

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektions-/infusionsvæske.

Klar, farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

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

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

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

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

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

4.2 Dosering og administration

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

Etableret cytotoxisk kemoterapi

Dosering

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

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

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

Administration

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

Patienter, som får myeloablativ behandling efterfulgt af knoglemarvstransplantation

Dosering

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

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

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

ANC = absolut neutrofiltal

Administration

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

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

Dosering

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

Den anbefalede filgrastimdosis til PBPC-mobilisering efter myelosuppressiv kemoterapi er 0,5 ME (5 µg)/kg/dag fra den første dag efter afsluttet kemoterapi, og indtil tidspunktet for det forventede nadir er passeret og neutrofiltallet er indenfor referenceintervallet. Der bør udføres leukaferese i den periode, hvor ANC stiger fra < 0,5 x 10⁹/l til > 5,0 x 10⁹/l. Det er ofte tilstrækkeligt med én leukaferese hos patienter, som ikke har fået omfattende kemoterapi. Under andre forhold anbefales yderligere leukafereser.

Administration

Filgrastim til PBPC mobilisering, når det anvendes alene:

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

Filgrastim til PBPC mobilisering efter myelosuppressiv kemoterapi:

Filgrastim bør gives som subkutan injektion.

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

Dosering

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

Administration

Filgrastim skal gives som subkutan injektion.

Patienter med svær kronisk neutropeni (SCN)

Dosering

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

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

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

Administration

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

Patienter med HIV-infektion

Dosering

Behandling af neutropeni:

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

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

Vedligeholdelse af normale neutrofiltal:

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

Administration

Behandling af neutropeni eller opretholdelse af normale neutrofilal: Filgrastim skal gives som subkutan injektion.

Ældre

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

Nyre- eller leverinsufficiens

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

Børn med SCN og cancer

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

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

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

Særlige advarsler og forholdsregler på tværs af indikationer

Overfølsomhed

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

Pulmonale bivirkninger

Der er rapporteret pulmonale bivirkninger, især interstitiel lungesygdom, efter administration af G-CSF. Risikoen kan være højere hos patienter, som tidligere har haft lungeinfiltrater eller pneumoni. Lungesymptomer som hoste, feber og dyspnø i forbindelse med radiologiske tegn på lungeinfiltrater

og forværrelse af lungefunktionen kan være præliminære tegn på acute respiratory distress syndrome (ARDS). Behandlingen med filgrastim bør afbrydes, og der skal gives passende behandling.

Glomerulonefritis

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

Kapillær lækage-syndrom

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

Splenomegali og miltruptur

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

Malign cellevækst

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

Myelodysplastisk syndrom eller kronisk myeloid leukæmi

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

Akut myeloid leukæmi

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

Trombocytopeni

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

Leukocytose

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

Immunogenicitet

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

Aortitis

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

Særlige advarsler og forholdsregler i forbindelse med komorbiditeter

Særlige forsigtighedsregler ved seglcelletræk og seglcelleanæmi

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

Osteoporose

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

Særlige forholdsregler hos cancerpatienter

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

Risiko forbundet med øgede doser kemoterapi

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

Kemoterapis virkning på erythrocytter og trombocytter

Behandling med filgrastim alene forhindrer ikke trombocytopeni og anæmi fremkaldt af myelosuppressiv kemoterapi. Patienterne kan have større risiko for at udvikle trombocytopeni og anæmi på grund af muligheden for at få højere kemoterapidoser (f.eks. de højeste doser i det

foreskrevne doseringsskema). Det anbefales at monitorere trombocytallet og hæmatokritværdien regelmæssigt. Der skal iagttages særlig forsigtighed, når der gives kemoterapeutiske stoffer, som er kendt for at forårsage svær trombocytopeni, som enkeltstof eller i kombination.

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

Andre særlige forsigtighedsregler

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

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

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

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

Særlige forsigtighedsregler hos patienter, som får foretaget mobilisering af PBPC

Mobilisering

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

Tidligere eksponering for cytotoxiske stoffer

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

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

Vurdering af udbyttet af progenitorceller

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Særlige forholdsregler hos patienter med SCN

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

Blodcelletællinger

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

Transformation til leukæmi eller myelodysplastisk syndrom

Man bør være særlig omhyggelig med at stille diagnosen SCN for at differentiere fra andre hæmatologiske lidelser som f.eks. aplastisk anæmi, myelodysplasi og myeloid leukæmi. Før behandlingen bør der foretages fuldstændig blodcelletælling, herunder differentialtælling og trombocytælling, og knoglemarvsmorfologi og karyotype bør evalueres før behandlingen.

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

Andre særlige forsigtighedsregler

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

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

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

Særlige forsigtighedsregler hos patienter med HIV-infektioner

Blodcelletal

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

Risiko forbundet med øgede doser af myelosuppressive lægemidler

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

Infektioner og maligne sygdomme, som forårsager myelosuppression

Neutropeni kan skyldes opportunistiske infektioner i knoglemarven som f.eks. *Mycobacterium avium* kompleks eller maligne sygdomme som f.eks. lymfomer. Hos de patienter, som har kendte knoglemarvsinfiltrerende infektioner eller maligne sygdomme, bør det overvejes at behandle den

underliggende sygdom på passende måde i tillæg til neutropenibehandlingen med filgrastim. Filgrastims virkning på neutropeni, som skyldes knoglemarvsinfiltrerende infektioner eller maligne sygdomme, kendes ikke.

Alle patienter

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

Spædbørn og småbørn (under 2 år) kan have arvelig fructoseintolerans (HFI) uden at være diagnosticeret med det. Lægemidler (indeholdende sorbitol/fructose) givet intravenøst kan være livstruende og bør være kontraindiceret for denne population, medmindre der er et overvældende klinisk behov, og der ikke findes noget alternativ.

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

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

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

Filgrastim er ikke anbefalet under graviditet.

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

a. Resumé af sikkerhedsprofilen

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

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

b. Tabelinddelt resumé af bivirkninger

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

MedDRA systemorganklasse	Bivirkninger			
	Meget almindelig (≥ 1/10)	Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)	Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)	Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)
Infektioner og parasitære sygdomme		Sepsis Bronkitis Infektion i øvre luftvej Urinvejsinfektion		
Blod og lymfesystem	Trombocytopeni Anæmi ^c	Splenomegali ^a Lavt hæmoglobin ^c	Leukocytose ^a	Miltruftur ^a Seglcelleanæmi med seglcellekrise
Immunsystemet			Overfølsomhed Lægemiddel-overfølsomhed ^a Graft versus værtsygdom ^b	Anafylaktisk reaktion
Metabolisme og ernæring		Nedsat appetit ^e Forhøjet lactatdehydrogenase i blodet	Hyperurikæmi Forhøjet urinsyre i blodet	Nedsat blodglucose Pseudopodagra ^a (chondrocalcinose pyrophosphat) Forstyrrelser i væskebalancen
Psykiske		Insomnia		

MedDRA systemorganklasse	Bivirkninger			
	Meget almindelig (≥ 1/10)	Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)	Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)	Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)
forstyrrelser				
Nervesystemet	Hovedpine ^a	Svimmelhed Hypoæstesi Paræstesi		
Vaskulære sygdomme		Hypertension Hypotension	Veno-okklusiv sygdom ^d	Kapillær lækage-syndrom ^a Aortitis
Luftveje, thorax og mediastinum		Hæmoptyse Dyspnø Hoste ^a Orofaryngeale smerter ^{a,e} Epistaksi	Acute Respiratory Distress Syndrome ^a Respirationssvigt ^a Lungeødem ^a Pulmonal hæmoragi Interstitiel lungesygdom ^a Lungeinfiltration ^a Hypoksi	
Mave-tarm-kanalen	Diarré ^{a,e} Opkastning ^{a,e} Kvalme ^a	Smerter i munden Forstoppelse ^e		
Lever og galdeveje		Hepatomegali Forhøjet alkalisk fosfatase i blodet	Forhøjet aspartat-aminotransferase Forhøjet gamma-glutamyltransferase	
Hud og subkutane væv	Alopeci ^a	Udslæt ^a Erytem	Maculo-papuløst udslæt	Kutan vaskulitis ^a Sweets syndrom (akut febril neutrofil dermatose)
Knogler, led, muskler og bindevæv	Muskel- og knogle smerter ^c	Muskelspasmer	Osteoporose	Nedsat knogletæthed Forværring af reumatoid arthritis
Nyrer og urinveje		Dysuri Hæmaturi	Proteinuri	Glomerulonefritis Urinanormalitet
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed ^a Slimhinde-inflammation ^a Pyreksi	Brystsmerter ^a Smerter ^a Asteni ^a Utilpashed ^e Perifert ødem ^e	Reaktion på injektionsstedet	
Traumer, forgiftninger og behandlings-komplikationer		Transfusions-reaktion ^e		

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

- ^b Der er indberettet GvHD og dødsfald hos patienter efter allogen knoglemarvstransplantation (se afsnit c).
- ^c Inkluderer knoglesmerter, rygsmerter, artralgi, myalgi, smerter i ekstremiteter, muskel- og knoglesmerter, muskel- og knoglesmerter i brystet, nakkesmerter.
- ^d Der blev observeret tilfælde efter markedsføring hos patienter, der fik knoglemarvstransplantation eller mobilisering af PBPC.
- ^e Bivirkninger med større forekomst hos filgrastim-patienter sammenlignet med placebo er forbundet med sequelae fra den underliggende malignitet eller cytotoxisk kemoterapi.

c. Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hypersensitivitet

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

Pulmonale bivirkninger

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

Splenomegali og miltruptur

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

Kapillær lækage-syndrom

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

Kutan vaskulitis

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

Leukocytose

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

Sweets syndrom

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

Pseudopodagra (chondrocalcinose pyrophosphat)

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

GvHD

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

d. Pædiatrisk population

Data fra kliniske studier med pædiatriske patienter viser, at sikkerheden og effekten af filgrastim er ens hos voksne og børn, der får kemoterapi med cytotoxika, hvilket tyder på, at der ikke er nogen aldersrelaterede forskelle i farmakokinetikken for filgrastim. Den eneste konsekvent rapporterede bivirkning var muskel- og knoglesmerter, hvilket ikke adskiller sig fra erfaringen med den voksne population.

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

e. Andre specielle populationer

Ældre patienter

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

Pædiatriske patienter med svær kronisk neutropeni (SCN)

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

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Virkningerne efter overdosering af filgrastim er ikke klarlagt.

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Cytokiner, ATC-kode: L03AA02.

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

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

Anvendelsen af filgrastim til patienter, som får cytotoxisk kemoterapi, medfører signifikant reduktion af incidens, sværhedsgrad og varighed af neutropeni og febril neutropeni. Behandling med filgrastim reducerer signifikant varigheden af febril neutropeni, antibiotikaforbruget og hospitalisering efter induktionskemoterapi for akut myeloid leukæmi eller myeloablativ terapi efterfulgt af knoglemarvstransplantation. Incidensen af febertilfælde og dokumenterede infektioner blev ikke reduceret ved disse behandlinger. Varigheden af feber blev ikke reduceret hos patienter, der gennemgik myeloablativ terapi efterfulgt af knoglemarvstransplantation.

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

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

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

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

- ^a Analysen omfatter studier med knoglemarvstransplantationer i denne periode. I nogle studier blev der brugt GM-CSF.
- ^b Analysen omfatter patienter, som fik knoglemarvstransplantationer i denne periode.

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

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

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

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

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

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

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

hvilket svarede til en systemisk eksponering på cirka 3-5 gange de eksponeringer, der observeres hos patienter, som behandles med den kliniske dosis.

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

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Eddikesyre
Natriumhydroxid
Sorbitol (E420)
Polysorbat 80
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Nivestim bør ikke fortyndes med natriumchlorid-opløsninger.

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

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

6.3 Opbevaringstid

Fyldte sprøjter

30 måneder.

Efter fortynding

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

6.4 Særlige opbevaringsforhold

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

Må ikke nedfryses.

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

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

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

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

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

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

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

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

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

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

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Nivestim kan om nødvendigt fortyndes med 5 % glucoseopløsning.

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

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

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

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

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

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

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles
Belgien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF
TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 08. juni 2010
Dato for seneste fornyelse: 27. maj 2015

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

23. april 2020

Yderligere information om Nivestim findes på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside
<http://www.ema.europa.eu>
ke forhold.