

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 granulocytkolonistimulerande 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. LÄKEMEDELSFORM

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 myeloisk leukemi och myelodysplastiska syndrom) och för att reducera durationen av neutropeni hos

patienter som genomgår myeloablattiv 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 administreringssätt

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 terapisvar bör filgrastimbehandlingen 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.

Administreringssätt

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 administreringssätt 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

Administreringsätt

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.

Administreringsätt

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.

Administreringsätt

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.

Administreringsätt

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 $2,0 \times 10^9/l$.

Administrerings sätt

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 tillverknings satsnummer 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 mjältruftur

Normalt asymtomatiska fall av splenomegali och fall av mjältruftur har rapporterats hos patienter och friska donatorer efter administrering av filgrastim. Enstaka fall av mjältruftur var fatala. Därför ska mjältens storlek kontrolleras noggrant (t.ex. klinisk undersökning, ultraljud). En diagnos av mjältruftur 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 behandlingsuppehåll 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 iakttas 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 iakttas 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 symtom 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 venocclusiv 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 filgrastimbehandling. 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 filgrastimbehandling. 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 hereditär 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 hereditär 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 neutropenin 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 bröstmjölk. 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/mjältruftur, 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-motvärd-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 (kondrokalcinos pyrofosfat) Vätske-volymrubbnings |
| Psykiska störningar | | Insomni | | |
| Centrala och perifera nervsystemet | Huvudvärk ^a | Yrsel Hypestesi Parestesi | | |
| Blodkärl | | Hypertoni Hypotoni | Venocklusiv sjukdom ^d | Kapillärläckagesyndrom ^a Aortit |

| 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) |
| 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 | |
| Magtarmkanalen | Diarré ^{a,e} Kräkningar ^{a,e} Illamående ^a | Oral smärta Förstoppning ^e | | |
| Lever och gallvägar | | Hepatomegali Förhöjt alkaliskt fosfat 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) |
| Muskuloskeletal 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 ^e Perifert ödem ^e | Reaktion vid injektionsstället | |
| Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer | | Transfusionsreaktion ^e | | |

^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, muskuloskeletal smärta, muskuloskeletal bröstsmärta, 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 mjältruftur

Fall av splenomegali och mjältruftur har rapporterats efter administrering av filgrastim. Några fall av mjältruftur 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. Pediatriisk population

Data från kliniska studier på pediatriiska 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 pediatriiska 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.

Pediatriiska patienter med allvarlig kronisk neutropeni (SCN)

Fall av minskad bentäthet och osteoporos har rapporterats hos pediatriiska 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 till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

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 neutropenis varaktighet, antibiotikaanvändningen och sjukhusvistelsen efter induktionskemoterapi vid akut myeloisk leukemi eller myeloablätiv 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 myeloablätiv 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 subkutan 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 leukafeser.

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 granulopoies 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 ($\geq 20 \mu\text{g/kg/dag}$) och något lägre överlevnad ($100 \mu\text{g/kg/dag}$).

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)
Polysorbat 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 naturgummilatex 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

4.3.2024

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