *Kutan vaskulitt*

Kutan vaskulitt er rapportert hos pasienter behandlet med filgrastim. Mekanismen for vaskulitt hos pasienter som får filgrastim, er ikke kjent. Ved langtidsbruk er kutan vaskulitt rapportert hos 2 % av SCN-pasienter.

### *Leukocytose*

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

### *Sweets syndrom*

Tilfeller av Sweets syndrom (akutt febril nøytrofil dermatose) er rapportert hos pasienter behandlet med filgrastim.

### *Pseudogikt (kondrokalsinosepyrofosfat)*

Pseudogikt (kondrokalsinosepyrofosfat) er rapportert hos kreftpasienter behandlet med filgrastim.

### *GvHD*

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

## d. Pediatrik populasjon

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

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

## e. Andre spesielle populasjoner

### *Geriatrisk bruk*

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

### *Pediatriske pasienter med alvorlig kronisk nøytropeni (SCN)*

Det har vært rapportert tilfeller av redusert bentetthet og osteoporose hos pediatriske pasienter med alvorlig kronisk nøytropeni under kronisk behandling med filgrastim.

## Melding av mistenkte bivirkninger

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

### **4.9 Overdosering**

Effektene av en overdosering med filgrastim er ikke fastslått.

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

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Cytokiner, ATC-kode: L03AA02.

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

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

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

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

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

En retrospektiv europeisk studie som evaluerte bruk av G-CSF etter allogen benmargstransplantasjon hos pasienter med akutt leukemi, tydet på en økning i risiko for GvHD, behandlingsrelatert mortalitet



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

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

<sup>a</sup> Analysen omfatter studier av benmargstransplantasjon i denne perioden; enkelte studier benyttet GM-CSF (granulocyt-makrofag-kolonistimulerende faktor).

<sup>b</sup> Analysen omfattet pasienter som fikk benmargstransplantasjon i denne perioden.

#### Bruk av filgrastim for mobilisering av PBPCer hos normale donorer før allogen PBPC-transplantasjon

Til normale donorer administreres en dose på 10 mikrog/kg/dag, gitt subkutant i 4–5 påfølgende dager for å gi en innhøsting av  $\geq 4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-celler/kg mottakers kroppsvekt hos flertallet av donorene etter to leukafereser.

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

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

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

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

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

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

administrasjon. Etter subkutan administrasjon av anbefalt dose, ble serumkonsentrasjonene vedlikeholdt på over 10 ng/ml i 8 til 16 timer. Distribusjonsvolumet i blodet er ca. 150 ml/kg.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

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

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

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

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

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

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

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

Iseddik  
Natriumhydroksid  
Sorbitol (E420)  
Polysorbat 80  
Vann til injeksjonsvæsker

### **6.2 Uforlikeligheter**

Nivestim skal ikke fortynnes med natriumkloridoppløsninger.

Fortynnet filgrastim kan absorberes til glass og plastmaterialer med mindre det fortynnes i 5 % glukoseoppløsning (se pkt. 6.6)

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

### **6.3 Holdbarhet**

#### Ferdigfylt sprøyte

30 måneder.

## Etter fortynning

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

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

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

Skal ikke fryses.

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

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

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

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

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

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

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

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

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

Hver ferdigfylte sprøyte har en nål med nålebeskytter som inneholder epoksyren, et derivat av naturgummilateks, som kan komme i kontakt med nålen.

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ved behov kan Nivestim fortynnes i 5 % glukoseoppløsning.

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

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

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

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

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

Når filgrastim er fortynnet med 5 % glukoseoppløsning, er den kompatibel med glass og en rekke plasttyper, inkludert PVC, polyolefin (en kopolymer av polypropylen og polyetylen) og polypropylen.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 08. juni 2010

Dato for siste fornyelse: 27. mai 2015

## **10. OPPDATERINGSDATO**

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

## **VEDLEGG II**

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

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

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

**B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

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

**C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (the European Medicines Agency).

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**



**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

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

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

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

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Iseddik, natriumhydroksid, polysorbat 80, sorbitol (E420) og vann til injeksjonsvæsker.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

1 ferdigfylt sprøyte med 0,2 ml.

5 ferdigfylte sprøyter med 0,2 ml.

8 ferdigfylte sprøyter med 0,2 ml.

10 ferdigfylte sprøyter med 0,2 ml.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

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

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

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

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

**8. UTLØPSDATO**

EXP  
Etter fortykning skal produktet brukes innen 24 timer.

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

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

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

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

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

Nivestim 12 MIE/0,2 ml

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC  
SN  
NN

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

**MERKING AV SPRØYTE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

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

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

0,2 ml

**6. ANNET**

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

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

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

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

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Iseddik, natriumhydroksid, polysorbat 80, sorbitol (E420) og vann til injeksjonsvæsker.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

1 ferdigfylt sprøyte med 0,5 ml.

5 ferdigfylte sprøyter med 0,5 ml.

8 ferdigfylte sprøyter med 0,5 ml.

10 ferdigfylte sprøyter med 0,5 ml.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

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

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

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

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

**8. UTLØPSDATO**

EXP  
Etter fortykning skal produktet brukes innen 24 timer.

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

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

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

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

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

Nivestim 30 MIE/0,5 ml

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC  
SN  
NN

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

**MERKING AV SPRØYTE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

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

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

0,5 ml

**6. ANNET**

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

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

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

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

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Iseddik, natriumhydroksid, polysorbat 80, sorbitol (E420) og vann til injeksjonsvæsker.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

1 ferdigfylt sprøyte med 0,5 ml.

5 ferdigfylte sprøyter med 0,5 ml.

8 ferdigfylte sprøyter med 0,5 ml.

10 ferdigfylte sprøyter med 0,5 ml.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

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

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

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

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

**8. UTLØPSDATO**

EXP  
Etter fortykning skal produktet brukes innen 24 timer.

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

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

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

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

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

Nivestim 48 MIE/0,5 ml

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC  
SN  
NN



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

**MERKING AV SPRØYTE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

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

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

0,5 ml

**6. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

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

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

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

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

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

### **1. Hva Nivestim er, og hva det brukes mot**

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

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

Nivestim kan brukes:

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

### **2. Hva du må vite før du bruker Nivestim**

**Bruk ikke Nivestim**

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

## **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Nivestim.

Gi legen din beskjed før behandlingen starter **dersom du har:**

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

Informér legen din umiddelbart under behandling med Nivestim dersom du:

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

Betennelse i hovedpulsåren (den store blodåren som transporterer blod fra hjerte til kroppen) er en sjelden bivirkning hos kreftpasienter og friske donorer. Symptomene kan omfatte feber, magesmerte, sykdomsfølelse, ryggsmerte og økning i betennelsesmarkører. Informér legen din hvis du opplever disse symptomene.

## **Tap av respons på filgrastim**

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

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

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

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

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

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

## **Andre legemidler og Nivestim**

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

## **Graviditet og amming**

Nivestim er ikke testet på gravide eller ammende kvinner.

Nivestim er ikke anbefalt under graviditet.

Det er viktig å fortelle legen din hvis du:

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

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

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

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Nivestim kan ha en liten påvirkning på evnen din til å kjøre bil og bruke maskiner. Dette legemidlet kan forårsake svimmelhet. Det anbefales at du venter og ser hvordan du føler deg etter at du har tatt Nivestim før du kjører eller bruker maskiner.

### **Nivestim inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 0,6 mg/ml eller 0,96 mg/ml dose, og er så godt som ”natriumfritt”.

### **Nivestim inneholder sorbitol**

Dette legemidlet inneholder 50 mg sorbitol i hver ml.

Sorbitol er en kilde til fruktose. Hvis du (eller barnet ditt) har medfødt fruktoseintoleranse, en sjelden, arvelig sykdom, skal du (eller barnet ditt) ikke bruke dette legemidlet. Pasienter med medfødt fruktoseintoleranse kan ikke bryte ned fruktose og dette kan føre til alvorlige bivirkninger.

Før dette legemidlet gis til deg (eller barnet ditt) må du informere legen din, dersom du (eller barnet ditt) har medfødt fruktoseintoleranse eller hvis barnet ditt ikke lenger kan innta søt mat eller drikke fordi de føler seg dårlige, kaster opp eller opplever ubehag slik som oppblåst mage, magekramper og diaré.

## **3. Hvordan du bruker Nivestim**

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

### **Hvordan gis Nivestim og hvor mye skal jeg ta?**

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

Pasienter som får benmargstransplantasjon etter kjemoterapi:

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

Du, eller personer som pleier deg, kan få opplæring i hvordan man gir subkutane injeksjoner slik at du kan fortsette med behandlingen hjemme. Du må imidlertid ikke forsøke dette med mindre du først har blitt riktig opplært av helsepersonellet som behandler deg.

### **Hvor lenge må jeg ta Nivestim?**

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

lenge du må ta Nivestim.

### **Bruk hos barn**

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

### **Dersom du tar for mye Nivestim**

Ikke øk dosen du har fått av legen din. Hvis du tror du har injisert for mye, må du kontakte lege så fort som mulig.

### **Dersom du har glemt å ta Nivestim**

Hvis du har glemt å ta en injeksjon eller du har injisert for lite, må du kontakte legen din så raskt som mulig. Du skal ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

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

## **4. Mulige bivirkninger.**

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

**Ta umiddelbart kontakt med legen** under behandlingen:

- dersom du får en allergisk reaksjon, inkludert svakhet, blodtrykksfall, pustevansker, hevelse i ansiktet (anafylaksi), hudutslett, kløende utslett (urtikaria), opphovning av ansiktet, leppene, munnen, tungen eller halsen (angioødem) og kortpustethet (dyspné).
- dersom du får hoste, feber og pustevansker (dyspné), fordi dette kan være et tegn på Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS).
- dersom du får nyreskade (glomerulonefritt). Det har blitt observert nyreskade hos pasienter som har fått filgrastim. Kontakt lege umiddelbart hvis du opplever hevelse i ansiktet eller ankene, blod i urinen eller brun urin eller du merker at du har mindre urinmengde enn vanlig.
- dersom du har noen av eller en kombinasjon av følgende bivirkninger:
  - hevelse eller hovenhet, noe som kan være forbundet med mindre hyppig vannlating, pustevansker, hevelse i mageregionen og metthetsfølelse samt en generell tretthetsfølelse. Disse symptomene utvikler seg generelt raskt. Dette kan være symptomer på en tilstand som kalles «kapillærlekkasjesyndrom», som fører til at blod lekker fra de mindre blodkarene inn i kroppen din og krever øyeblikkelig medisinsk behandling.
- dersom du har en kombinasjon av noen av de følgende symptomene:
  - Feber eller skjelvinger eller en følelse av å være veldig kald, høy hjerterytme, forvirring eller desorientering, kortpustethet, ekstreme smerter eller ubehag og klam eller svett hud. Dette kan være symptomer på en tilstand som kalles «sepsis» (også kalt «blodforgiftning»), en kraftig infeksjon som gir hele kroppen en betennelsesreaksjon som kan være livstruende og krever øyeblikkelig medisinsk behandling.
- dersom du får smerter i øvre, venstre del av magen, smerter under venstre ribben eller smerter ytterst på skulderen, da det kan være et problem med milten (forstørret milt (splenomegali) eller sprukket milt).
- dersom du blir behandlet for alvorlig kronisk nøytropeni og du har blod i urinen (hematuri). Legen kan ta regelmessige urinprøver hvis du opplever denne bivirkningen, eller hvis det blir funnet proteiner i urinen din (proteinuri).

En vanlig bivirkning ved bruk av filgrastim er smerter i muskler eller knokler (muskel- og skjelettsmerter) som kan lindres ved å ta vanlige smertelindrende legemidler (analgetika). Hos pasienter som gjennomgår stamcelle- eller benmargstransplantasjon, kan transplantat-mot-vert-

sykdom (GvHD) forekomme. Dette betyr at donorcellene reagerer på pasienten som mottar transplantatet. Tegn og symptomer omfatter utslett på håndflatene eller under føttene og sår i munnen, magen, leveren, huden eller øynene, lungene, skjede og ledd.

Hos normale stamcelledonorer kan man se en økning i antallet hvite blodceller (leukocytose) og en reduksjon i antallet trombocytter. Dette reduserer blodets evne til å koagulere (trombocytopeni). Dette vil bli overvåket av legen din.

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

- redusert antall blodplater som reduserer blodets evne til å koagulere (trombocytopeni)
- lavt antall røde blodceller (anemi)
- hodepine
- diaré
- oppkast
- kvalme
- uvanlig håravfall eller tynnere hår (alopesi)
- tretthet (fatigue)
- sårhet og hevelse i slimhinnen i fordøyelseskanalen som går fra munnen til endetarmsåpningen (slimhinnebetennelse)
- feber (pyreksi)

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

- betennelse i lungene (bronkitt)
- øvre luftveisinfeksjon
- urinveisinfeksjon
- nedsatt appetitt
- søvnproblemer (insomni)
- svimmelhet
- nedsatt følsomhet i sanseorgan, spesielt i huden (hypoestesi)
- prikking eller nummenhet i hendene eller føttene (parestesier)
- lavt blodtrykk (hypotensjon)
- høyt blodtrykk (hypertensjon)
- hoste
- hoste opp blod (hemoptyse)
- smerter i munnen og halsen (orofaryngeal smerte)
- neseblødning (epistaksis)
- forstoppelse
- smerter i munnen
- forstørrelse av leveren (hepatomegali)
- utslett
- rød hud (erytem)
- muskelspasmer
- smerter ved vannlating (dysuri)
- brystmerter
- smerter
- generell svakhet (asteni)
- generell sykdomsfølelse (malaise)
- hevelse i hendene og føttene (perifert ødem)
- økning av visse typer enzymer i blodet
- endringer i blodsammensetningen
- reaksjon på transfusjon

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

- økning i antall hvite blodceller (leukocytose)
- allergisk reaksjon (overfølsomhet)

- avstøtning av transplantert benmarg (transplantat-mot-vert-sykdom)
- høye nivåer av urinsyre i blodet, noe som kan gi gikt (hyperurikemi) (økt urinsyre i blodet)
- leverskade forårsaket av blokkering av de små venene i leveren (veno-okklusiv sykdom)
- lungene fungerer ikke som de skal, noe som fører til kortpustethet (pustesvikt)
- hevelse og/eller væske i lungene (lungeødem)
- betennelse i lungene (interstitiell lungesykdom)
- unormale funn på røntgenbilder av lungene (lungeinfiltrering)
- lungeblødning
- mangel på oksygenopptak i lungene (hypoksi)
- klumpete hudutslett (makulopapuløst utslett)
- sykdom som forårsaker tap av beintetthet, gjør dem svakere, mer skrøpelige og utsatt for brudd (osteoporose)
- reaksjon på injeksjonsstedet

**Sjeldne bivirkninger** (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):

- kraftig smerter i skjelett, bryst, mage eller ledd (sigdcelleanemi med krise)
- plutselig, livstruende allergisk reaksjon (anafylaktisk reaksjon)
- smerter og hevelse i ledd, tilsvarende gikt (pseudogikt)
- en endring i hvordan kroppen regulerer væsker i kroppen som kan føre til oppblåsthet (forstyrrelser i væskevolum)
- betennelse i blodkarene i huden (kutan vaskulitt)
- plommefargede, hovne, smertefulle sår på armer/ben, noen ganger i ansikt og nakke sammen med feber (Sweets syndrom)
- forverring av leddgikt
- unormal endring i urinen
- redusert beintetthet
- betennelse i hovedpulsåren (den store pulsåren som transporterer blod fra hjerte til kroppen). Se avsnitt 2

### **Melding av bivirkninger**

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

## **5. Hvordan du oppbevarer Nivestim**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

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

Sprøyten kan tas ut av kjøleskapet og ligge i romtemperatur i en enkelt periode på maksimalt 15 dager (men ikke over 25 °C).

Bruk ikke dette legemidlet hvis oppløsningen er uklar eller inneholder partikler.

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



## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Nivestim

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

### Hvordan Nivestim ser ut og innholdet i pakningen

Nivestim er en injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning i en ferdigfylt sprøyte og er en klar og fargeløs oppløsning med injeksjonsnål (rustfritt stål) og nålebeskytter. Nålebeskytteren inneholder epoksyren, et derivat av naturgummilateks, som kan komme i kontakt med nålen.

Det er 1, 5, 8 eller 10 sprøyter i hver pakning. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### Navn på innehaveren av markedsføringstillatelsen

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

### Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**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

**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

**Malta**

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

**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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.**

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

---

### **Informasjon til pasienten om hvordan du setter en sprøyte på deg selv**

Dette avsnittet inneholder informasjon om hvordan du setter en sprøyte på deg selv med Nivestim. Det er viktig at du får spesiell opplæring av din lege eller sykepleier før du setter sprøyten på deg selv. Det er også viktig at du kaster sprøyten i en tett beholder. Ta kontakt med lege eller sykepleier for hjelp dersom du er usikker på hvordan du skal sette sprøyten på deg selv.

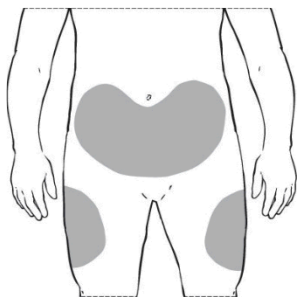
#### ***Hvordan injiserer jeg Nivestim på egenhånd?***

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

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

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

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



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

#### ***Utstyr som du trenger til injeksjonen***

For å gi deg selv en subkutan injeksjon trenger du:

- Én ferdigfylt sprøyte med Nivestim.
- Én kanyletett beholder (stikksikker beholder) slik at du trygt kan kaste sprøyten.
- Alkoholholdig tørkeserviett (hvis anbefalt av legen eller pleieren din).

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

1. Forsøk å injisere på omtrent samme tid hver dag.
2. Ta den ferdigfylte sprøyten med Nivestim ut av kjøleskapet og la den nå romtemperatur (omtrent 25°C). Dette tar omtrent 15–30 minutter. Sjekk utløpsdatoen på den ferdigfylte sprøyten etikett (EXP) for å forsikre deg om at den ikke har utløpt. Sørg for å ha den kanyletette beholderen i nærheten.
3. Finn et behagelig sted med godt lys til å sette injeksjonen, og sjekk dosen du har fått foreskrevet
4. Vask hendene grundig med såpe og vann.

5. Ta sprøyten ut av blisterpakningen og sjekk utseendet på Nivestim-oppløsningen. Det må være en klar og fargeløs væske uten synlige partikler. Du må ikke bruke Nivestim-sprøyten hvis det er partikler i oppløsningen eller hvis væske har lekket ut av sprøyten.
6. Hold sprøyten med spissen pekende oppover. Fjern beskyttelsesdekslet fra sprøyten. Sprøyten er nå klar til bruk. Det kan være en liten luftboble i sprøyten. Du behøver ikke å fjerne luftboblen før injeksjon. Injeksjon av en oppløsning med en luftboble er ufarlig.
7. Bestem deg for hvor du skal sette injeksjonen – finn et egnet sted på magen eller på fremsiden av låret. Bytt injeksjonssted for hver gang. Du skal ikke sette injeksjonen på et sted som er ømt, rødt, hovent eller sårt. Hvis legen eller sykepleieren har anbefalt deg å gjøre det, rens du injeksjonsstedet med en spritserviett.
8. Ta tak i en hudfold, men pass på at du ikke berører det området som du har rensset.
9. Med den andre hånden stikker du nålen inn i omtrent 45° vinkel.



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

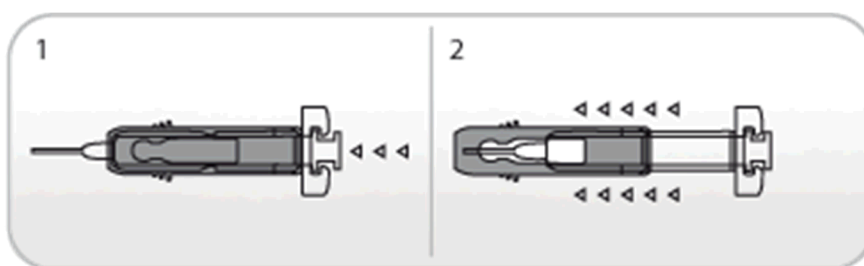
## Merk

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

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

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

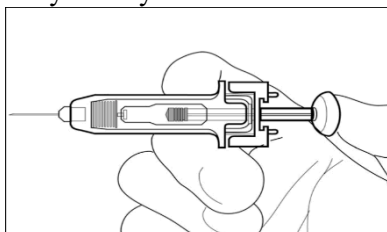
1. Sett injeksjonen som beskrevet ovenfor.
2. Når injeksjonen er satt, presser du kanylebeskytteren fremover til nålen er helt dekket av den (du hører et klikk).



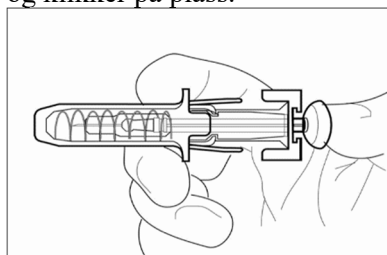
**Bruk av UltraSafe passiv nålebeskytter for Nivestim 30 MIE/0,5 ml injeksjons-/ infusjonsvæske, oppløsning og Nivestim 48 MIE/0,5 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning**

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

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



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



---

**FØLGENDE INFORMASJON ER KUN BEREGNET PÅ MEDISINSK PERSONELL ELLER HELSEPERSONELL:**

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

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

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

Ved behov kan Nivestim fortynnes i 5 % glukoseoppløsning. Fortynning til en sluttkonsentrasjon lavere enn 0,2 MIE (2 mikrogram) per ml anbefales ikke på noe tidspunkt. Oppløsningen skal inspiseres visuelt før bruk. Bare klar oppløsning uten partikler skal brukes. For pasienter som behandles med filgrastim fortynnet til konsentrasjoner under 1,5 MIE (15 mikrogram) per ml, skal humant serumalbumin (HSA) tilsettes til en sluttkonsentrasjon på 2 mg/ml.

Eksempel: I et endelig injeksjonsvolum på 20 ml skal totaldose med filgrastim på mindre enn 30 MIE (300 mikrogram) tilsettes 0,2 ml humant albumin 200 mg/ml (20 %). Når Nivestim er fortynnet med 5 % glukoseoppløsning, er den kompatibel med glass og en rekke plasttyper, inkludert PVC, polyolefin (en kopolymer av polypropylen og polyetylen) og polypropylen.

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