

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nivestim 12 ME/0,2 ml injektions-/infusionsvätska, lösning
Nivestim 30 ME/0,5 ml injektions-/infusionsvätska, lösning
Nivestim 48 ME/0,5 ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Nivestim 12 ME/0,2 ml injektions-/infusionsvätska, lösning

En ml injektions- eller infusionsvätska innehåller 60 miljoner enheter [ME] (600 mikrogram [μg]) filgrastim*.

Varje förfylld spruta innehåller 12 miljoner enheter (ME) (120 mikrogram [μg]) filgrastim i 0,2 ml (0,6 mg/ml).

Nivestim 30 ME/0,5 ml injektions-/infusionsvätska, lösning

En ml injektions- eller infusionsvätska innehåller 60 miljoner enheter [ME] (600 mikrogram [μg]) filgrastim*.

Varje förfylld spruta innehåller 30 miljoner enheter (ME) (300 mikrogram [μg]) filgrastim i 0,5 ml (0,6 mg/ml).

Nivestim 48 ME/0,5 ml injektions-/infusionsvätska, lösning

En ml injektions- eller infusionsvätska innehåller 96 miljoner enheter [ME] (960 mikrogram [μg]) filgrastim*.

Varje förfylld spruta innehåller 48 miljoner enheter (ME) (480 mikrogram [μg]) filgrastim i 0,5 ml (0,96 mg/ml).

*rekombinant metionyl granulocytolonistimulerande faktor [G-CSF] är framställt med rekombinant DNA-teknik i *Escherichia coli* (BL21).

Hjälpämne med känd effekt

Varje ml lösning innehåller 50 mg sorbitol (E420) (se avsnitt 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektions- eller infusionsvätska/lösning. (infusionsvätska/lösning)

Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Filgrastim är indicerad för att reducera durationen av neutropeni och incidensen av febril neutropeni hos patienter som behandlats med etablerad cytotoxisk kemoterapi för malignitet (med undantag för kronisk myeloid leukemi och myelodysplastiska syndrom) och för att reducera durationen av neutropeni hos patienter som genomgår myeloablativ terapi följt av benmärgstransplantation och som bedöms utsättas för ökad risk av förlängd svår neutropeni.

Säkerheten och effekten av filgrastim är densamma för vuxna och barn som får cytotoxisk kemoterapi.

Filgrastim är indicerad för mobilisering av perifera stamceller (PBPC).

Hos patienter, barn eller vuxna, med svår kongenital, cyklisk eller idiopatisk neutropeni med ett absolut antal neutrofila granulocyter (ANC) på $\leq 0,5 \times 10^9/l$ och som tidigare haft svåra eller återkommande infektioner, är långtidsadministrering av filgrastim indicerat för att öka antalet neutrofiler och för att minska incidensen och durationen av infektionsrelaterade händelser.

Filgrastim är indicerad vid behandling av persisterande neutropeni (ANC färre än eller lika med $1,0 \times 10^9/l$) hos patienter med avancerad HIV-infektion för att reducera risken för bakteriella infektioner då annan behandling av neutropeni är olämplig.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med filgrastim bör endast ske i samarbete med en onkologklinik som har erfarenhet av behandling med G-CSF och hematologi och har tillgång till nödvändiga diagnostiska hjälpmedel. Mobilisering och aferes bör utföras i samarbete med en onkolog-hematologklinik med godtagbar erfarenhet inom detta område och där kontroll av utbytet av hematopoetiska stamceller kan göras på ett korrekt sätt.

Etablerad cytotoxisk kemoterapi

Dosering

Rekommenderad dos av filgrastim är 0,5 ME (5 µg)/kg/dag. Den första dosen filgrastim får ges tidigast 24 timmar efter cytotoxisk kemoterapi. I randomiserade kliniska prövningar användes en subkutan dos om 230 µg/m²/dag (4,0 till 8,4 µg/kg/dag).

Daglig behandling med filgrastim bör fortsätta tills förväntat nadir för neutrofila granulocyter är över och antalet neutrofila granulocyter har normaliserats. Efter etablerad kemoterapi av solida tumörer, lymfom och lymfoid leukemi förväntas durationen av den behandling som krävs för att uppfylla dessa kriterier vara upp till ca 14 dagar. Efter induktions- och konsolideringsbehandling av akut myeloisk leukemi kan durationen av behandlingen vara avsevärt längre (upp till 38 dagar) beroende på typ, dos och schema för den aktuella cytotoxiska kemoterapin.

Hos patienter som får cytotoxisk kemoterapi ser man en kortvarig ökning av antalet neutrofila granulocyter 1 till 2 dagar efter påbörjad filgrastimbehandling. För ett bestående terapivar svar bör filgrastimbehandling dock inte avbrytas före förväntat nadir och innan antalet neutrofila granulocyter har normaliserats. Det rekommenderas inte att behandlingen med filgrastim avslutas innan tiden för förväntat nadir för neutrofila granulocyter har passerat.

Administreringsätt

Filgrastim kan ges som en daglig subkutan injektion eller som en daglig intravenös infusion utspädd i 5%-ig glukoslösning som ges under 30 minuter (se avsnitt 6.6). Subkutan administrering är att föredra i de flesta fall. Det finns vissa belägg från en studie med singeldosadministrering för att intravenös tillförsel kan förkorta effektens varaktighet. Den kliniska relevansen av dessa fynd vid upprepad dosering är oklar. Valet av administreringsätt ska anpassas till de enskilda kliniska omständigheterna.

Till patienter behandlade med myeloablativ terapi följt av benmärgstransplantation

Dosering

Rekommenderad startdos filgrastim är 1,0 ME (10 µg)/kg/dag. Den första dosen filgrastim får tidigast ges minst 24 timmar efter cytotoxisk kemoterapi och minst 24 timmar efter benmärgsinfusion.

När nadir för neutrofila granulocyter har passerats, ska dagsdosen filgrastim titreras mot neutrofilsvaret enligt följande:

| Antal neutrofiler | Dosjustering av filgrastim |
|---|--|
| $> 1,0 \times 10^9/l$ 3 dagar i följd | Reducera till 0,5 ME (5 μg)/kg/dag |
| Om ANC är $> 1,0 \times 10^9/l$ ytterligare 3 dagar i följd | Avsluta filgrastim |
| Om ANC sjunker till $< 1,0 \times 10^9/l$ under behandlingsperioden bör filgrastimdosen höjas igen enligt stegen ovan | |

ANC = absolut neutrofilantal

Administreringssätt

Filgrastim kan ges som en 30 minuters eller 24 timmars intravenös infusion eller som kontinuerlig subkutan infusion under 24 timmar. Filgrastim ska spädas i 20 ml 5%-ig glukoslösning (se avsnitt 6.6).

För mobilisering av PBPC hos patienter som genomgår myelosuppressiv eller myeloablativ terapi följt av transplantation av autologa perifera stamceller

Dosering

Rekommenderad dos filgrastim vid mobilisering av PBPC med enbart filgrastim är 1,0 ME (10 μg)/kg/dag i 5 till 7 dagar i följd. Tidpunkt för leukaferes: en eller två leukafereser på dag 5 och 6 är ofta tillräckligt. Under andra omständigheter kan ytterligare leukafereser vara nödvändiga. Filgrastimbehandlingen bör fortsätta till den sista leukaferesen.

Rekommenderad dos filgrastim vid mobilisering av PBPC efter myelosuppressiv kemoterapi är 0,5 ME (5 μg)/kg/dag från första dagen efter avslutad kemoterapi tills förväntat nadir för neutrofila granulocyters har passerats och antalet neutrofila granulocyter har återgått till normalintervallet. Leukaferes bör göras under den period då ANC ökar från $< 0,5 \times 10^9/l$ till $> 5,0 \times 10^9/l$. För patienter som inte fått omfattande kemoterapi är oftast en leukaferes tillräcklig. Under andra omständigheter rekommenderas ytterligare leukafereser.

Administreringssätt

Filgrastim för mobilisering av PBPC när det används ensamt:

Filgrastim kan ges som en 24 timmars subkutan kontinuerlig infusion eller subkutan injektion. Vid infusioner ska filgrastim spädas i 20 ml 5%-ig glukoslösning (se avsnitt 6.6).

Filgrastim för mobilisering av PBPC efter myelosuppressiv kemoterapi:

Filgrastim ska ges som subkutan injektion.

För mobilisering av PBPC hos friska donatorer före allogen perifer stamcellstransplantation

Dosering

För mobilisering av PBPC hos friska donatorer bör filgrastim ges i dosen 1,0 ME (10 μg)/kg/dag i 4 till 5 dagar i följd. Leukaferes bör påbörjas dag 5 och fortsätta till dag 6 om det behövs för att samla 4×10^6 CD34⁺ celler/kg av mottagarens kroppsvikt.

Administreringssätt

Filgrastim ska ges som subkutan injektion.

Till patienter med svår kronisk neutropeni (SCN)

Dosering

Kongenital neutropeni: Rekommenderad startdos är 1,2 ME (12 µg)/kg/dag som enkeldos eller uppdelat på flera doser.

Idiopatisk eller cyklisk neutropeni: Rekommenderad startdos är 0,5 ME (5 µg)/kg/dag som enkeldos eller uppdelat på flera doser.

Dosjustering: Filgrastim bör administreras dagligen som subkutan injektion tills antalet neutrofila granulocyter har nått och kan bibehållas över $1,5 \times 10^9/l$. När svar på behandlingen erhållits bör minsta effektiva dos som krävs för att uppehålla denna nivå fastställas. Daglig långtidsbehandling krävs för att bibehålla ett adekvat antal neutrofila granulocyter. Efter en till två veckors behandling kan startdosen dubblas eller halveras beroende på patientens svar. Därefter kan dosen justeras individuellt varje eller varannan vecka för att bibehålla ett genomsnittligt antal neutrofila granulocyter mellan $1,5 \times 10^9/l$ och $10 \times 10^9/l$. En snabbare dosökning kan övervägas hos patienter med svåra infektioner. 97 % av de patienter som svarade på behandlingen i kliniska studier svarade fullständigt på doser om $\leq 24 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dag}$. Säkerheten av filgrastim vid långtidsbehandling med doser över $24 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dag}$ till patienter med SCN har inte fastställts.

Administreringssätt

Kongenital, idiopatisk eller cyklisk neutropeni: filgrastim ska ges som subkutan injektion.

Till patienter med HIV-infektion

Dosering

För att upphäva neutropeni:

Rekommenderad startdos filgrastim är 0,1 ME (1 µg)/kg/dag med en titrering upp till maximalt 0,4 ME (4 µg)/kg/dag tills antalet neutrofila granulocyter har normaliserats och kan bibehållas ($\text{ANC} > 2,0 \times 10^9/l$). I kliniska studier har mer än 90 % av patienterna svarat på dessa doser med upphävd neutropeni inom en median på 2 dagar.

Hos ett mindre antal patienter (< 10 %) krävdes doser på upp till 1,0 ME (10 µg)/kg/dag för att upphäva neutropenin.

För att bibehålla normalt antal neutrofila granulocyter:

När neutropenin är upphävd bör minsta effektiva dos för att bibehålla ett normalt antal neutrofila granulocyter fastställas. Initial dosjustering till dosering varannan dag med 30 ME (300 µg)/dag rekommenderas. Beroende på patientens ANC kan ytterligare dosjustering vara nödvändig för att bibehålla antalet neutrofila granulocyter $> 2,0 \times 10^9/l$. I kliniska studier krävdes 30 ME (300 µg)/dag i 1 till 7 dagar per vecka för att bibehålla ANC över $2,0 \times 10^9/l$. Frekvensen var i genomsnitt 3 dagar per vecka. Långtidsbehandling kan krävas för att bibehålla ANC över $2,0 \times 10^9/l$.

Administreringssätt

För att upphäva neutropeni eller bibehålla ett normalt antal neutrofila granulocyter: filgrastim ska ges som subkutan injektion.

Äldre

Kliniska studier med filgrastim har inkluderat ett litet antal äldre patienter, men särskilda studier har inte utförts på denna grupp och därför kan specifika doseringsrekommendationer inte ges.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Studier av filgrastim hos patienter med svårt nedsatt njur- eller leverfunktion visar att det har en likartad farmakokinetisk och farmakodynamisk profil som hos normala individer. Dosjustering krävs inte under dessa omständigheter.

Användning till barn med SCN och vid cancer

Sextiofem procent av patienterna med SCN, som ingått i kliniska studier, var under 18 år. Effekten av behandlingen var påtaglig hos denna åldersgrupp som främst omfattade patienter med kongenital neutropeni. Det fanns inga skillnader i säkerhetsprofilerna för pediatrika patienter som behandlats för SCN.

Data från kliniska studier av pediatrika patienter visar att säkerheten och effekten av filgrastim är densamma för vuxna och barn som behandlas med cytotoxisk kemoterapi.

Doseringsrekommendationer till barn är desamma som för vuxna som behandlas med myelosuppressiv cytotoxisk kemoterapi.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Varningar och försiktighet för samtliga indikationer

Överkänslighet

Överkänslighet, däribland anafylaktiska reaktioner, som uppträtt vid den inledande eller efterföljande behandlingar har rapporterats hos patienter som behandlats med filgrastim. Behandlingen med filgrastim ska avslutas permanent hos patienter med kliniskt signifikant överkänslighet. Ge inte filgrastim till patienter som tidigare har drabbats av överkänslighet mot filgrastim eller pegfilgrastim.

Pulmonella biverkningar

Pulmonella biverkningar, framförallt interstitiell lungsjukdom, har rapporterats efter administrering av G-CSF. Hos patienter som nyligen haft lunginfiltrat eller pneumoni kan risken vara större. Debut av pulmonella symtom som hosta, feber och dyspné i samband med radiologiska fynd såsom lunginfiltrat eller nedsatt lungfunktion kan vara begynnande tecken på akut andnödssyndrom (ARDS). Administrering av filgrastim bör avbrytas och lämplig behandling ges.

Glomerulonefrit

Glomerulonefrit har rapporterats hos patienter som får filgrastim och pegfilgrastim. I allmänhet går glomerulonefrit tillbaka efter en sänkning av dosen eller utsättning av filgrastim och pegfilgrastim. Kontroller av urinprover rekommenderas.

Kapillärläckagesyndrom

Kapillärläckagesyndrom, som kan vara livshotande om behandlingen fördröjs, har rapporterats efter administrering av granulocytolonistimulerande faktor och utmärks av hypotoni, hypoalbuminemi, ödem och hemokoncentration. Patienter som utvecklar symtom på kapillärläckagesyndrom ska övervakas noga och deras symtom behandlas rutinmässigt, vilket kan innebära intensivvård (se avsnitt 4.8).

Splenomegali och mjältruptur

Normalt asymtomatiska fall av splenomegali och fall av mjältruptur har rapporterats hos patienter och friska donatorer efter administrering av filgrastim. Enstaka fall av mjältruptur var fatala. Därför ska mjältens storlek kontrolleras noggrant (t.ex. klinisk undersökning, ultraljud). En diagnos av mjältruptur bör övervägas hos donatorer och/eller patienter som rapporterar smärta i övre vänstra kvadranten av buken eller smärta vid skulderbladsspetsen. Dosreduktion av filgrastim har observerats fördröja eller förhindra progression av mjältförstoring hos patienter med allvarlig kronisk neutropeni, och hos 3 % av patienterna var splenektomi nödvändig.

Malign celltillväxt

Granulocytolonistimulerande faktor kan aktivera tillväxt av maligna myeloida celler *in vitro* och liknande effekter kan också ses hos vissa icke-myeloida celler *in vitro*.

Myelodysplastiskt syndrom eller kronisk myeloisk leukemi

Säkerheten och effekten av filgrastimadministrering hos patienter med myelodysplastiskt syndrom eller kronisk myelogen leukemi har inte fastställts. Filgrastim är inte indicerat för användning vid dessa tillstånd. Särskild försiktighet bör iaktas för att skilja diagnosen blasttransformation vid kronisk myeloisk leukemi från akut myeloisk leukemi.

Akut myeloisk leukemi

Då säkerhets- och effektdata är begränsade hos patienter med sekundär AML bör försiktighet iaktas vid administrering av filgrastim. Säkerheten och effekten av filgrastimadministrering hos *de novo* AML patienter < 55 år med god cytogenetik [t(8;21), t(15;17) och inv(16)] har inte fastställts.

Trombocytopeni

Trombocytopeni har rapporterats bland patienter som får filgrastim. Trombocytantalet ska kontrolleras noggrant, i synnerhet under de första behandlingsveckorna. Tillfälligt behandlingssuppehåll eller dosreducering av filgrastim bör övervägas hos patienter med allvarlig kronisk neutropeni som utvecklar trombocytopeni (antal trombocyter < $100 \times 10^9/l$).

Leukocytos

Leukocytvärden på $100 \times 10^9/l$ eller högre har observerats hos färre än 5 % av cancerpatienter som har behandlats med filgrastimdoser över 0,3 ME/kg/dag (3 µg/kg/dag). Inga biverkningar som direkt kan hänföras till denna grad av leukocytos har rapporterats. Mot bakgrund av de potentiella risker svår leukocytos kan innebära bör leukocytantalet dock kontrolleras regelbundet under behandlingen med filgrastim. Om antalet leukocyter överstiger $50 \times 10^9/l$ efter förväntat nadir bör filgrastimbehandlingen omedelbart avbrytas. När filgrastim administreras för mobilisering av hematopoetiska perifera stamceller bör behandlingen avbrytas eller dosen minskas om leukocytantalet ökar till $> 70 \times 10^9/l$.

Immunogenicitet

Som för alla terapeutiska proteiner finns en risk för immunogenicitet. Förekomsten av antikropps bildning mot filgrastim är i allmänhet låg. Bindande antikroppar förekommer som förväntat

med alla biologiska läkemedel, men de har i dagsläget inte förknippats med neutraliserande aktivitet.

Aortit

Aortit har rapporterats hos friska personer och cancerpatienter efter administrering av G-CSF. De upplevda symtomen inbegriper feber, buksmärta, sjukdomskänsla, ryggsmärta och ökade inflammatoriska markörer (t.ex. C-reaktivt protein och antalet vita blodkroppar). I de flesta fall diagnostiserades aortit med hjälp av datortomografi och gick i allmänhet över efter utsättning av G-CSF. Se även avsnitt 4.8.

Varningar och försiktighet vid komorbiditet

Speciella försiktighetsåtgärder hos patienter som är sicklecellbärare eller har sicklecellsjukdom

Sicklecellkris, i vissa fall dödlig, har rapporterats vid användning av filgrastim hos patienter som är sicklecellbärare eller har sicklecellsjukdom. Läkare ska iaktta försiktighet vid förskrivning av filgrastim till patienter som är sicklecellbärare eller har sicklecellsjukdom.

Osteoporos

Monitorering av bentäthet kan vara indicerat hos patienter med underliggande osteoporos som genomgår långtidsbehandling med filgrastim i mer än 6 månader.

Särskild försiktighet hos patienter med cancer

Filgrastim ska inte användas för att öka dosen av cytostatika utöver fastställda doseringsanvisningar.

Risker associerade med ökade kemoterapidoser

Särskild försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter som får höga doser kemoterapi eftersom förbättrade tumörresultat inte har visats och ökade doser av kemoterapeutiska medel kan leda till ökad toxicitet, inklusive kardiella, pulmonella, neurologiska och dermatologiska effekter (se produktresumé för respektive kemoterapeutiska medel som används).

Effekt av kemoterapi på erythrocyter och trombocyter

Behandling med enbart filgrastim förhindrar inte trombocytopeni och anemi orsakad av myelosuppressiv kemoterapi. På grund av möjligheten att få högre doser kemoterapi (dvs. fulla doser enligt doseringsschemat) löper patienten större risk att utveckla trombocytopeni och anemi. Regelbunden kontroll av trombocytantalet och hematokritvärden rekommenderas. Särskild försiktighet bör iaktas vid administrering av kemoterapeutiska medel ensamma eller i kombination vilka är kända för att orsaka svår trombocytopeni.

Användning av perifera stamceller mobiliserade med filgrastim har visats reducera graden och durationen av den trombocytopeni som följer av myelosuppressiv eller myeloablativ kemoterapi.

Myelodysplastiskt syndrom och akut myeloisk leukemi hos patienter med bröst- och lungcancer

I observationsstudier efter godkännandet för försäljning har myelodysplastiskt syndrom (MDS) och akut myeloisk leukemi (AML) förknippats med användning av pegfilgrastim, ett alternativt G-CSF-läkemedel, tillsammans med kemoterapi och/eller strålbehandling hos patienter med bröst- och lungcancer. Ett liknande samband mellan filgrastim och MDS/AML har inte observerats. Patienter med bröstcancer och patienter med lungcancer ska ändå övervakas efter tecken och symptom på MDS/AML.

Övrig försiktighet

Effekterna av filgrastim hos patienter med avsevärt reducerat antal myeloida stamceller har inte studerats. Filgrastim verkar primärt på neutrofila prekursorer så att ett förhöjt antal neutrofila granulocyter erhålls. Därför kan neutrofilsvaret vara nedsatt hos patienter med reducerat antal prekursorer (t.ex. de som behandlats med omfattande strålbehandling eller kemoterapi eller har tumörinfiltrat i benmärgen).

Vaskulära störningar, bland annat venocklusiv sjukdom och rubbningar i vätskevolymen, har rapporterats i enstaka fall hos patienter som genomgår högdosbehandling med kemoterapi följt av transplantation.

Det har förekommit rapporter på transplantat-mot-värd-sjukdom (GvHD) och dödsfall hos patienter som fått G-CSF efter allogen benmärgstransplantation (se avsnitt 4.8 och 5.1).

En ökad hematopoetisk aktivitet i benmärgen vid behandling med tillväxthormoner kan associeras med en transient onormal bescanning. Detta måste tas i beaktan då bescanningsresultat analyseras.

Särskild försiktighet hos patienter som genomgår mobilisering av PBPC

Mobilisering

Det finns ingen prospektiv randomiserad jämförelse mellan de två rekommenderade mobiliseringsmetoderna (filgrastim enbart eller i kombination med myelosuppressiv kemoterapi) inom samma patientpopulation. Graden av variation mellan enskilda patienter och mellan laboratorieanalyser av CD34⁺-celler gör att en direkt jämförelse mellan olika studier är svår. Det är därför svårt att rekommendera en optimal metod. Valet av mobiliseringsmetod bör därför övervägas i relation till de allmänna målen för behandling av en enskild patient.

Tidigare exponering för cytostatika

Patienter som har genomgått mycket omfattande myelosuppressiv behandling uppvisar eventuellt inte tillräcklig mobilisering av perifera stamceller för att åstadkomma rekommenderat minimiutbyte ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺-celler/kg) eller påskyndad trombocytnormalisering i samma grad.

Vissa cytotoxiska medel uppvisar särskild toxicitet på den hematopoetiska stamcellspoolen och kan därför påverka mobiliseringen negativt. Substanser såsom melfalan, karmustin (BCNU) och karboplatin, administrerade under långa perioder före försök till stamcellsmobilisering, kan minska stamcellsutbytet. Administrering av melfalan, karboplatin eller BCNU tillsammans med filgrastim har däremot visats sig vara effektiv för mobilisering av stamceller. När transplantation av PBPC förutses, bör man planera in mobiliseringen tidigt i patientens behandlingsplan. Speciell uppmärksamhet bör riktas på antalet mobiliserade stamceller hos dessa patienter innan administrering av högdoskemoterapi sker. Om utbytet enligt kriterierna ovan är otillräckligt bör andra behandlingsalternativ som inte kräver stamceller övervägas.

Bestämning av stamcellsutbytet

Vid bestämning av antalet perifera stamceller efter skörd hos patienter behandlade med filgrastim bör särskild uppmärksamhet riktas på kvantifieringsmetoden. Resultaten av flödescytometrianalyser av CD34⁺-celler varierar beroende på den exakta metod som används och därför behöver rekommendationer för antal baserade på studier i andra laboratorier tolkas med försiktighet.

Statistisk analys av förhållandet mellan det antal CD34⁺-celler som återförs till patienten och hastigheten för trombocytnormalisering efter högdoskemoterapi indikerar ett komplext men kontinuerligt samband.

Den rekommenderade minimimängden $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺-celler/kg baseras på publicerad erfarenhet som har resulterat i adekvat hematologisk återuppbyggnad. Ett utbyte högre än detta förefaller höra samman med en snabbare återhämtning, ett lägre utbyte med långsammare återhämtning.

Särskild försiktighet hos friska donatorer som genomgår mobilisering av PBPC

Mobilisering av perifera stamceller ger inte en direkt klinisk fördel hos friska donatorer och bör endast övervägas i syftet allogen stamcellstransplantation.

Mobilisering av perifera stamceller bör endast övervägas hos donatorer som uppfyller kliniska och laboriemässiga kriterier för stamcellsdonation. Särskild uppmärksamhet bör riktas på hematologiska värden och infektionssjukdomar.

Säkerheten och effekten av filgrastim har inte utvärderats hos friska donatorer < 16 år eller > 60 år.

Övergående trombocytopeni (antal trombocyter < $100 \times 10^9/l$) efter filgrastimbehandling och leukaferes observerades hos 35 % av undersökta personer. Av dessa rapporterades två fall där antalet trombocyter var < $50 \times 10^9/l$ och tillskrevs leukaferesen.

Om mer än en leukaferes krävs bör speciell uppmärksamhet ägnas åt donatorer med trombocytantal < $100 \times 10^9/l$ före leukaferesen. Generellt bör inte aferes utföras när antalet trombocyter är < $75 \times 10^9/l$.

Leukaferes bör inte utföras hos donatorer som behandlas med antikoagulantia eller som har kända defekter i hemostasen.

Donatorer som behandlas med G-CSF för mobilisering av PBPC bör kontrolleras tills hematologiska värden återgår till normala.

Särskild försiktighet hos mottagare av allogena PBPC mobiliserade med filgrastim

Nuvarande data tyder på att immunologiska interaktioner mellan allogent PBPC-transplantat och mottagaren kan vara förenat med en ökad risk för akut och kronisk GvHD jämfört med benmärgstransplantation.

Särskild försiktighet hos patienter med SCN

Filgrastim ska inte ges till patienter med allvarlig kongenital neutropeni som utvecklar leukemi eller som uppvisar tecken på att leukemi är under utveckling.

Blodbilden

Andra blodbildsförändringar förekommer så som anemi och övergående ökning av myeloida stamceller, vilka kräver noggrann kontroll av blodbilden.

Övergång till leukemi eller myelodysplastiskt syndrom

Speciell uppmärksamhet bör iaktas vid diagnosen SCN för att skilja denna från andra hematopoetiska störningar såsom aplastisk anemi, myelodysplasi och myeloid leukemi. Fullständig kontroll av blodbilden med differential- och trombocyträkning samt utredning av benmärgens morfologi och karyotyp bör utföras innan behandling startas.

Frekvensen av myelodysplastiska syndrom (MDS) eller leukemi var låg (ca 3 %) vid kliniska försök hos patienter med SCN som behandlats med filgrastim. Denna observation har bara gjorts hos patienter med kongenital neutropeni. MDS och leukemier är naturliga komplikationer av sjukdomen och sambandet med filgrastimbehandling är osäkert. En subgrupp med cirka 12 % av patienterna som hade normal cytogenetik vid utgångsläget utvecklade senare abnormiteter, inklusive monosomi 7, vid

upprepad utvärdering. Det är för närvarande oklart om långtidsbehandling av patienter med SCN predisponerar dessa patienter för onormal cytogenetik, MDS eller leukemi. Morfologisk och cytogenetisk benmärgsundersökning rekommenderas regelbundet (ca var 12:e månad) hos patienterna.

Övrig försiktighet

Orsaker till övergående neutropeni, så som virusinfektioner, bör uteslutas.

Hematuri var vanligt och proteinuri förekom hos ett fåtal patienter. Regelbunden urinanalys bör utföras för kontroll av dessa händelser.

Säkerhet och effekt hos nyfödda och patienter med autoimmun neutropeni har inte fastställts.

Speciell försiktighet hos patienter med HIV-infektion

Blodbilden

Absolut neutrofilantal (ANC) bör kontrolleras noggrant, särskilt under de första veckorna av filgrastimbehandlingen. En del patienter kan svara mycket snabbt på den första dosen filgrastim med en väsentlig ökning av antalet neutrofila granulocyter. Det rekommenderas att ANC kontrolleras dagligen under de 2-3 första dagarna av filgrastimbehandlingen. Därefter bör ANC kontrolleras minst två gånger per vecka de första två veckorna och därefter en gång per vecka eller en gång varannan vecka vid underhållsbehandling. Vid oregelbunden dosering med 30 ME (300 µg)/dag av filgrastim kan en stor variation i patientens ANC förekomma över tiden. För att bestämma patientens nadir-ANC rekommenderas det att blodprov tas för mätning av ANC omedelbart före en planerad filgrastimbehandling.

Risk associerad med ökade doser av myelosuppressiva läkemedel

Behandling med enbart filgrastim utesluter inte trombocytopeni och anemi orsakad av myelosuppressiva läkemedel. Ett resultat av möjligheten att få högre doser eller ett större antal av dessa läkemedel tillsammans med filgrastimbehandling är att patienten kan löpa större risk att utveckla trombocytopeni och anemi. Regelbunden kontroll av blodvärden rekommenderas (se ovan).

Myelosuppression orsakad av infektioner och maligniteter

Påverkan av benmärgen vid opportunistiska infektioner så som komplex av *Mycobacterium avium* eller av maligniteter så som lymfom kan orsaka neutropeni. Hos patienter med känd benmärgspåverkan på grund av infektion eller malignitet ska behandling av den underliggande orsaken övervägas som komplement till administrering av filgrastim för behandling av neutropeni. Effekterna av filgrastim på neutropeni som orsakats genom benmärgspåverkan på grund av infektion eller malignitet är inte fastställd.

Alla patienter

Nivestim innehåller sorbitol (E420). Patienter med arvetärf fruktosintolerans (HFI) ska inte få detta läkemedel såvida det inte är absolut nödvändigt.

Spädbarn och små barn (under 2 år) har kanske inte hunnit diagnostiserats med arvetärf fruktosintolerans (HFI). Läkemedel (som innehåller sorbitol/fruktos) som ges intravenöst kan vara livshotande och bör vara kontraindicerade för denna population såvida det inte finns ett överväldigande kliniskt behov och inga andra alternativ är tillgängliga.

En detaljerad anamnes med avseende på HFI-symtom måste tas för varje patient innan patienten får detta läkemedel.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 0,6 mg/ml- eller 0,96 mg/ml-dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Säkerheten och effekten av filgrastim givet samma dag som myelosuppressiv cytotoxisk kemoterapi har inte fastställts definitivt. Administrering av filgrastim rekommenderas inte i intervallet 24 timmar före till 24 timmar efter kemoterapi p.g.a. snabbt delande myeloida cellers känslighet för myelosuppressiv cytotoxisk kemoterapi. Preliminära resultat från ett litet antal patienter, vilka behandlats samtidigt med filgrastim och 5-fluorouracil visar att svårighetsgraden av neutropeni kan förvärras.

Möjliga interaktioner med andra hematopoetiska tillväxtfaktorer och cytokiner har inte undersökts i kliniska studier.

Då litium påverkar frisättningen av neutrofila granulocyter är det troligt att litium kan förstärka effekten av filgrastim. Fastän denna interaktion inte har studerats formellt finns det inga bevis för att en sådan interaktion är skadlig.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av filgrastim hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter. Ökad förekomst av embryoförlust har observerats hos kaniner vid doser som är många gånger högre än vid klinisk exponering samt vid toxicitet hos modern (se avsnitt 5.3). Rapporter från litteraturen har påvisat att filgrastim passerar över placenta hos gravida kvinnor.

Filgrastim rekommenderas inte under graviditet.

Amning

Det är okänt om filgrastim/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med filgrastim efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Filgrastim påverkade inte reproduktionsförmågan eller fertiliteten hos hanrättor eller honrättor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Nivestim kan ha en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel kan förekomma efter administrering av filgrastim (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De allvarligaste biverkningar som kan förekomma under behandling med filgrastim är: anafylaktisk reaktion, allvarliga lungrelaterade biverkningar (inklusive interstitiell pneumoni och ARDS), kapillärläckagesyndrom, allvarlig splenomegali/mjältraktur, utveckling till myelodysplastiskt syndrom eller leukemi hos SCN-patienter, GvHD hos patienter som genomgår allogen benmärgstransplantation eller perifer blodstamcellstransplantation samt sicklecellkris hos patienter med sicklecellsjukdom.

De vanligast rapporterade biverkningarna är pyrexia, muskuloskeletal smärta (vilket innefattar skelettsmärta, ryggsmärta, artralgi, myalgi, extremitetssmärta, muskuloskeletal smärta, muskuloskeletal bröstsmärta, nacksmärta), anemi, kräkningar och illamående. I kliniska studier på cancerpatienter var muskuloskeletal smärta lindrig eller måttlig hos 10 % och kraftig hos 3 % av patienterna.

b. Sammanfattning av biverkningar i tabellform

I tabellen nedan beskrivs biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar och genom spontanrapportering. I varje frekvensgrupp redovisas biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

| Organsystem enligt MedDRA | Biverkningar | | | |
|--|--------------------------------------|---|---|--|
| | Mycket vanliga (≥ 1/10) | Vanliga (≥ 1/100, < 1/10) | Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100) | Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000) |
| Infektioner och infestationer | | Sepsis Bronkit Övre luftvägsinfektion Urinvägsinfektion | | |
| Blodet och lymfsystemet | Trombocytopeni Anemi ^e | Splenomegali ^a Sänkt hemoglobin ^e | Leukocytos ^a | Mjältruftur ^a Sicklecellanemi med kris |
| Immunsystemet | | | Överkänslighet Läkemedelsöverkänslighet ^a Transplantat-mot-värd-sjukdom ^b | Anafylaktisk reaktion |
| Metabolism och nutrition | | Minskad aptit ^e Förhöjd nivå av laktatdehydrogenas i blodet | Hyperurikemi Förhöjd nivå av urinsyra i blodet | Sänkt nivå av blodglukos Pseudogikt ^a (kondrokalcinosis pyrofosfat) Vätske-volymrubbnings |
| Psykiska störningar | | Insomni | | |
| Centrala och perifera nervsystemet | Huvudvärk ^a | Yrsel Hypestesi Parestesi | | |
| Blodkärl | | Hypertoni Hypotoni | Venoklusiv sjukdom ^d | Kapillärläckage syndrom ^a Aortit |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | | Hemoptys Dyspné Hosta ^a Orofaryngeal smärta ^{a,e} Epistaxis | Akut andnödssyndrom ^a Andningssvikt ^a Lungödem ^a Lungblödning Interstitiell lungsjukdom ^a Lunginfiltrat ^a Hypoxi | |

| Organsystem enligt MedDRA | Biverkningar | | | |
|--|---|--|---|--|
| | Mycket vanliga (≥ 1/10) | Vanliga (≥ 1/100, < 1/10) | Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100) | Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000) |
| Magtarmkanalen | Diarré ^{a,c} Kräkningar ^{a,c} Illamående ^a | Oral smärta Förstoppning ^c | | |
| Lever och gallvägar | | Hepatomegali Förhöjt alkaliskt fosfatas i blodet | Förhöjd nivå av aspartatamino-transferas i blodet Förhöjt gamma-glutamyl-transferas i blodet | |
| Hud och subkutan vävnad | Alopeci ^a | Utslag ^a Erytem | Makulopapulöst utslag | Kutan vaskulit ^a Sweets syndrom (akut febril neutrofil dermatos) |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | Muskuloskeletal smärta ^c | Muskel-spasmer | Osteoporos | Minskad bentäthet Förvärrad reumatoid artrit |
| Njurar och urinvägar | | Dysuri Hematuri | Proteinuri | Glomerulonefrit Onormal urinfynd |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Trötthet ^a Slemhinne-inflammation ^a Pyrexia | Bröstsmärta ^a Smärta ^a Asteni ^a Sjukdoms-känsla ^c Perifert ödem ^c | Reaktion vid injektionsstället | |
| Skador och förgiftningar och behandlings-komplikationer | | Transfusionsreaktion ^c | | |

^a Se avsnitt c (Beskrivning av valda biverkningar).

^b GvHD och dödsfall har rapporterats hos patienter efter allogen benmärgstransplantation (se avsnitt c).

^c Omfattar skelettsmärter, ryggvärk, artralgi, myalgi, smärter i extremiteterna, muskuloskeletala smärter, muskuloskeletala bröstsmärter, nackvärk.

^d Fall observerade efter marknadsintroduktionen hos patienter som genomgår benmärgstransplantation eller mobilisering av PBPC.

^e Biverkningar med högre frekvens hos patienter som fått filgrastim jämfört med placebo och förknippade med komplikationer från den underliggande maligniteten eller cytotoxiska kemoterapi.

c. Beskrivning av valda biverkningar

Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner däribland anafylaxi, utslag, urtikaria, angioödem, dyspné och hypotoni, som har uppträtt vid den första behandlingen eller vid efterföljande behandling, har rapporterats i kliniska studier och efter godkännandet för försäljning. Generellt har rapporter varit vanligare efter intravenös administrering. I vissa fall har symtomen återkommit när patienten behandlats på nytt, vilket tyder på ett orsakssamband. Filgrastim ska sättas ut permanent hos patienter som drabbas av en allvarlig allergisk reaktion.

Lungrelaterade biverkningar

I kliniska studier samt efter godkännandet för försäljning har lungrelaterade biverkningar som interstitiell lungsjukdom, lungödem och lunginfiltration rapporterats, vilka i vissa fall har resulterat i andningssvikt eller akut andnödssyndrom (ARDS), vilka kan vara dödliga (se avsnitt 4.4).

Splenomegali och mjältruptur

Fall av splenomegali och mjältruptur har rapporterats efter administrering av filgrastim. Några fall av mjältruptur ledde till dödsfall (se avsnitt 4.4).

Kapillärläckagesyndrom

Fall av kapillärläckagesyndrom har rapporterats i samband med användning av granulocytolonistimulerande faktor. Dessa fall har normalt drabbat patienter med långt framskridna tumörsjukdomar, sepsis, som behandlas med flera kemoterapiläkemedel eller som genomgår aferes (se avsnitt 4.4).

Kutan vaskulit

Kutan vaskulit har rapporterats hos patienter som behandlats med filgrastim. Mekanismen för vaskulit hos patienter som får filgrastim är inte känd. Vid långtidsbehandling har kutan vaskulit rapporterats hos 2 % av patienterna med SCN.

Leukocytos

Leukocytos (leukocyter $> 50 \times 10^9/l$) observerades hos 41 % av donatorerna, och övergående trombocytopeni (trombocyter $< 100 \times 10^9/l$) efter administrering av filgrastim och leukaferes observerades hos 35 % av donatorerna (se avsnitt 4.4).

Sweets syndrom

Fall av Sweets syndrom (akut febril neutrofil dermatos) har rapporterats hos patienter som behandlats med filgrastim.

Pseudogikt (kondrokalcinos pyrofosfat)

Pseudogikt (kondrokalcinos pyrofosfat) har rapporterats hos cancerpatienter som behandlats med filgrastim.

GvHD

Det har förekommit rapporter om GvHD och dödsfall hos patienter som fått G-CSF efter allogen benmärgstransplantation (se avsnitt 4.4 och 5.1).

d. Pediatrik population

Data från kliniska studier på pediatrika patienter indikerar att säkerhet och effekt för filgrastim är likartad hos vuxna och barn som får kemoterapi, vilket tyder på att det inte finns några åldersrelaterade skillnader i filgrastims farmakokinetik. Den enda konsekvent rapporterade biverkningen var muskuloskeletal smärta, vilket inte skiljde sig från erfarenheterna från den vuxna populationen.

Det finns inte tillräckligt med data för att göra någon ytterligare utvärdering av användningen av filgrastim hos pediatrika patienter.

e. Andra särskilda populationer

Geriatrisk användning

Inga generella skillnader i säkerhet eller effekt observerades mellan patienter över 65 år jämfört med yngre vuxna (> 18 år) patienter som fick cytotoxiskt kemoterapi och i klinisk erfarenhet har inga skillnader i behandlingssvar identifierats mellan äldre och yngre patienter. Det finns inte tillräckligt med data för att utvärdera användning av filgrastim till geriatriska patienter för andra godkända indikationer för filgrastim.

Pediatriska patienter med allvarlig kronisk neutropeni (SCN)

Fall av minskad bentäthet och osteoporos har rapporterats hos pediatriska patienter med allvarlig kronisk neutropeni som långtidsbehandlas med filgrastim.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Effekterna efter överdosering med filgrastim har inte studerats.

Utsättande av filgrastimbehandling resulterar vanligen i en 50 % nedgång i antalet cirkulerande neutrofila granulocyter inom 1 till 2 dagar, med återgång till normalnivå inom 1 till 7 dagar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunstimulerande medel, kolonistimulerande faktorer, ATC-kod: L03AA02

Nivestim tillhör gruppen ”biosimilars”. Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu/>.

Humant G-CSF är ett glykoprotein som reglerar produktion och frisättning av funktionella neutrofila granulocyter från benmärg. Nivestim innehållande r-metHuG-CSF (filgrastim) orsakar en markant ökning av antalet neutrofila granulocyter i perifert blod inom 24 timmar efter administrering, samt en mindre ökning av antalet monocytter. Hos vissa patienter med SCN kan filgrastim även inducera en mindre ökning av antalet cirkulerande eosinofila och basofila granulocyter i förhållande till basvärdet. En del av dessa patienter kan ha eosinofili eller basofili före behandlingen. Ökningen av antalet neutrofila granulocyter är dosberoende vid rekommenderad dos. Neutrofila granulocyter som produceras i samband med behandling med filgrastim uppvisar normal eller ökad funktion i tester av kemotaxi och fagocytos. Vid avslutad filgrastimbehandling minskar antalet cirkulerande neutrofila granulocyter med 50 % inom 1 till 2 dagar och återgår till normala värden inom 1 till 7 dagar.

Behandling med filgrastim till patienter som behandlas med cytotoxisk kemoterapi leder till en signifikant minskning av förekomst, svårighetsgrad och duration av neutropeni och febril neutropeni. Behandling med filgrastim minskar signifikant den febrila neutropenins varaktighet, antibiotikaanvändningen och sjukhusvistelsen efter induktionskemoterapi vid akut myeloisk leukemi eller myeloablativ behandling följt av benmärgstransplantation. Incidensen av feber och dokumenterade infektioner minskade inte vid någon av dessa behandlingar. Durationen av feber

minskade inte hos patienter som genomgick myeloablativ behandling följt av benmärgstransplantation.

Behandling med filgrastim, enbart eller efter kemoterapi, mobiliserar hematopoetiska stamceller till perifert blod. Dessa autologa PBPC kan skördas och infunderas efter cytotoxisk kemoterapi i högdos, antingen istället för eller som tillägg till benmärgstransplantation. Infusion av perifera stamceller påskyndar hematopoesens återhämtning och minskar durationen för risk för blödningskomplikationer och behovet av trombocyttransfusioner.

Mottagare av allogena PBPC mobiliserade med filgrastim erhöll signifikant snabbare hematologisk återhämtning, vilket gav en signifikant kortare tid för trombocytåterhämtning utan behandlingsstöd jämfört med vid allogen benmärgstransplantation.

En retrospektiv europeisk studie som utvärderade användningen av G-CSF efter allogen benmärgstransplantation hos patienter med akut leukemi tydde på ökad risk för GvHD, behandlingsrelaterad mortalitet och mortalitet vid administrering av G-CSF. I en separat retrospektiv internationell studie på patienter med akut och kronisk myelogen leukemi observerades ingen effekt på risken för GvHD, behandlingsrelaterad mortalitet och mortalitet. En metaanalys av studier på allogena transplantationer, omfattande resultat från nio prospektiva randomiserade prövningar, åtta retrospektiva studier och en fallkontrollerad studie, påvisades ingen effekt på riskerna för akut GvHD, kronisk GvHD eller tidig behandlingsrelaterad mortalitet.

| Relativ risk (95 % KI) för GvHD och behandlingsrelaterad mortalitet efter behandling med G-CSF efter benmärgstransplantation | | | | | |
|---|--------------------------|----------|--------------------------------|----------------------|--|
| Publikation | Studieperiod | N | Akut GvHD av grad II–IV | Kronisk GvHD | Behandlingsrelaterad mortalitet |
| Metaanalys (2003) | 1986 – 2001 ^a | 1 198 | 1,08 (0,87; 1,33) | 1,02 (0,82; 1,26) | 0,70 (0,38; 1,31) |
| Europeisk retrospektiv studie (2004) | 1992 – 2002 ^b | 1 789 | 1,33 (1,08; 1,64) | 1,29 (1,02; 1,61) | 1,73 (1,30; 2,32) |
| Internationell retrospektiv studie (2006) | 1995 – 2000 ^b | 2 110 | 1,11 (0,86; 1,42) | 1,10 (0,86; 1,39) | 1,26 (0,95; 1,67) |

^a Analysen omfattar studier med benmärgstransplantation under denna period. Vissa studier använde GM-CSF.

^b Analysen omfattar patienter som fick benmärgstransplantation under denna period.

Användning av filgrastim för mobilisering av PBPC hos friska donatorer före allogen PBPC-transplantation

Hos friska donatorer möjliggör en dos om 10 µg/kg/dag administrerat subkutant under 4 till 5 dagar i följd ett resultat av $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺-celler/kg av mottagarens kroppsvikt hos de flesta donatorerna efter två leukafereser.

Behandling med filgrastim till patienter, barn eller vuxna, med SCN (svår kongenital, cyklisk och idiopatisk neutropeni) inducerar en ihållande ökning av antalet neutrofila granulocyter i perifert blod och en reduktion av antalet infektioner och relaterade händelser.

Behandling med filgrastim normaliserar antalet neutrofila granulocyter hos patienter med HIV-infektion. Detta underlättar planerad dosering av antivirala och/eller andra myelosuppressiva läkemedel. Det finns inga belägg för att HIV-infekterade patienter som behandlas med filgrastim visar en ökning i HIV-replikation.

Som andra hematopoetiska tillväxtfaktorer har G-CSF visat *in vitro* stimulerande egenskaper på humana endotelceller.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

En randomiserad öppen, endos, jämförande, tvåvägs, crossover-studie hos 46 friska frivilliga visade att Nivestims farmakokinetikprofil var jämförbar med referensprodukten efter subkutan och intravenös administrering. En annan randomiserad, dubbelblind, flerdos, jämförande, tvåvägs crossover-studie hos 50 friska frivilliga visade att Nivestims farmakokinetikprofil var jämförbar med referensprodukten efter subkutan administrering.

Clearance av filgrastim har visats följa första ordningens farmakokinetik både efter subkutan och efter intravenös administrering. Halveringstiden för elimination av filgrastim i serum är cirka 3,5 timmar och clearance är ungefär 0,6 ml/min/kg. Kontinuerlig infusion av filgrastim över en period på upp till 28 dagar till patienter som återhämtar sig efter autolog benmärgstransplantation, visade inga tecken på läkemedelsackumulering och resulterade i jämförbara halveringstider. Det finns en positiv linjär korrelation mellan dos och serumkoncentration av filgrastim både vid intravenös och vid subkutan administrering. Efter subkutan administrering av rekommenderade doser bibehölls serumkoncentrationer över 10 ng/ml under 8 till 16 timmar. Distributionsvolymen i blod är cirka 150 ml/kg.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Filgrastim studerades i allmäntoxicitetsstudier, upp till 1 år långa. Resultaten visade förändringar som kunde tillskrivas de förväntade farmakologiska verkningarna, däribland ökat antal leukocyter, myeloid benmärgshyperplasi, extramedullär granulopoes och förstörd mjälte. Samtliga förändringar gick tillbaka efter avslutad behandling.

Effekterna av filgrastim på fosterutveckling har studerats i råttor och kaniner. Intravenös (80 µg/kg/dag) administrering av filgrastim till kaniner under organogenes perioden var toxiskt för modern och ökade antalet spontana fosterförluster och embryoförluster efter implantation, och minskade antalet levande ungar per kull samt vikten hos de nyfödda ungarna.

Baserat på data som rapporterats för en annan filgrastimprodukt som motsvarar originalprodukten, observerades jämförbara resultat och dessutom ökat antal fostermissbildningar vid dosen 100 µg/kg/dag. Detta är en dos som är toxisk för modern och som motsvarar en systemisk exponering som är omkring 50-90 gånger högre än den som observerats hos patienter som har behandlats med den kliniska dosen 5 µg/kg/dag. Högsta dos som inte hade några embryo-fetala toxicitetseffekter i denna studie var 10 µg/kg/dag, vilket motsvarar en systemisk exponering som är omkring 3-5 gånger högre än den som observerats hos patienter som har behandlats med den kliniska dosen.

Hos dräktiga honråttor observerades inte någon toxicitet för modern eller fostren vid doser på upp till 575 µg/kg/dag. Avkomman från råttor som fick filgrastim under den perinatale perioden eller diperioden uppvisade fördröjd extern differentiering och hämmad tillväxt (≥ 20 µg/kg/dag) och något lägre överlevnad (100 µg/kg/dag).

Filgrastim hade ingen synbar effekt på fertiliteten hos varken honråttor eller hanråttor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Ättiksyra, koncentrerad
Natriumhydroxid
Sorbitol (E420)
Polysorbit 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Nivestim ska inte spädas i natriumkloridlösning.

Utspädd filgrastim kan adsorberas till glas- och plastmaterial utom när det är utspätt i 5%-ig glukoslösning (se avsnitt 6.6).

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Förfylld spruta

30 månader.

Efter utspädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet för utspädd lösning för infusion har visats i 24 timmar vid 2 °C till 8 °C. Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden och förvaringsbetingelser användarens ansvar. Förvaringstiden ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C till 8 °C såvida inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras och transporteras kallt (2 °C – 8 °C).

Får ej frysas.

Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Oavsiktlig nedfrysning i upp till 24 timmar påverkar inte Nivestims stabilitet. De frysta förfyllda sprutorna kan tinas upp och sedan kylskåpsförvaras för framtida bruk. Om exponeringen varit längre än 24 timmar eller om läkemedlet varit fryst mer än en gång ska Nivestim INTE användas.

Inom hållbarhetstiden och för ambulatorisk användning kan patienten ta ut produkten ur kylskåpet och förvara det i rumstemperatur (inte över 25 °C) under en enstaka period i upp till 15 dagar. Vid slutet av denna period ska produkten inte sättas tillbaka i kylskåp utan ska kasseras.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Nivestim 12 ME/0,2 ml injektions-/infusionsvätska, lösning

Förfylld spruta (typ I glas) med en injektionsnål (rostfritt stål) med nålskydd innehållande 0,2 ml injektions-/infusionsvätska, lösning.

Nivestim 30 ME/0,5 ml injektions-/infusionsvätska, lösning, Nivestim 48 ME/0,5 ml injektions-/infusionsvätska, lösning

Förfylld spruta (typ I glas) med en injektionsnål (rostfritt stål) med nålskydd innehållande 0,5 ml injektions-/infusionsvätska, lösning.

Varje förfylld spruta har en nål med ett påsatt stickskydd som innehåller ”epoxyprene”, ett derivat av naturgummilates som kan komma i kontakt med nålen.

Förpackningsstorlekar på 1, 5, 8 eller 10 förfyllda sprutor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Vid behov kan Nivestim spädas i 5%-ig glukoslösning.

Spädning till en slutkoncentration mindre än 0,2 ME (2 µg) per ml rekommenderas aldrig.

Lösningen ska inspekteras visuellt före användning. Bara klara lösningar utan partiklar ska användas.

För patienter som behandlas med filgrastim spätt till en koncentration lägre än 1,5 ME (15 µg) per ml bör humant serumalbumin (HSA) tillföras till en slutkoncentration av 2 mg/ml.

Exempel: Vid en slutlig injektionsvolym av 20 ml då totaldosen av filgrastim är lägre än 30 ME (300 µg) ska man tillsätta 0,2 ml 20 % human serumalbuminlösning Ph.Eur.

Nivestim innehåller inget konserveringsmedel. Beroende på risken för mikrobiell kontaminering är Nivestim förfyllda sprutor endast avsedda för engångsbruk.

Utspädd i 5%-ig glukoslösning är filgrastim kompatibelt med glas och flera olika plaster inklusive PVC, polyolefin (kopolymer av polypropen och polyeten) och polypropen.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 08 juni 2010

Datum för den senaste förnyelsen: 27 maj 2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Nivestim 12 ME/0,2 ml injektions-/infusionsvätska, lösning
filgrastim

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En förfylld spruta innehåller 12 miljoner enheter (ME) (120 mikrogram) filgrastim i 0,2 ml (0,6 mg/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: ättiksyra, natriumhydroxid, polysorbat 80, sorbitol (E420) och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektions-/infusionsvätska, lösning
1 förfylld spruta med 0,2 ml.
5 förfyllda sprutor med 0,2 ml.
8 förfyllda sprutor med 0,2 ml.
10 förfyllda sprutor med 0,2 ml.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Endast för engångsbruk.
För intravenös eller subkutan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Den förfyllda sprutan är försedd med ett nålskydd för att undvika stickskador. Se bipacksedeln för användning av nålskyddet.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP
Användes inom 24 timmar efter spädning.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras och transporteras kallt (2 °C-8 °C). Får ej frysas. Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Nivestim 12 ME/0,2 ml

17. UNIK IDENTITETS BETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
SPRUTETIKETT

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,2 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nivestim 30 ME/0,5 ml injektions-/infusionsvätska, lösning
filgrastim

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En förfylld spruta innehåller 30 miljoner enheter (ME) (300 mikrogram) filgrastim i 0,5 ml (0,6 mg/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: ättiksyra, natriumhydroxid, polysorbat 80, sorbitol (E420) och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektions-/infusionsvätska, lösning
1 förfylld spruta med 0,5 ml.
5 förfyllda sprutor med 0,5 ml.
8 förfyllda sprutor med 0,5 ml.
10 förfyllda sprutor med 0,5 ml.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Endast för engångsbruk.
För intravenös eller subkutan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Den förfyllda sprutan är försedd med ett nålskydd för att undvika stickskador. Se bipacksedeln för användning av nålskyddet.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP
Användes inom 24 timmar efter spädning.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras och transporteras kallt (2 °C-8 °C). Får ej frysas. Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Nivestim 30 ME/0,5 ml

17. UNIK IDENTITETS BETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
SPRUTETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,5 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nivestim 48 ME/0,5 ml injektions-/infusionsvätska, lösning
filgrastim

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En förfylld spruta innehåller 48 miljoner enheter (ME) (480 mikrogram) filgrastim i 0,5 ml (0,96 mg/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: ättiksyra, natriumhydroxid, polysorbat 80, sorbitol (E420) och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektions-/infusionsvätska, lösning

1 förfylld spruta med 0,5 ml.

5 förfyllda sprutor med 0,5 ml.

8 förfyllda sprutor med 0,5 ml.

10 förfyllda sprutor med 0,5 ml.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Endast för engångsbruk.

För intravenös eller subkutan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Den förfyllda sprutan är försedd med ett nålskydd för att undvika stickskador. Se bipacksedeln för användning av nålskyddet.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Användes inom 24 timmar efter spädning.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras och transporteras kallt (2 °C-8 °C). Får ej frysas. Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Nivestim 48 ME/0,5 ml

17. UNIK IDENTITETS BETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
SPRUTETIKETT

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,5 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Nivestim 12 ME/0,2 ml injektions-/infusionsvätska, lösning
Nivestim 30 ME/0,5 ml injektions-/infusionsvätska, lösning
Nivestim 48 ME/0,5 ml injektions-/infusionsvätska, lösning
filgrastim

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande

1. Vad Nivestim är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Nivestim
3. Hur du använder Nivestim
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Nivestim ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Nivestim är och vad det används för

Nivestim är en tillväxtfaktor för vita blodkroppar (granulocytkolonistimulerande faktor) och tillhör en grupp läkemedel som kallas cytokiner. Tillväxtfaktorer är proteiner som produceras naturligt i kroppen, men de kan även tillverkas genom bioteknik för att användas som läkemedel. Nivestim verkar genom att stimulera benmärgen till att producera fler vita blodkroppar.

Antalet vita blodkroppar kan vara lågt (neutropeni) av olika anledningar och det gör att kroppen får svårare att bekämpa infektioner. Nivestim stimulerar benmärgen till att snabbt producera nya vita blodkroppar.

Nivestim kan användas till följande:

- För att öka antalet vita blodkroppar efter behandling med kemoterapi för att bidra till att förhindra infektioner.
- För att öka antalet vita blodkroppar efter benmärgstransplantation för att bidra till att förhindra infektioner.
- Före kemoterapi i höga doser för att göra så att benmärgen producerar fler stamceller som kan samlas in och ges tillbaka till dig efter behandlingen. Stamcellerna kan tas från dig eller från en donator. De återförs sedan till benmärgen där de producerar blodkroppar.
- För att öka antalet vita blodkroppar om du lider av svår kronisk neutropeni, för att bidra till att förhindra infektioner.
- Till patienter med långt gången HIV-infektion, för att bidra till att minska risken för infektioner.

2. Vad du behöver veta innan du använder Nivestim

Använd inte Nivestim

- om du är allergisk mot filgrastim eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Nivestim.

Tala om för läkaren innan behandlingen påbörjas **om du har**

- sicklecellanemi, eftersom Nivestim kan orsaka sicklecellkris
- osteoporos (benskörhet).

Tala omedelbart om för läkaren under behandlingen med Nivestim, om du

- drabbas av plötsliga tecken på allergi, som utslag, klåda eller nässelutslag, svullnader i ansiktet, läpparna, tungan eller andra kroppsdelar, andnöd, väsljud eller andningssvårigheter eftersom dessa kan vara tecken på en allvarlig allergisk reaktion (överkänslighet).
- drabbas av svullnad i ansiktet eller fotlederna, blod i urinen eller brunfärgad urin eller om du tycker att du kissar mindre än vanligt (glomerulonefrit).
- får ont i övre vänstra delen av magen, nedanför revbenen på vänster sida eller vid spetsen på vänster skulderblad (detta kan vara symtom på förstörd mjälte (s.k. splenomegali) eller eventuellt brusten mjälte).
- blöder eller får blåmärken ovanligt lätt (det kan vara symtom på lågt antal blodplättar (trombocytopeni), som gör att blodet inte koagulerar som det ska).

Inflammation i aortan (det stora blodkärl som transporterar blod från hjärtat och ut i kroppen) har rapporterats med frekvensen ”sällsynt” hos cancerpatienter och friska donatorer. Symtomen kan innefatta feber, buksmärta, sjukdomskänsla, ryggsmärta och ökade inflammatoriska markörer. Tala om för din läkare om du upplever dessa symtom.

Otillfredsställande behandlingssvar

Om du svarar sämre eller slutar att svara på filgrastimbehandlingen kommer läkaren att undersöka vad som orsakar detta. Läkaren kommer bland annat att kontrollera om du har utvecklat antikroppar som neutraliserar filgrastims aktivitet.

Läkaren kan vilja övervaka dig noggrant, se avsnitt 4 i denna bipacksedel.

Om du är patient och har svår kronisk neutropeni kan det finnas en risk att du får cancer i blodet (leukemi, myelodysplastiskt syndrom (MDS)). Tala med din läkare om riskerna för att få cancer i blodet och vilka undersökningar som bör göras. Om du får cancer eller det finns en sannolikhet för att du kan få cancer i blodet ska du inte använda Nivestim, om inte läkaren sagt åt dig att göra det.

Om du är stamcellsdonator måste du vara mellan 16 och 60 år.

Var särskilt försiktig med andra läkemedel som stimulerar de vita blodkropparna

Nivestim hör till en grupp läkemedel som stimulerar produktionen av vita blodkroppar. Hälso- och sjukvårdspersonalen ska alltid notera i journalen exakt vilket läkemedel du använder.

Andra läkemedel och Nivestim

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Graviditet och amning

Nivestim har inte undersökts på gravida eller ammande kvinnor.

Nivestim rekommenderas inte under graviditet.

Det är viktigt att du talar om för läkaren om du:

- är gravid eller ammar
- tror att du kan vara gravid, eller
- planerar att skaffa barn.

Tala om för läkaren om du blir gravid under tiden du behandlas med Nivestim.

Om inte läkaren säger något annat ska du sluta amma om du använder Nivestim.

Körförmåga och användning av maskiner

Nivestim kan ha mindre effekt på förmågan att köra bil och använda maskiner. Detta läkemedel kan orsaka yrsel. Du bör vänta och se hur du mår efter att du tagit Nivestim, innan du kör bil eller använder maskiner.

Nivestim innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos om 0,6 mg/ml eller 0,96 mg/ml, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Nivestim innehåller sorbitol

Detta läkemedel innehåller 50 mg sorbitol per ml.

Sorbitol är en källa till fruktos. Om du (eller ditt barn) har hereditär fruktosintolerans, en sällsynt, ärftlig sjukdom, ska du (eller ditt barn) inte använda detta läkemedel. Patienter med hereditär fruktosintolerans kan inte bryta ner fruktos, vilket kan orsaka allvarliga biverkningar.

Kontakta läkare innan du använder detta läkemedel om du (eller ditt barn) har hereditär fruktosintolerans, eller om ditt barn inte längre kan äta söt mat eller dryck utan att må illa, kräks eller känner obehag så som uppblåsthet, magkramper eller diarré.

3. Hur du använder Nivestim

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur får jag Nivestim och hur stor är dosen?

Nivestim ges oftast som en daglig injektion i vävnaden precis under huden (en så kallad subkutan injektion). Det kan också ges som en daglig, långsam injektion i en ven (en så kallad intravenös infusion). Hur stor dos du får beror på din sjukdom och din vikt. Läkaren berättar hur mycket Nivestim du ska ta.

Patienter som genomgår benmärgstransplantation efter kemoterapi:

I normala fall får du den första dosen Nivestim när det har gått minst 24 timmar efter kemoterapi-behandlingen och minst 24 timmar efter att du fått ditt benmärgstransplantat.

Du, eller personer som sköter om dig, kan få undervisning i hur man ger subkutana injektioner så att du kan fortsätta din behandling hemma. Du bör dock inte pröva detta själv om du inte fått tillräckligt med undervisning först av din vårdgivare.

Hur länge behöver jag ta Nivestim?

Du kommer att behöva ta Nivestim tills antalet vita blodkroppar är normalt. Man kommer att ta blodprover regelbundet för att kontrollera antalet vita blodkroppar i din kropp. Din läkare berättar hur

länge du behöver ta Nivestim.

Användning för barn

Nivestim används för att behandla barn som får kemoterapi eller som har lågt antal vita blodkroppar (neutropeni). Dosering till barn som får kemoterapi är densamma som till vuxna.

Om du använt för stor mängd av Nivestim

Öka inte dosen som läkaren har ordinerat. Om du tror att du har injicerat mer Nivestim än du skulle, kontakta din läkare så snart som möjligt.

Om du har glömt att använda Nivestim

Om du har missat en injektion, eller har injicerat för lite, kontakta din läkare så snart som möjligt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Tala omedelbart om för läkaren under behandlingen:

- Om du får en allergisk reaktion med svaghet, blodtrycksfall, andningssvårigheter, svullnad av ansiktet (anafylaxi), hudutslag, kliande utslag (nässelutslag), svullnad av ansikte, läppar, mun, tunga eller svalg (angioödem) och andfåddhet (dyspné).
- Om du får hosta, feber och svårt att andas (dyspné). Detta kan vara ett tecken på akut andnödssyndrom (ARDS).
- Om du får en njurskada (glomerulonefrit). Njurskador har observerats hos patienter som får filgrastim. Kontakta läkaren omedelbart om du blir uppsvullen i ansiktet eller kring fotlederna, får blod i urinen eller brunfärgad urin, eller märker att du inte kissar lika ofta som vanligt.
- Om du får någon eller några av följande biverkningar:
 - o Svullnader eller vätskeansamlingar, vilket kan vara förknippat med att urineringen sker mer sällan än vanligt, andningssvårigheter, svullen buk och en känsla av övermättnad, samt en allmän trötthetskänsla. Dessa symtom utvecklas ofta i snabb takt. Dessa symtom kan vara tecken på en biverkning som kallas ”kapillärläckagesyndrom” och som gör att vätska läcker från små blodkärl ut i kroppen. Detta tillstånd måste behandlas omedelbart.
- Om du samtidigt får två eller flera av några av följande symtom:
 - o feber, eller frossbrytningar, eller fryser kraftigt, snabba hjärtslag, förvirring eller desorientering, andfåddhet, kraftig smärta eller obehagskänsla samt kallsvettig eller svettig hud. Detta kan vara symtom på ett tillstånd som kallas ”sepsis” (eller ”blodförgiftning”), en allvarlig infektion med inflammation i hela kroppen, vilket kan vara livshotande och kräver omedelbar läkarvård.
- Om du får ont i övre vänstra delen av magen (buk), smärta under revbenen på vänster sida, eller vid skulderbladets spets, eftersom det kan tyda på problem med mjälten (förstorad mjälte (splenomegali) eller brusten mjälte).
- Om du behandlas för allvarlig kronisk neutropeni och har blod i urinen (hematuri). Läkaren kan behöva kontrollera din urin regelbundet om du drabbas av denna biverkning eller om du har protein (äggvita) i urinen (proteinuri).

En vanlig biverkning av filgrastim är värk i muskler och skelett (muskuloskeletal smärta), som kan lindras med vanliga smärtstillande medel (analgetika). Patienter som genomgår en stamcells- eller benmargstransplantation kan drabbas av så kallad transplantat-mot-värd-sjukdom (GvHD). Detta är en

reaktion hos de donerade cellerna riktad mot patienten som får transplantatet. Tecken och symtom på detta tillstånd är utslag i handflatorna eller på fotsulorna, sår i munhålan, tarmen, levern, huden, eller i ögonen, lungor, vagina och leder.

Hos friska stamcellsdonatorer kan en ökning av antalet vita blodkroppar (leukocytos) och minskning av antalet blodplättar ske. Detta försämrar blodets förmåga att levera sig (trombocytopeni). Läkaren kommer att kontrollera detta.

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- minskat antal blodplättar, vilket minskar blodets förmåga att levera sig (trombocytopeni)
- lågt antal röda blodkroppar (anemi)
- huvudvärk
- diarré
- kräkningar
- illamående
- onormalt håravfall eller hårförtunning (alopeci)
- trötthet (utmattning)
- ömhet och svullnad i slemhinnan på insidan av matsmältningskanalen, som löper från munnen till anus (mukosit)
- feber (pyrexia).

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- inflammation i lungorna (bronkit)
- övre luftvägsinfektion
- urinvägsinfektion
- minskad aptit
- svårt att sova (insomni)
- yrsel
- minskad känslighet för beröring, i synnerhet hudstimulering (hypestesi)
- stickningar eller domningar i händer eller fötter (parestesi)
- lågt blodtryck (hypotoni)
- högt blodtryck (hypertoni)
- hosta
- blodiga upphostningar (hemoptys)
- smärta i munnen och svalget (orofaryngeal smärta)
- näsblod (epistaxis)
- förstoppning
- smärta i munnen
- förstörd lever (hepatomegali)
- utslag
- hudrodnad (erytem)
- muskelspasmer
- smärta i samband med urinering (dysuri)
- bröstsmärta
- smärta
- allmän svaghetskänsla (asteni)
- allmän sjukdomskänsla
- svullnad i händer och fötter (perifert ödem)
- förhöjda nivåer av vissa enzymer i blodet
- förändringar i blodkemin
- transfusionsreaktioner.

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- ökat antal vita blodkroppar (leukocytos)
- allergisk reaktion (överkänslighet)

- avstötning av transplanterad benmärg (transplantat-mot-värd-sjukdom)
- höga halter urinsyra i blodet, vilket kan orsaka gikt (hyperurikemi) (förhöjd nivå av urinsyra i blodet)
- leverskada som orsakas av blockering av de tunna venerna inuti levern (veno-ocklusiv sjukdom)
- försämrad lungfunktion som leder till andfåddhet (andningssvikt)
- svullnad och/eller vätskeansamling i lungorna (lungödem)
- inflammation i lungorna (interstitiell lungsjukdom)
- onormal röntgenbild av lungorna (lunginfiltrat)
- blödning från lungorna (pulmonell blödning)
- minskat syreupptag i lungorna (hypoxi)
- upphöjda hudutslag (makulopapulära utslag)
- sjukdom som gör att skelettet blir skörare, vilket gör att skelettet blir svagare och lättare kan brytas (osteoporos)
- reaktion vid injektionsstället.

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare):

- svår smärta i skelettet, bröstet, tarmarna eller lederna (sicklecellanemi med kris)
- plötslig livshotande allergisk reaktion (anafylaktisk reaktion)
- giktliknande smärta och svullnader i leder (pseudogikt)
- förändringar av vätskeregleringen i kroppen, vilket kan leda till svullnader (vätskevolymenrubbnings)
- inflammation i hudens blodkärl (kutan vaskulit)
- plommonfärgade, upphöjda, smärtsamma sår på armar och ben och ibland i ansiktet och på halsen, med feber (Sweets syndrom)
- förvärrad reumatoid artrit
- ovanliga förändringar i urinen
- minskad bentäthet
- inflammation i aortan (det stora blodkärl som transporterar blod från hjärtat och ut i kroppen), se avsnitt 2.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Nivestim ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Använd före utgångsdatum som anges på ytterkartongen och på den förfyllda sprutan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras och transporteras kallt (2 °C-8 °C). Får ej frysas. Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Sprutan kan tas ut ur kylskåpet och lämnas i rumstemperatur under en enstaka period av maximalt 15 dagar (dock inte över 25 °C).

Använd inte detta läkemedel om du märker att det är grumligt eller om det finns partiklar i det.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är filgrastim. Varje ml innehåller 60 miljoner enheter [ME] (600 mikrogram) eller 96 miljoner enheter [ME] (960 mikrogram) filgrastim.
- Nivestim 12 ME/0,2 ml injektions-/infusionsvätska, lösning; varje förfylld spruta innehåller 12 miljoner enheter (ME), 120 mikrogram filgrastim i 0,2 ml (motsvarande 0,6 mg/ml).
- Nivestim 30 ME/0,5 ml injektions-/infusionsvätska, lösning; varje förfylld spruta innehåller 30 miljoner enheter (ME), 300 mikrogram filgrastim i 0,5 ml (motsvarande 0,6 mg/ml).
- Nivestim 48 ME/0,5 ml injektions-/infusionsvätska, lösning; varje förfylld spruta innehåller 48 miljoner enheter (ME), 480 mikrogram filgrastim i 0,5 ml (motsvarande 0,96 mg/ml).
- Övriga innehållsämnen är ättiksyra (koncentrerad), natriumhydroxid, sorbitol E420, polysorbit 80 och vatten för injektionsvätskor.

Nivestims utseende och förpackningsstorlekar

Nivestim är en klar färglös lösning för injektion/infusion i förfyllda sprutor av glas med en injektionsnål (rostfritt stål) försedd med nålskydd. Stickskyddet innehåller ”epoxyprene”, ett derivat av naturgummilates som kan komma i kontakt med nålen.

Det är 1, 5, 8 eller 10 sprutor i varje förpackning. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

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

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

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

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu/>.

Information om hur patienten injicerar sig själv

Detta avsnitt innehåller information om hur du ger dig själv en injektion med Nivestim. Det är viktigt att du inte försöker ge dig själv en injektion utan att först ha fått särskild träning av din läkare eller sjuksköterska. Det är också viktigt att du slänger sprutorna i en (punkteringssäker) behållare för kassering av vassa föremål. Om du inte är säker på hur du ger dig själv en injektion eller om du har frågor, kontakta din läkare eller sjuksköterska för att få hjälp.

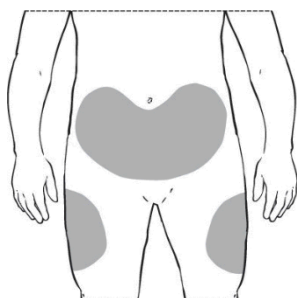
Hur ger jag mig själv Nivestim?

Nivestim ges normalt en gång dagligen som en injektion, vanligen i vävnaden strax under huden. Detta kallas en subkutan injektion.

Genom att lära dig hur du ger dig själv injektioner så behöver du inte sitta hemma och vänta på att en sjuksköterska ska ringa dig och du behöver inte gå till sjukhuset eller kliniken varje dag för att få dina injektioner.

Du behöver ta dina injektioner på ungefär samma tid varje dag. De mest lämpliga injektionsställena är följande:

- på framsidan av låren,
- buken, förutom området kring naveln.



Det är bättre att byta injektionsställe varje dag för att undvika risken för smärtor på ett ställe.

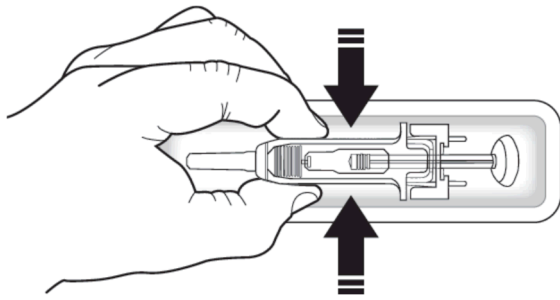
Utrustning som du behöver för injektionen

För att ge dig själv en subkutan injektion behöver du följande:

- En ny förfylld spruta med Nivestim
- En (punkteringssäker) behållare för kassering av vassa föremål för att kunna kasta använda sprutorna på ett säkert sätt.
- Antiseptiska servetter (om det rekommenderas av din läkare eller sjuksköterska)

Hur ger jag mig själv en subkutan injektion med Nivestim?

1. Försök att ta injektionen ungefär samma tid varje dag.
2. Ta ut kartongen som innehåller Nivestim förfylld spruta ur kylskåpet.
3. Ta ut blisterbrickan som innehåller den förfyllda sprutan ur kartongen. Om kartongen innehåller blisterbrickor med fler än en förfylld spruta ska du riva av blisterbrickan som innehåller en förfylld spruta längs den perforerade delen och lägga tillbaka resten av blisterbrickorna som innehåller förfyllda sprutor i kartongen och sedan lägga kartongen i kylskåpet.
4. Öppna blisterbrickan som innehåller den förfyllda sprutan genom att dra av locket från blisterbrickan. Ta ut den förfyllda sprutan ur blisterbrickan genom att ta tag i sprutans huvuddel.
 - Ta **inte** tag i det grå stickskyddet eller sprutkolven.



Kontrollera sprutan för att säkerställa att nålskyddet täcker den förfyllda sprutans cylinder. Tryck **inte** nålskyddet över stickskyddet före injektionen. Det kan aktivera eller låsa nålskyddet. Om nålskyddet täcker nålen innebär det att det har aktiverats.

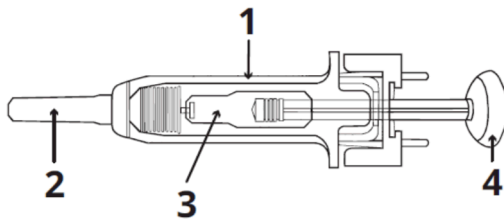
Kontrollera att lösningen är klar, färglös och fri från synliga partiklar. Inspektera **inte** produkten genom plasten i säkerhetsanordningen.

Kontrollera datumet på etiketten för att säkerställa att läkemedlet inte har passerat utgångsdatumet.

Se till att du har en (punkteringssäker) behållare för kassering av vassa föremål nära till hands.

Låt den förfyllda sprutan nå rumstemperatur (cirka 25 °C). Det tar 15-30 minuter.

- Ta **inte** bort sprutans stickskydd medan den förfyllda sprutan når rumstemperatur.
- Skaka **inte** sprutan.



| | |
|---|------------|
| 1 | Nålskydd |
| 2 | Stickskydd |
| 3 | Läkemedel |
| 4 | Sprutkolv |

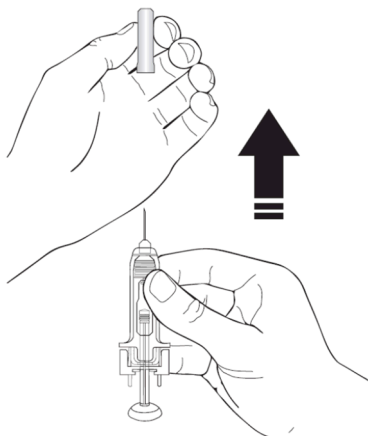
• **Använd inte Nivestimsprutan om:**

- kartongen är öppnad eller skadad.
- nålskyddet saknas, har lossnat eller har aktiverats.
- läkemedlet är grumligt eller missfärgat eller om vätskan innehåller flytande partiklar.
- någon del av den förfyllda sprutan verkar ha en spricka eller har gått sönder eller om någon vätska har läckt ut ur sprutan.
- den förfyllda sprutan har tappats. Den förfyllda sprutan kan ha gått sönder även om du inte kan se skadan.
- stickskyddet saknas eller inte sitter fast ordentligt.
- utgångsdatumet som anges på etiketten har passerats.

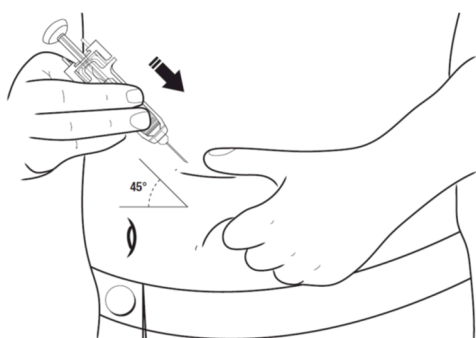
I alla ovanstående fall ska du kassera den förfyllda sprutan och använda en ny förfylld spruta.

5. Sök upp en bekväm och väl upplyst plats och kontrollera dosen som du har fått förskrivit.
6. Tvätta dina händer noggrant med tvål och vatten.
7. Håll i mitten av nålskyddet på den förfyllda sprutan med stickskyddet pekandes uppåt.
 - Håll **inte** i kolvhuvudet, kolven eller stickskyddet.
 - Dra **aldrig** tillbaka kolven.
 - Ta **inte** av stickskyddet från den förfyllda sprutan förrän du är redo att injicera ditt läkemedel.

8. Ta av stickskyddet från sprutan genom att hålla i cylindern och försiktigt dra stickskyddet rakt ut och bort från din kropp utan att vrida det. Kasta stickskyddet. Sätt **inte** tillbaka stickskyddet över nålen. Tryck **inte** på kolven, vidrör **inte** nålen och skaka **inte** sprutan.



9. Sprutan är nu färdig att användas. Det kan finnas en liten luftbubbla i sprutan. Du behöver inte avlägsna luftbubblan innan injicering. Injicering av lösningen med en luftbubbla är ofarligt.
10. Bestäm var Nivestim ska injiceras - hitta ett ställe på framsidan av buken eller på framsidan av låren. Välj ett nytt injiceringsställe varje gång. Välj **inte** ett område som är ömt, rött, har blåmärken eller ärr. Tvätta av området med en antiseptisk servett.
11. Ta tag i en stor bit hud men rör inte området som du har tvättat.
12. Håll den förfyllda sprutan med den andra handen som om du håller i en penna. Stick in nålen i huden med en snabb "pilkastningsliknande" rörelse med en vinkel på ungefär 45°, såsom visas på bilden.



13. Dra ut kolven lite för att kontrollera att det inte finns blod i nålen. Om du ser blod i sprutan, ta ut nålen och stick in den på ett nytt ställe. Tryck sakta ner kolven tills allt innehåll i sprutan har tömts.
14. Ta bort sprutan från huden när du injicerat all vätska.
15. Säkerställ att nålskyddet täcker nålen enligt instruktionerna för aktivt eller passivt nålskydd nedan.
16. Försök **inte** sätta tillbaka stickskyddet igen. Placera sprutan i en (punkteringssäker) behållare för kassering av vassa föremål.
- Förvara de använda sprutorna utom syn- och räckhåll för barn.
 - Kasta **aldrig** använda sprutor bland vanligt hushållsavfall.

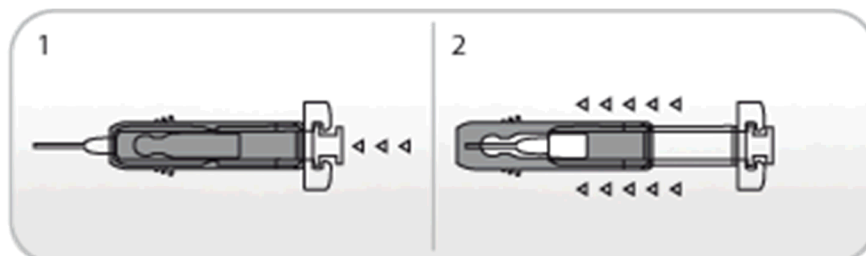
Kom ihåg

De flesta människor kan lära sig att ge sig själva en subkutan injektion men om du upplever svårigheter ska du inte tveka att be om hjälp och råd från din läkare eller sjuksköterska.

Användning av UltraSafe aktivt nålskydd för Nivestim 12 ME/0,2 ml injektions-/infusionsvätska, lösning

Den förfyllda sprutan har ett UltraSafe aktivt nålskydd för att skydda från stickskador. Vid hantering av den förfyllda sprutan ska du hålla händerna bakom nålen.

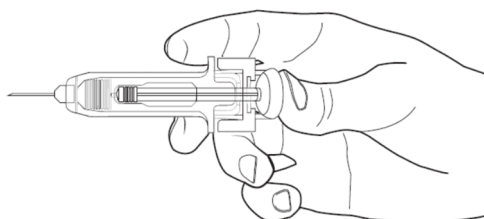
1. Utför injektionen med den teknik som beskrivs ovan.
2. När du slutfört injiceringen ska du dra fram nålskyddet tills nålen är helt täckt (nålskyddet "klickar" på plats).



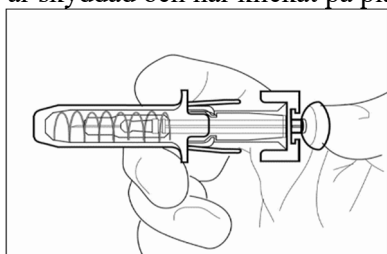
Användning av UltraSafe passivt nålskydd för Nivestim 30 ME/0,5 ml injektions-/infusionsvätska, lösning och Nivestim 48 ME/0,5 ml injektions-/infusionsvätska, lösning

Den förfyllda sprutan är försedd med ett UltraSafe passivt nålskydd för att skydda mot stickskador. Håll händerna bakom nålen, när du hanterar den förfyllda sprutan.

1. Utför injektionen med den teknik, som beskrivs ovan.
2. Tryck på kolven samtidigt som du håller i fingerflänsen tills hela dosen har givits. Det passiva nålskyddet aktiveras INTE om inte HELA dosen har givits.



3. Ta bort nålen från huden, Släpp därefter kolven och låt sprutan röra sig uppåt tills hela nålen är skyddad och har klickat på plats.



FÖLJANDE UPPGIFTER ÄR ENDAST AVSEDDA FÖR HÄLSO- OCH SJUKVÅRDSPERSONAL:

Nivestim innehåller inget konserveringsmedel. Beroende på risken för mikrobiell kontaminering är Nivestim i förfyllda sprutor endast avsedda för engångsbruk.

Oavsiktlig nedfrysning i upp till 24 timmar påverkar inte stabiliteten hos Nivestim. De frysta förfyllda sprutorna kan tinas upp och sedan kylskåpsförvaras för framtida bruk. Om exponeringen varit längre än 24 timmar eller om läkemedlet varit fryst mer än en gång ska Nivestim INTE användas.

Nivestim får inte spädas med natriumkloridlösning. Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns nedan. Om filgrastim späds ut på annat sätt än enligt nedan kan det absorberas av glas och plast.

Vid behov kan Nivestim spädas i 5%-ig glukoslösning. Spädning till en slutkoncentration mindre än 0,2 ME (2 µg) per ml rekommenderas aldrig. Lösningen ska inspekteras visuellt före användning. Endast klara lösningar utan partiklar får användas. För patienter som behandlas med filgrastim spätt till en koncentration lägre än 1,5 ME (15 µg) per ml bör humant serumalbumin (HSA) tillföras till en slutkoncentration av 2 mg/ml.

Exempel: Vid en slutlig injektionsvolym av 20 ml då totaldosen av filgrastim är lägre än 30 ME (300 µg) ska man tillsätta 0,2 ml av 200 mg/ml (20 %) human serumalbuminlösning. Utspädd i 5%-ig glukoslösning är Nivestim kompatibelt med glas och flera olika plaster, så som PVC, polyolefin (en kopolymer av polypropen och polyeten) och polypropen.

Efter utspädning: Kemisk och fysikalisk stabilitet för utspädd lösning för infusion har visats i 24 timmar vid 2 °C till 8 °C. Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden och förvaringsbetingelser användarens ansvar. Förvaringstiden ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C till 8 °C såvida inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.