

LISA I
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Filgrastim ratiopharm 30 MIU/0,5 ml süste- või infusioonilahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga ml süste- või infusioonilahust sisaldab 60 miljonit rahvusvahelist ühikut [MIU] (600 µg) filgrastiimi.

Iga eeltäidetud süstel sisaldab 30 [MIU] (300 µg) filgrastiimi 0,5 ml-s süste- või infusioonilahuses.

Filgrastiim (rekombinantne metionüül inimese granulotsüütide kolooniat stimuleeriv faktor) on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil *Escherichia coli* tüves K802.

Abiaine: Lahuse 1 ml sisaldab 50 mg sorbitooli.
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süste- või infusioonilahus

Selge, värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Filgrastim ratiopharm on näidustatud neutropeenia kestuse lühendamiseks ja febrilise neutropeenia esinemissageduse vähendamiseks pahaloomuliste kasvajat (välja arvatud kroonilise müeloidse leukeemia ja müelodüsplastiliste sündroomide) raviks tsütotoksilist kemoterapiat saavatel patsientidel ning neutropeenia kestuse lühendamiseks patsientidel, kes saavad müeloablatiivset ravi, millele järgneb luuüdi siirdamine, ning kellel on suurenenud risk pikaajalise raske neutropeenia tekkeks. Filgrastiimi ohutus ja efektiivsus on sarnased nii tsütotoksilist kemoterapiat saavatel täiskasvanutel kui lastel.

Filgrastim ratiopharm on näidustatud vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks perifeersesse verre.

Filgrastim ratiopharm'i pikaajaline manustamine neutrofiilide hulga suurendamiseks ning infektsioonide tüsistuste esinemissageduse ja kestuse vähendamiseks on näidustatud raskekujulise kaasasündinud, tsüklilise või idiopaatilise neutropeeniaga lastele ja täiskasvanud patsientidele, kellel on neutrofiilide absoluutarv $\leq 0,5 \times 10^9/l$ ning on esinenud raskekujulisi või retsidiveeruvaid infektsioone.

Filgrastim ratiopharm on näidustatud püsiva neutropeenia (neutrofiilide absoluutarv $\leq 1,0 \times 10^9/l$) raviks kaugelearenenud HIV-infektsiooniga patsientidel bakteriaalsete infektsioonide riski vähendamiseks, kui teised neutropeenia ravivõimalused ei ole sobivad.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Erinõuded

Filgrastiimravi tohib kasutada ainult koostöös onkoloogiakeskusega, mis on kogunud ravis granulotsüütide kolooniat stimuleeriva faktoriga (G-CSF) ja hematoloogias ning kus on olemas vajalikud diagnostilised võimalused. Mobilisatsiooni ja afereesi protseduurid tuleb läbi viia koostöös

hematoloogia-onkoloogia keskusega, millel on piisav kogemus antud valdkonnas ning kus on võimalik korrektselt läbi viia vereloome tüvirakkude hindamist.

Tsütotoksiline kemoterapia kindlaksmääratud annustes

Filgrastiimi soovitatav annus on 0,5 MIU (5 µg)/kg ööpäevas. Filgrastiimi esimest annust ei tohi manustada enne, kui tsütotoksilisest kemoterapiast on möödunud 24 tundi. Filgrastiimi manustatakse üks kord päevas nahaaluse süstena või intravenoosse infusioonina. Infusiooniks lahjendatakse ravim 50 mg/ml (5%) glükoosilahuses ja manustatakse 30 minuti jooksul (lahjendamise juhised vt lõik 6.6).

Enamikel juhtudel on eelistatav subkutaanne manustamine. Ühekordse annuse manustamise uuringust on saadud tõendeid selle kohta, et intravenoosse manustamise korral võib lüheneda toime kestus. Selle lei kliiniline tähtsus korduvannuste manustamisel on teadmata. Manustamisviisi valik sõltub konkreetsest kliinilisest situatsioonist. Randomiseeritud kliinilistes uuringutes kasutati subkutaanset annust 23 MIU (230 µg)/m² ööpäevas (4,0...8,4 µg/kg ööpäevas).

Filgrastiimi igapäevane manustamine peab jätkuma senikaua, kui arvatav madalaim neutropeenia staadium on möödas ja neutrofiilide arv on tõusnud normaalse tasemeni. Soliidtuumorite, lümfoomide ja lümfoidse leukeemia puhul kasutatava kemoterapia järgselt on eeldatav ravi kestus nimetatud kriteeriumide täitmiseks kuni 14 päeva. Ägeda müeloidse leukeemia puhul kasutatud induktsioon- ja konsolideeriva ravi järgselt võib ravi kestus olla oluliselt pikem (kuni 38 päeva), olenedes kasutatud tsütotoksilise kemoterapia tüübist, annustest ja manustamisskeemist.

Tsütotoksilist kemoterapiat saavate patsientide puhul täheldatakse tavaliselt 1...2 päeva pärast filgrastiimravi alustamist neutrofiilide arvu mööduvat suurenemist. Kuid püsiva ravivastuse saavutamiseks ei tohi ravi filgrastiimiga lõpetada enne, kui arvatav madalaim neutropeenia staadium on möödas ja neutrofiilide hulk on tõusnud normaalse tasemeni. Filgrastiimravi enneaegne lõpetamine (enne arvatava madalaima neutropeenia staadiumi möödumist) ei ole soovitatav.

Patsiendid, kes saavad müeloablatiivset ravi, millele järgneb luuüdi siirdamine

Filgrastiimi soovitatav algannus on 1,0 MIU (10 µg)/kg ööpäevas, manustatuna intravenoosse infusioonina 30 minuti või 24 tunni jooksul, või 1,0 MIU (10 µg)/kg ööpäevas pideva 24 tundi kestva nahaaluse infusioonina. Filgrastiim tuleb lahjendada 20 ml-s 50 mg/ml (5%) glükoosilahuses (lahjendamise juhised vt lõik 6.6).

Filgrastiimi esimest annust ei tohi manustada enne, kui tsütotoksilisest kemoterapiast on möödunud 24 tundi ega 24 tunni jooksul pärast luuüdi infusiooni.

Pärast neutrofiilide madalseisu ületamist tuleb filgrastiimi ööpäevast annust tiitrida vastavalt neutrofiilide arvule järgmiselt:

Neutrofiilide arv	Filgrastiimi annuse korrigeerimine
> 1,0 x 10 ⁹ /l kolmel järjestikusel päeval	Vähendada annust kuni 0,5 MIU (5 µg)/kg ööpäevas
Kui neutrofiilide absoluutarv püsib seejärel < 1,0 x 10 ⁹ /l kolmel järjestikusel päeval	Lõpetada filgrastiimi manustamine
Kui neutrofiilide absoluutarv langeb raviperioodi jooksul < 1,0 x 10 ⁹ /l, peab filgrastiimi annust uuesti suurendama vastavalt eespool kirjeldatule	

Vereloome tüvirakkude mobiliseerimine perifeersesse verre patsientidel, kes saavad müelosupressiivset või müeloablatiivset ravi, millele järgneb perifeerses verest separeeritud vereloome tüvirakkude autoloogne siirdamine

Vereloome tüvirakkude mobiliseerimisel perifeersesse verre on filgrastiimi soovitatav annus monoterapiana 1,0 MIU (10 µg)/kg päevas 24 tundi kestva nahaaluse püsiinfusioonina või ööpäevast koguannust sisaldava ühekordse nahaaluse süstena 5...7 järjestikuse päeva jooksul. Infusiooniks tuleb filgrastiim lahjendada 20 ml-s 50 mg/ml (5%) glükoosilahuses (lahjendamise juhised vt lõik 6.6).

Leukafereesi ajad: sageli piisab ühest või kahest leukafereesist, mis teostatakse 5. ja 6. päeval. Teistel juhtudel võib olla vajalik täiendav leukaferees. Filgrastiimi manustamine peab jätkuma kuni viimase leukafereesini.

Müelosupressiivsele kemoterapiale järgneval vereloome tüvirakkude mobiliseerimisel perifeersesse verre on filgrastiimi soovitatav annus 0,5 MIU (5 µg)/kg päevas nahaaluse süstena alates esimesest kemoterapia järgsest päevast kuni neutrofiilide madalseisu ületamiseni ja neutrofiilide arvu taastumiseni. Sobiv aeg leukafereesiks on periood, mil neutrofiilide absoluutarv suureneb $< 0,5 \times 10^9/l \dots > 5,0 \times 10^9/l$. Patsientide puhul, kes ei ole saanud ulatuslikku kemoterapiat, piisab tavaliselt ühest leukafereesist. Muudel juhtudel soovitatakse täiendavat leukafereesi.

Vereloome tüvirakkude mobiliseerimine perifeersesse verre tervetel doonoritel enne perifeerse vere tüvirakkude allogeenset siirdamist

Tervetele doonoritele manustatakse vereloome tüvirakkude perifeersesse verre mobiliseerimiseks filgrastiimi 4...5 järjekorral päeval subkutaanselt annuses 1,0 MIU (10 µg)/kg päevas. Leukofereesi alustatakse 5. päeval ja jätkatakse vajadusel kuni 6. päevani, et koguda 4×10^6 CD34⁺ rakku/kg retsiendi kehakaalu kohta.

Raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsiendid

Kaasasiindinud neutropeenia

Soovitatav algannus on 1,2 MIU (12 µg)/kg päevas subkutaanselt ühe või jaotatud annustena.

Idiopaatiline või tsükliline neutropeenia

Soovitatav algannus on 0,5 MIU (5 µg)/kg päevas subkutaanselt ühe või jaotatud annustena.

Annuse kohandamine

Filgrastiimi manustatakse iga päev nahaaluse süstena kuni neutrofiilide arvu suurenemiseni püsivalt üle taseme $1,5 \times 10^9/l$. Ravi jätkatakse minimaalse efektiivse annusega, mis säilitab saavutatud taset. Piisava neutrofiilide arvu säilitamiseks on vajalik pikaajaline ravimi igapäevane manustamine. Patsiendil saavutatud ravivastusest lähtuvalt võib esialgselt annust pärast ühe- kuni kahe nädalast ravi kahekordistada või poole võrra vähendada. Seejärel korrigeeritakse annust individuaalselt iga 1...2 nädala järel, et säilitada keskmist neutrofiilide arvu vahemikus $1,5 \times 10^9/l \dots 10 \times 10^9/l$. Kiiremat annuse suurendamise skeemi võib kaaluda raskekujuliste infektsioonidega patsientidel. Kliiniliste uuringute käigus saavutas 97% ravile allunud patsientidest täieliku ravivastuse annusega 2,4 MIU (24 µg)/kg päevas. Filgrastiimi pikaajalise manustamise ohutust raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsientidele annustes üle 2,4 MIU (24 µg)/kg päevas ei ole kindlaks tehtud.

HIV-infektsiooniga patsiendid

Neutropeenia pöördumine

Filgrastiimi soovitatava algannusena manustatakse nahaaluse süstena 0,1 MIU (1 µg)/kg päevas, mida suurendatakse tiitrimise teel maksimaalselt annuseni 0,4 MIU (4 µg)/kg päevas kuni neutrofiilide arv on suurenenud püsivalt üle taseme $2,0 \times 10^9/l$. Kliinilistes uuringutes saavutas nende annuste kasutamisel ravivastuse $> 90\%$ patsientidest ning neutropeenia pöördumine saavutati keskmiselt 2 päevaga.

Väikesel arvil patsientidest ($< 10\%$) vajati neutropeenia pöördumiseks annuseid kuni 1,0 MIU (10 µg)/kg päevas.

Neutrofiilide normaalse arvu säilitamine

Kui on saavutatud neutropeenia pöördumine, tuleks kindlaks teha minimaalne efektiivne annus neutrofiilide normaalse arvu säilitamiseks. Alguses soovitatakse manustada ülepäeviti 30 MIU (300 µg) nahaaluse süstena. Vajadusel võib annust edaspidi kohandada vastavalt patsiendi neutrofiilide absoluutarvule, et neutrofiilide arv püsiks $> 2,0 \times 10^9/l$. Kliinilistes uuringutes vajati neutrofiilide absoluutarvu $> 2,0 \times 10^9/l$ säilitamiseks 30 MIU (300 µg) manustamist 1...7 päeval

nädalas. Keskmiselt manustati ravimit sagedusega kolm korda nädalas. Neutrofiilide absoluutarvu säilitamiseks $> 2,0 \times 10^9/l$ võib olla vajalik pikaajaline ravi.

Patsientide erigrupid

Eakad patsiendid

Filgrastiimiga läbi viidud kliinilistes uuringutes on osalenud väike arv eakaid patsiente, kuid spetsiaalseid uuringuid ei ole antud vanusegrupis läbi viidud ja seetõttu puuduvad vastavad annustamissoovitused.

Neeru- või maksakahjustusega patsiendid

Uuringute põhjal ei erine filgrastiimi farmakokineetiline ja farmakodünaamiline profiil raskekujulise neeru- või maksakahjustusega patsientidel tavapärasest, mistõttu ei ole antud juhtudel annuse kohandamine vajalik.

Kasutamine raskekujulise kroonilise neutropeenia ja pahaloomulise kasvajaga lastel

Raskekujulise kroonilise neutropeenia uuringuprogrammis osalenud patsientidest olid 65% alla 18-aastased. Selles vanusegrupis (enamusest neist esines kaasasündinud neutropeenia) oli ravi efektiivsus ilmne. Ohutusprofiili osas ei täheldatud raskekujulise kroonilise neutropeenia tõttu ravi saanud lastel mingeid vanusele iseloomulikke erinevusi.

Lastega läbi viidud kliinilistest uuringutest saadud andmed näitavad, et tsütotoksilist kemoteraapiat saanud täiskasvanutel ja lastel on filgrastiimi ohutus ja efektiivsus sarnased.

Annustamisjuhised lastele on samad, mis müelosupressiivset tsütotoksilist keemiaravi saavatele täiskasvanutele.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise ainega suhtes.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hoiatused

Filgrastiimi ei tohi kasutada selleks, et suurendada tsütotoksilise kemoteraapia kindlaksmääratud annuseid (vt allpool).

Filgrastiimi ei tohi manustada raske kaasasündinud neutropeeniaga (Kostmanni sündroom) patsientidele, kellel esinevad tsütogeneetilised kõrvalekalded (vt allpool).

Ettevaatusabinõud ägeda müeloidse leukeemiaga patsientidel

Pahaloomuliste rakkude kasv

In vitro võib granulotsüütide kolooniat stimuleeriv faktor soodustada müeloidsete rakkude ning ka mõnede mittemüeloidsete rakkude kasvu.

Müelodüsplastilise sündroomi või kroonilise müeloidse leukeemiaga patsientidel ei ole filgrastiimi kasutamise ohutust ja efektiivsust tõestatud. Nendel juhtudel ei ole filgrastiimi kasutamine näidustatud. Eriline tähelepanu on vajalik kroonilise müeloidse leukeemia blastse faasi eristamisel ägedast müeloidsest leukeemiast.

Kuna vastavad andmed ohutuse ja efektiivsuse kohta on piiratud, tuleb sekundaarse ägeda müeloidse leukeemiaga patsientidele filgrastiimi manustada ettevaatusega.

Filgrastiimi ohutus ja efektiivsus ei ole tõestatud alla 55-aastastel *de novo* ägeda müeloidse leukeemiaga patsientidel, kellel on head tsütogeneetilised näitajad [t(8;21), t(15;17) ja inv(16)].

Muud ettevaatusabinõud

Kui osteoporootilist luuhaigust põdevatele patsientidele manustatakse filgrastiimi pidevalt kauem kui 6 kuud, tuleb jälgida luutiheduse näitajaid.

Pärast G-CSF-i manustamist on teatatud harva esinevatest pulmonaalsetest kõrvaltoimetest, eriti interstitsiaalsest pneumooniast. Patsiendid, kellel on hiljuti olnud kopsuinfiltraadid või pneumoonia, võivad olla enam ohustatud. Hingamisteede kaebuste tekkimine (köha, palavik ja hingeldus) koos kaasneva röntgenleiuuga kopsuinfiltreeritud näol ja kopsufunktsiooni halvenemine võivad olla täiskasvanute respiratoorse distressi sündroomi eelnähtudeks. Filgrastiimi manustamine tuleb lõpetada ja võtta kasutusele vastavad ravimeetmed.

Ettevaatusabinõud vähihaigete puhul

Leukotsütoos

Vähem kui 5%-l filgrastiimiga (annus üle 0,3 MIU/kg (3 µg/kg) päevas) ravitud haigetest on täheldatud leukotsütoosi $100 \times 10^9/l$ või enam. Ei ole teatatud soovimatutest toimetest, mida võiks otseselt seostada sellise leukotsütoosi tasemega. Siiski, pidades silmas raske leukotsütoosiga seotud võimalikke riske, peab leukotsüütide taset filgrastiimravi käigus regulaarselt kontrollima. Ravi filgrastiimiga tuleb lõpetada kohe, kui leukotsüütide arv suureneb arvatava madalseisu järgselt uuesti tasemeni üle $50 \times 10^9/l$. Kui filgrastiimi manustatakse vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks perifeersesse verre, tuleks juhtudel, kui leukotsüütide arv suureneb $> 70 \times 10^9/l$, filgrastiimi manustamine lõpetada või annust vähendada.

Kemoteraapia suurendatud annustega seotud ohud

Patsientide ravimisel kemoteraapia suurte annustega peab olema eriti ettevaatlik, kuna kasvajakasvatase toime paranemine sel puhul on tõestamata ning kemoterapeutikumide suurendatud annused võivad lisada toksilisi kõrvaltoimeid, sh südame, kopsude, närvisüsteemi ja naha poolt (palun tutvuda vastavate preparaate ravimi omaduste kokkuvõttega).

Ravi filgrastiimiga ei välista müelosupressiivse kemoteraapia mõjul tekkivat trombotsütopeeniat ja aneemiat. Trombotsütopeenia ja aneemia tekke oht võib olla suurem, kuna võimalikud määratavad kemoteraapia annused on suuremad (nt määratud raviskeemi täisannused). Soovitav on regulaarselt kontrollida trombotsüütide arvu ja hematokriti väärtusi. Eriti ettevaatlik peab olema juhul, kui manustatakse eraldi või kombineeritult kemoterapeutikume, mis teadaolevalt põhjustavad raskekujulist trombotsütopeeniat.

On leidnud kinnitust, et müelosupressiivse või müeloablatiivse kemoteraapia järgse trombotsütopeenia kestus ja raskusaste vähenevad filgrastiimiga mobiliseeritud perifeerse vere tüvirakkude mõjul.

Muud ettevaatusabinõud

Oluliselt vähenenud müeloidsete eellasrakkude arvuga patsientidel ei ole filgrastiimi toimet uuritud. Filgrastiim suurendab neutrofiilide hulka, toimides eelkõige neutrofiilide eellasrakkudele. Seetõttu võib vähenenud neutrofiilide eellasrakkude hulgaga patsientidel olla neutrofiilide hulga suurenemine oodatust väiksem (nt patsientidel, kes on saanud ulatuslikku kiiritusravi või kemoteraapiat või kellel on luuüdi infiltreeritud kasvaja poolt).

Teatatud on transplantaat-peremehe vastu haiguse (GvHD) juhtudest ja surmajuhtudest patsientidel, kes on saanud G-CSFi pärast allogeenset luuüdi siirdamist (vt lõik 5.1).

Luuüdi suurenenud hematopoeetilise aktiivsuse ja kasvufaktori ravil on leitud seos postitiivsete luuskaneerimise leidudega. Seda tuleks silmas pidada luuskaneerimise tulemuste hindamisel.

Ettevaatusabinõud vereloome tüvirakkude mobiliseerimisel perifeersesse verre

Mobilisatsioon

Kahte soovitatavat mobilisatsiooni meetodit (filgrastiim üksinda või kombinatsioonis müelosupressiivse kemoterapiaga) võrdlevaid randomiseeritud prospektiivseid uuringuid samas patsientide populatsioonis ei ole läbi viidud. Varieeruvuse tõttu individuaalsete patsientide hulgas ja CD34⁺ rakkude määramiseks kasutatavates laboratoorsetes analüüsid on erinevate uuringute otsene võrdlemine raske. Seetõttu ei ole võimalik soovitada ka optimaalset meetodit. Mobilisatsiooni meetod tuleb valida iga individuaalse patsiendi puhul püstitatud üldistest ravieesmärkidest lähtuvalt.

Eelnev tsütotoksiliste ainete kasutamine

Eelneva väga intensiivse müelosupressiivse ravi korral võib vereloome tüvirakkude mobilisatsioon perifeersesse verre osutada ebapiisavaks, et saavutada soovitud minimaalset rakuhulka ($2,0 \times 10^6$ CD34⁺ rakku/kg) või kiirendada trombotsüütide taastumist samale tasemele.

Mõned tsütotoksilised ained on tüvirakkudele eriti toksilised ja raskendavad seetõttu nende mobilisatsiooni. Näiteks melfalaani, karmustiini (BCNU) ja karboplatiini pikemaajaline manustamine enne mobilisatsiooni võib vähendada mobiliseeritavate tüvirakkude hulka. Sellegipoolest on tõestatud, et melfalaani, karboplatiini või BCNU manustamine koos filgrastiimiga on efektiivne tüvirakkude mobilisatsiooni seisukohalt. Juhul, kui on ette näha vajadust perifeerse vere tüvirakkude siirdamise järele, on soovitatav teostada tüvirakkude mobiliseerimise protseduur varases ravistaadiumis. Enne suureannuselise kemoterapia kasutamist on oluline hinnata mobiliseeritud tüvirakkude hulka. Kui saadud kogus on ebapiisav, hinnatuna ülaltoodud kriteeriumide järgi, tuleb kaaluda alternatiivseid ravivõimalusi, mis ei nõua tüviraku siirdamist.

Tüvirakkude hulga määramine

Filgrastiimiga ravitud patsientidelt kogutud tüvirakkude hulga hindamisel peab olema eriti tähelepanelik koguse määramise meetodi suhtes. CD34⁺ rakkude voolutsütoomeetrilise analüüsi tulemused varieeruvad, sõltuvalt täpsest metodoloogiast, seetõttu on erinevates laborites teostatud uuringute tulemuste tõlgendamisel vajalik ettevaatus.

Statistiline analüüs viitab komplekssele, kuid pidevale seosele tagasimanustatud CD34⁺ rakkude hulga ja trombotsüütide arvu taastumise kiiruse vahel pärast suureannuselise kemoterapiat.

Minimaalne soovitatav kogus $2,0 \times 10^6$ /CD34⁺ rakku/kg põhineb avaldatud andmetel saavutatud adekvaatse hematoloogilise taastumise kohta. Nimetatud koguse suurendamisel näib taastumine olevat kiirem ja vastupidi.

Ettevaatusabinõud vereloome tüvirakkude mobiliseerimisel perifeersesse verre tervetel doonoritel

Vereloome tüvirakkude perifeersesse verre mobiliseerimisest ei saa terved doonorid otsest kliinilist kasu ja selle kasutamist tuleks kaaluda ainult tüvirakkude allogeense siirdamise eesmärgil.

Vereloome tüvirakkude perifeersesse verre mobiliseerimist tohib kaaluda ainult nende doonorite puhul, kes vastavad tüvirakkude donatsiooni normaalsetele kliinilistele ja laboratoorsetele sobivuskriteeriumidele, pöörates erilist tähelepanu hematoloogilistele näitajatele ja infektsioonhaigustele.

Filgrastiimi ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud tervetel doonoritel vanuses alla 16 ja üle 60 eluaasta.

Filgrastiimi manustamise ja leukafereesi järgselt täheldati 35% uuritud isikutest mööduvat trombotsütopeeniat (trombotsüütide arv $< 100 \times 10^9/l$). Nende seas kahel uuritava vahenes trombotsüütide arv alla $50 \times 10^9/l$ ja vajalik oli leukaferees.

Kui leukafereesi vajatakse rohkem kui üks kord, tuleb enne leukafereesi läbiviimist pöörata erilist tähelepanu doonoritele, kelle trombotsüütide arv on $< 100 \times 10^9/l$. Üldiselt ei soovitata afereesi läbiviimist, kui trombotsüütide arv on $< 75 \times 10^9/l$.

Leukafereesi ei tohi läbi viia doonoritel, kes saavad antikoagulantravi või kellel esineb teadaolevalt vere hüübimishäireid.

Filgrastiimi manustamine tuleb katkestada või selle annust vähendada, kui leukotsüütide arv tõuseb $> 70 \times 10^9/l$.

Vereloome tüvirakkude perifeersesse verre mobiliseerimiseks G-CSF preparaate saavaid doonoreid tuleb jälgida kuni hematoloogiliste näitajate normaliseerumiseni.

Tervetel doonoritel on G-CSF-i manustamise järgselt täheldatud mööduvaid tsütogeneetilisi muutusi. Nende muutuste tähtsus pahaloomulise hematoloogilise kasvaja tekke suhtes on teadmata. Käimas on doonorite pikaajalise ohutuse järeluuring. Siiski ei saa välistada pahaloomulise müeloidse kasvajaklooni tekke ohtu. Afereesi teostamise keskuses on soovitatav süstemaatiliselt registreerida ja jälgida (vähemalt 10 aasta vältel) andmeid tüviraku doonorite kohta, et oleks ülevaade pikaajalise ohutuse kohta.

Tervetel doonoritel ja patsientidel on G-CSF-i manustamise järgselt sageli teatatud enamasti asümptomaatilise splenomegalia ja väga harvadel juhtudel põrnarebendi tekkest. Mõned põrnarebendi juhtumid on lõppenud surmaga. Seetõttu tuleb hoolikalt jälgida põrna suurus (nt arstlikul läbivaatusel, ultraheliuuringul). Põrnarebendit tuleks kahtlustada doonoritel ja/või patsientidel, kes kaebavad valu vasakul ülakõhus või õlas.

Turustamisjärgses faasis on väga harva teatatud pulmonaalsetest kõrvaltoimetest (verikõha, kopsuhemorraagia, kopsuinfiltraadid, düspnoe, hüpoksia) tervetel doonoritel. Kahtlustatavate või kinnitust leidnud pulmonaalsete kõrvaltoimete ilmnemisel tuleb kaaluda filgrastiimravi katkestamist ja alustada asjakohast ravi.

Ettevaatusabinõud filgrastiimiga mobiliseeritud allogeensete perifeerse vere tüvirakkude retsipientide puhul

Olemasolevate andmete põhjal võivad immunoloogilised koostoimed allogeenselt siirdatud perifeerse vere tüvirakkude ja retsipientide vahel suurendada riski ägeda ja kroonilise GvHD tekkeks, võrreldes luuüdi siirdamisega.

Ettevaatusabinõud raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsientide puhul

Vererakkude arv

Trombotsüütide hulka peab hoolikalt jälgima, eriti filgrastiimravi esimestel nädalatel. Patsientidel, kellel tekib trombotsütopeenia (s.o trombotsüütide arv on püsivalt $< 100000/mm^3$), peab kaaluma filgrastiimi manustamise ajutist katkestamist või annuse vähendamist.

Ka muud vererakkude muutused, sealhulgas aneemia ning müeloidsete eellasrakkude arvu mööduv suurenemine, nõuavad vererakkude arvu täpset jälgimist.

Transformatsioon leukeemiaks või müelodüsplastiliseks sündroomiks

Raskekujulise kroonilise neutropeenia diagnoosimisel peab olema eriti hoolikas, eristamaks seda teistest hematoloogilistest haigustest, nagu aplastiline aneemia, müelodüsplaasia ja müeloidne leukeemia. Enne ravi alustamist peab tegema täieliku vereanalüüsi koos "verevalemi" ja trombotsüütide hulga kindlaksmääramisega ning hindama luuüdi morfoloogiat ja kariotüüpi.

Kliinilistes uuringutes filgrastiimiga ravitud raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsientidel esines harva (ligikaudu 3% juhtudest) müelodüsplastilisi sündroomi (MDS) või leukeemiat. Seda leidu on täheldatud ainult kaasasündinud neutropeeniaga patsientidel. MDS ja leukeemiad on haiguse loomulikud komplikatsioonid ja nende seos filgrastiimiga on ebaselge. Ligikaudu 12%-l uuringu alustamisel normaalsete tsütogeneetiliste näitajatega patsientidest täheldati rutiinsel korduval jälgimisel tsütogeneetilisi muutusi (sh monosoomia 7). Kui raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsientidel tekib normist kõrvalekalduv tsütogeneetika, peab hoolikalt kaaluma filgrastiimravi jätkamisega seotud riske ja kasulikke toimeid. MDS-i või leukeemia ilmnemisel tuleb ravi filgrastiimiga katkestada. Praegu on ebaselge, kas raskekujulise kaasasündinud neutropeeniaga

patsiendid, kes saavad pikaajalist ravi filgrastiimiga, on disponeeritud tsütogeneetilistele muutustele, MDS-le või leukeemilisele transformatsioonile. Soovitatav on regulaarsete intervallide (ligikaudu iga 12 kuu) järel teha morfoloogiline ja tsütogeneetiline luuüdi uuring.

Muud ettevaatusabinõud

Mööduva neutropeenia põhjused, nagu näiteks viirusinfektsioonid, peavad olema välistatud.

Filgrastiimravi otsene tagajärg on põrna suurenemine. Kolmekümne ühel protsendil (31%) uuringutes osalenud patsientidest leiti palpeeritav splenomegalia. Radiograafiliselt määratud põrna mahu suurenemist täheldati kohe filgrastiimravi alustamise järgselt ja see püsis platoona. Annuse vähendamisel põrna edasine suurenemine aeglustus või peatus, 3%-l patsientidest oli vajalik splenektomia. Põrna suurust peab regulaarselt jälgima. Kõhu palpatsioon peaks olema piisav põrna mahu ebanormaalse suurenemise kindlakstegemiseks.

Väikesel arvul patsientidest tekkis hematuuria/proteinuuria. Selle leiu jälgimiseks tuleb regulaarsete ajavahemike järel teha uriinianalüüs.

Vastsündinute ja autoimmuunse neutropeeniaga patsientide ravi ohutus ja efektiivsus ei ole kindlaks tehtud.

Ettevaatusabinõud HIV-infektsiooniga patsientidel

Vererakkude arv

Hoolikalt tuleb jälgida neutrofiilide absoluutarvu, eriti filgrastiimravi esimestel nädalatel. Osadel patsientidel võib pärast filgrastiimi algannuse manustamist väga kiiresti tekkida ravivastus ja oluline neutrofiilide arvu suurenemine. Esimesel 2...3 filgrastiimi manustamise päeval soovitatakse neutrofiilide absoluutarvu määrata üks kord päevas. Edaspidi soovitatakse neutrofiilide absoluutarvu määrata säilitusravi ajal vähemalt kaks korda nädalas esimesel kahel nädalal ja seejärel üks kord nädalas või igal teisel nädalal. Tsüklilise ravi korral filgrastiimi annustega 30 MIU (300 µg)/kg päevas võivad ilmneda patsiendi neutrofiilide absoluutarvu ulatuslikud kõikumised. Madalaima neutrofiilide absoluutarvu kindlaks tegemiseks soovitatakse võtta vereanalüüsid neutrofiilide absoluutarvu määramiseks vahetult enne iga filgrastiimi annuse manustamist.

Müelosupressiivsete ravimite suurendatud annustega seotud ohud

Ainult filgrastiimi kasutamine ei välista müelosupressiivsetest ravimitest tingitud trombotsütopeeniat ega aneemiat. Kuna filgrastiimravi puhul suureneb võimalus nimetatud ravimite annuste või arvu suurendamiseks, suureneb oht trombotsütopeenia ja aneemia tekkeks. Soovitatav on regulaarne verepildi jälgimine (vt eespool).

Müelosupressiooni põhjustavad infektsioonid ja pahaloomulised kasvajad

Neutropeeniat võivad põhjustada luuüdi infiltrerivad oportunistlikud infektsioonid (nagu *Mycobacterium avium* kompleks) või pahaloomulised kasvajad (lümfoom). Kui patsiendil esineb luuüdi infiltratsioon infektsioonide või pahaloomulise kasvaja poolt, tuleks neutropeenia ravimisel lisaks filgrastiimile rakendada põhihaiguse ravi. Filgrastiimi mõju infektsioonist või pahaloomulisest kasvajast tingitud luuüdi infiltratsiooni tagajärjel tekkinud neutropeeniale ei ole välja selgitatud.

Ettevaatusabinõud sirprakulise aneemia puhul

Teatatud on mõnedel juhtudel surmaga lõppenud sirprakuliste kriiside tekkest seoses filgrastiimi kasutamisega sirprakulise aneemiaga patsientide raviks. Filgrastiimi kasutamisel sirprakulise aneemiaga patsientide raviks peab arst olema ettevaatlik ning eelnevalt hindama raviga seotud võimalikke riske ja kasu.

Abiained

Filgrastim ratiopharm sisaldab sorbitooli. Seda ravimit ei tohi kasutada patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik fruktoosi talumatus.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Müelosupressiivse tsütotoksilise kemoterapiaga samal päeval manustatud filgrastiimi ohutus ja efektiivsus on kindlalt tõestamata. Pidades silmas kiiresti jagunevate müeloidsete rakkude tundlikkust müelosupressiivsele tsütostaatilisele kemoterapiale, ei soovitata filgrastiimi kasutada 24 tundi enne ja 24 tundi pärast kemoterapiat. Esialgsed andmed väikese arvu patsientide kohta, kes on saanud samaaegset ravi filgrastiimi ja 5-fluorouratsiiliga näitavad, et neutropeenia raskusaste võib suurened

Võimalikke koostoimeid teiste vereloome kasvufaktorite ja tsütokiinidega ei ole kliiniliste uuringute käigus hinnatud.

Kuna liitium soodustab neutrofiilide vabanemist, tugevdab see tõenäoliselt filgrastiimi toimet. Kuigi seda koostoimet ei ole nõuetekohaselt uuritud, puuduvad tõendid selle koostoime ohtlikkuse kohta.

4.6 Rasedus ja imetamine

Filgrastiimi kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Kirjanduse andmetel läbib filgrastiim rasedatel platsentaarbarjääri. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Filgrastiimi ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik.

Ei ole teada, kas filgrastiim eritub inimese rinnapiima. Filgrastiimi eritumist piima ei ole loomadel uuritud. Otsuse tegemisel, kas jätkata/lõpetada rinnaga toitmist või jätkata/lõpetada ravi filgrastiimiga, tuleb arvesse võtta rinnaga toitmise saadavat kasu lapsele ja filgrastiimravist saadavat kasu naisele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Filgrastiim ei oma märkimisväärset toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Ettevaatlik tuleb olla, kui patsient tunneb ennast väsinuna või kurnatuna autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel.

4.8 Kõrvaltoimed

Kliinilistes uuringutes said Filgrastim ratiopharm'i 541 vähihaiget ja 188 tervet vabatahtlikku. Nendes kliinilistes uuringutes täheldatud Filgrastim ratiopharm'i ohutusprofiil oli ühtiv sellega, mida kirjeldati nimetatud uuringutes kasutatud referentspreparaadi puhul.

Avaldatud andmete põhjal on filgrastiimravi puhul täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid vastava esinemissagedusega.

Kõrvaltoimete hindamine põhineb järgmistel esinemissageduse andmetel:

Väga sage:	$\geq 1/10$
Sage:	$\geq 1/100, < 1/10$
Aeg-ajalt:	$\geq 1/1000, < 1/100$
Harv:	$\geq 1/10000, < 1/1000$
Väga harv:	$< 1/10000$
Teadmata:	ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Vähihaiged

Kliinilistes uuringutes olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed filgrastiimi soovitatud annuste manustamisel kerge või keskmise raskusega lihas-skeleti valu (10% haigetest) ja tugev lihas-skeleti valu (3% haigetest). Lihas-skeleti valu allub üldiselt tavalistele analgeetikumidele. Harvem esineb soovimatu kõrvaltoimena uroloogilisi häireid, peamiselt kerge või mõõduka düsuuria näol.

Randomiseeritud, platseebokontrollitud kliiniliste uuringute põhjal ei suurenda filgrastiim tsütotoksilise kemoterapiaga seotud kõrvaltoimete esinemissagedust. Nii filgrastiimi/kemoterapia kui platseebo/kemoterapia puhul esinesid võrdse sagedusega järgmised kõrvaltoimed: iiveldus ja oksendamine, alopeetsia, kõhulahtisus, väsimus, isutus, mukosiit, peavalu, kõha, nahalööve, valu rinnus, üldine nõrkus, kurguvalu, kõhukinnisus ja täpsustamata valu.

Filgrastiimi soovitatud annuste manustamisel on kirjeldatud pöörduvat, annusest sõltuvat ja enamasti kergelt või mõõdukalt laktaatdehüdrogenaasi (LDH) aktiivsuse, alkaalse fosfataasi aktiivsuse, seerumi kusi happesisalduse ja gammaglutamüültranspeptidaasi (GGT) aktiivsuse suurenemist. Kirjeldatud muutused tekkisid vastavalt 50%, 35%, 25% ja 10% patsientidest.

Aeg-ajalt on ilmnunud mööduv ja ravi mittevajav vererõhu langus.

Teatatud on GvHD juhtudest ja surmajuhtudest patsientidel, kes on saanud G-CSFi pärast allogeenset luuüdi siirdamist (vt lõik 5.1).

Patsientidel, kes said suurtes annustes kemoterapiat sellele järgnenud autoloogse luuüdi siirdamisega, on aeg-ajalt kirjeldatud vaskulaarseid häireid, sealhulgas oklusiivseid veenihäigusi ning vee ja elektrolüütide tasakaalu häireid. Põhjuslikku seost filgrastiimiga ei ole tuvastatud.

Filgrastiimiga ravitud patsientidel on väga harvadel juhtudel kirjeldatud naha vaskuliiti, mille tekkemehhanism ei ole teada.

Aeg-ajalt on kirjeldatud Sweet'i sündroomi (äge febriline dermatosis) teket. Ent kuna märkimisväärne osa nendest patsientidest põdes leukeemiat, mida seostatakse Sweet'i sündroomi tekkega, ei ole põhjuslikku seost filgrastiimiga tuvastatud.

Üksikjuhtudel on kirjeldatud reumatoidartriidi ägenemist.

Filgrastiimravi saavatel kasvajatega patsientidel on teatatud pseudopodagra esinemisest.

Harva on teatatud pulmonaalsete kõrvaltoimete, kaasa arvatud interstitsiaalse pneumoonia, kopsuturse ja kopsuinfektsioonide tekkest, mille järgselt tekkis hingamispuudulikkus või täiskasvanute respiratoorse distressi sündroom (ARDS), mis võib lõppeda surmaga (vt lõik 4.4).

Allergilised reaktsioonid: Teatatud on allergilist tüüpi reaktsioonide, kaasa arvatud anafülaksia, nahalööbe, urtikaaria, angioödeemi, hingelduse ja hüpotensiooni tekkest filgrastiimiga ravitud patsientidel nii ravimi esmakordsel kui korduval manustamisel. Üldiselt esines seda sagedamini ravimi intravenoosel manustamisel. Mõnikord viis korduv manustamine sümptomite taastekkeni, viidates põhjuslikule seosele. Tõsise allergilise reaktsiooni saanud patsientidel peab ravi filgrastiimiga püsivalt lõpetama.

Sirprakulise aneemiaga patsientidel on üksikjuhtudel kirjeldatud sirprakulise kriise (vt lõik 4.4).

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Väga sage	Alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine, LDH aktiivsuse suurenemine, kusi happesalduse suurenemine
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Sage	Peavalu
<i>Vaskulaarsed häired</i>	Harv	Veresoonte kahjustus
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Sage	Köha, kurguvalu
	Väga harv	Kopsuinfiltraadid
<i>Seedetrakti häired</i>	Väga sage	Iiveldus/oksendamine
	Sage	Kõhukinnisus, isutus, kõhulahtisus, mukosiit
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	Väga sage	GGT aktiivsuse suurenemine
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Sage	Alopeetsia, nahalööve
	Väga harv	Sweet'i sündroom, naha vaskuliit
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>	Väga sage	Valu rinnus, lihas-skeleti valu
	Väga harv	Reumatoidartroosi ägenemine
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	Väga harv	Uroloogilised häired
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Sage	Väsimus, üldine nõrkus
	Aeg-ajalt	Täpsustamata valu
	Väga harv	Allergiline reaktsioon

Vereloomete tüvirakkude mobiliseerimine perifeersesse verre tervetel doonoritel

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeks oli kerge kuni keskmise raskusega mööduv lihas-skeleti valu. Leukotsütoosi (leukotsüüdid > 50 x 10⁹/l) täheldati 41% doonoritest ning filgrastiimi ja leukaferesi järgset mööduvat trombotsütopeeniat (trombotsüüdid < 100 x 10⁹/l) täheldati 35% doonoritest.

Filgrastiimi saanud tervetel doonoritel on kirjeldatud mööduvat alkaalse fosfataasi, LDH, ASAT (aspartaaminotransferaasi) aktiivsuse ja seerumi kusi happesalduse vähest suurenemist, mis ei avaldunud kliiniliselt.

Väga harva on kirjeldatud artriidinähtude ägenemist.

Väga harva on teatatud raskekujulistele allergilistele reaktsioonidele viitavatest sümptomitest.

Perifeerses verest separeeritud tüvirakkude doonoritega läbiviidud uuringutes on kirjeldatud peavalu juhtusid, mis olid tõenäoliselt seotud filgrastiimi manustamisega.

Tervetel doonoritel ja patsientidel on G-CSF-i manustamise järgselt sageli teatatud üldjuhul asümptomaatilise splenomegalia ja väga harvadel juhtudel põrnarebendi tekkest (vt lõik 4.4).

Turustamisjärgses faasis on väga harva teatatud pulmonaalsetest kõrvaltoimetest (veriköha, kopsuhemorraagia, kopsuinfiltraadid, düspnoe, hüpoksia) tervetel doonoritel (vt lõik 4.4).

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Väga sage	Leukotsütoos, trombotsütopeenia
	Aeg-ajalt	Põrna kahjustus
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Sage	Alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine, LDH aktiivsuse suurenemine
	Aeg-ajalt	ASAT aktiivsuse suurenemine, hüperurikeemia
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Väga sage	Peavalu
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>	Väga sage	Lihaskoe valu
	Aeg-ajalt	Reumatoidartriidi ägenemine
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Aeg-ajalt	Raskekujuline allergiline reaktsioon

Raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsiendid

Seoses filgrastiimi manustamisega raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsientidele on kirjeldatud kõrvaltoimeid ning mõnel juhul on nende esinemissagedus aja jooksul vähenenud.

Kõige sagedasemad filgrastiimiga seotud kõrvaltoimed olid luuvähi ja üldine lihas-skeleti valu.

Kirjeldatud on ka põrna suurenemist, mis vähestel juhtudel võib olla progresseeruva iseloomuga, ning trombotsütopeeniat. Vahetult pärast ravi alustamist filgrastiimiga on kirjeldatud peavalu ja kõhulahtisust, tavaliselt alla 10% patsientidest. Kirjeldatud on ka aneemia ja ninaverejooksu juhtumeid.

Täheldatud on asümptomaatilist mööduvat seerumi kusihappesisalduse, laktaatdehüdrogenaasi ja alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemist. Samuti on kirjeldatud mööduvat mõõdukat mittetühja kõhuga mõõdetud veresuhkru taseme langust.

Kõrvaltoimed, mis võivad olla seotud filgrastiimiga ja esinesid tüüpiliselt alla 2% raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsientidest, olid süstekoha reaktsioon, peavalu, hepatomegalia, liigesevalu, alopeetsia, osteoporoos ja lööve.

Pikaajalisel kasutamisel on 2% raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsientidest kirjeldatud naha vaskuliidi esinemist. Väga harvadel juhtudel on esinenud proteinuuriat/hematuuriat.

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Väga sage	Aneemia, splenomegalia
	Sage	Trombotsütopeenia
	Aeg-ajalt	Põrna kahjustus
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Väga sage	Veresuhkru taseme langus, alkaalse fosfataasi ja LDH aktiivsuse suurenemine, hüperurikeemia
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Sage	Peavalu
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Väga sage	Ninaverejooks
<i>Seedetrakti häired</i>	Sage	Kõhulahtisus
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	Sage	Hepatomegalia
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Sage	Alopeetsia, naha vaskuliit, süstekoha valu, lööve
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>	Väga sage	Lihaskoe valu
	Sage	Osteoporoos
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	Aeg-ajalt	Hematuuria, proteiinuuria

HIV-ga patsiendid

Kliinilistes uuringutes olid ainsateks filgrastiimi manustamisega järjekindlalt seotud kõrvaltoimeteks lihas-skeleti valu, eelkõige kerge kuni keskmise raskusega luuvalu ja lihasvalu. Nende kõrvaltoimete esinemissagedus oli sarnane vähihaigetel kirjeldatuga.

Põrna suurenemist seostati filgrastiimraviga < 3% patsientidest. Kõikide patsientide puhul oli põrna suurenemine arstliku läbivaatuse põhjal kuni keskmise raskusega, kliiniliselt healoomulise kuluga ja ühelgi juhul ei diagnoositud hüpersplenismi ning ei olnud vajalik põrna eemaldamine. Põrna suurenemine on HIV-infektsiooniga patsientide puhul tavaliseks leiuks, mida esineb erinevas raskusastmes enamikel AIDSihaigetel. Seos filgrastiimiga on ebaselge.

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Sage	Põrna kahjustus
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>	Väga sage	Lihaskoe valu

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisest ei ole teatatud.

Tavaliselt langeb filgrastiimravi lõpetamisel 1...2 päeva jooksul tsirkuleerivate neutrofiilide hulk 50%, saavutades normaalse taseme 1...7 päevaga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: kolooniat stimuleerivad faktorid, ATC-kood: L03AA02

Inimese G-CSF on glükoproteiin, mis reguleerib küpsete neutrofiilide produktsiooni ja vabanemist luuüdist. Filgrastim ratiopharm'is sisalduv r-metHuG-CSF (filgrastiim) põhjustab 24 tunni jooksul märkimisväärse neutrofiilide ja vähemal määral monotsüütide arvu suurenemise perifeerses veres. Mõnedel raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsientidel võib filgrastiim esile kutsuda ka tsirkuleerivate eosinofiilide ja basofiilide arvu vähesel suurenemisel algväärtustest; mõnedel neist patsientidest võib eosinofiilia või basofiilia esineda juba enne ravi. Soovitatakse annuste kasutamisel on

neutrofiilide arvu suurenemine annusest sõltuv. Kemotaktilise ja fagotsütoosifunktsiooni uuringud on näidanud, et filgrastiimi toimele produtseeritud neutrofiilid on normaalsete või võimendatud omadustega. Filgrastiimravi lõpetamise järgselt väheneb tsirkuleerivate neutrofiilide hulk 50% võrra 1...2 päeva jooksul, normaalne tase saabub 1...7 päeva jooksul.

Tsütotoksilist kemoteraapiat saavate patsientide ravi filgrastiimiga vähendab oluliselt neutropeenia ja febrilise neutropeenia esinemissagedust, raskust ja kestust. Ägeda müeloidse leukeemiaga patsientide induktsioonravile või müeloablatiivsele ravile koos pärastise luuüdi siirdamisega järgnev ravi filgrastiimiga vähendab oluliselt febrilise neutropeenia kestust, antibiootikumide kasutamist ja hospitaliseerimist. Kummalgi juhul ei vähenenud palaviku esinemissagedus ega registreeritud infektsioonide arv. Müeloablatiivse ravi järgselt luuüdi siirdamise läbi teinud patsientidel palaviku kestus ei lühenenud.

Ravi filgrastiimiga nii üksinda kui kemoteraapia järgselt mobiliseerib vereloome tüvirakud perifeersesse verre. Neid autoloogseid perifeerse vere tüvirakke on võimalik koguda ja pärast suureannuselise tsütotoksilise kemoteraapia tagasi manustada nii lisaks luuüdi siirdamisele kui selle asemel. Perifeerse vere tüvirakkude infusioon kiirendab hemopoeetilist taastumist, lühendades hemorraagiliste komplikatsioonide võimaliku tekke perioodi ja vähendades trombotsüütide ülekande vajadust.

Filgrastiimiga mobiliseeritud allogeensete perifeerse vere tüvirakkude retsipientidel tekkis märkimisväärselt kiirem hematoloogiliste näitajate paranemine, mis lühendas olulisel määral trombotsüütide taastumise aega võrreldes allogeense luuüdi siirdamisega.

Euroopas läbi viidud ühes retrospektiivses uuringus hinnati G-CSFi kasutamist ägeda leukeemiaga patsientidel allogeense luuüdi transplantaatsiooni järgselt ja täheldati, et G-CSFi manustamisel suurenes transplantaat-peremehe vastu haiguse tekkerisk, raviga seotud suremus (RSS) ja üldine suremus. Teises rahvusvahelises retrospektiivses uuringus ägeda ja kroonilise müelogeense leukeemiaga patsientidel ei esinenud muutust transplantaat-peremehe vastu haiguse tekkeriski, RSS ja üldise suremuse osas. Allogeense transplantaadi uuringute meta-analüüsis, sealhulgas 9 prospektiivset randomiseeritud uuringut, 8 retrospektiivset uuringut ja 1 kontrollitud juhuga uuring, ei täheldatud muutust ägeda või kroonilise transplantaat-peremehe vastu haiguse tekkeriski või raviga seotud varajase suremuse osas.

GvHD ja raviga seotud suremuse suhteline risk (95% CI) G-CSF-ravi korral luuüdi transplantaatsiooni järgselt					
<i>Publikatsioon</i>	<i>Uuringu aeg</i>	<i>N</i>	<i>Äge II-IV GvHD</i>	<i>Krooniline GvHD</i>	<i>TRM</i>
Meta-analüüs (2003)	1986-2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Euroopa retrospektiivne uuring (2004)	1992-2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Rahvusvaheline retrospektiivne uuring (2006)	1995-2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^aAnalüüs hõlmab luuüdi transplantaadi uuringuid sel perioodil; mõnedes uuringutes kasutati GM-CSFi (granulotsüütide ja makrofaagide kolooniaid stimuleeriv tegur)
^bAnalüüs hõlmab luuüdi transplantaadiga patsiente sel perioodil

Enne allogeenset perifeerse vere tüvirakkude siirdamist võimaldab filgrastiimi kasutamine tervetel doonoritel tüvirakkude mobiliseerimiseks koguda 4×10^6 CD34⁺ rakku kg retsiptendi kehakaalu kohta enamikelt doonoritelt pärast kahte leukaferesi. Tervetele doonoritele manustatakse subkutaanne annus 10 µg/kg päevas 4...5 järjestikusel päeval.

Raskekujulise kroonilise neutropeeniaga (raskekujuline kaasasündinud, tsükliline ja idiopaatiline neutropeenia) laste ja täiskasvanud patsientide ravimisel filgrastiimiga suureneb püsivalt neutrofiilide absoluutarv perifeerses veres ning väheneb infektsioonide ja nendega seotud tüsistuste oht.

Filgrastiimi kasutamine HIV-infektsiooniga patsientidel säilitab normaalset neutrofiilide arvu, mis võimaldab ettenähtud viirusevastaste ja/või teiste müelosupressiivsete ravimite kasutamist. Puuduvad tõendid selle kohta, et filgrastiimiga ravitud HIV-infektsiooniga patsientidel suureneks HI-viiruse replikatsioon.

Sarnaselt teistele vereloome kasvufaktoritele on ka G-CSF puhul demonstreeritud *in vitro* stimuleerivaid omadusi inimese endoteelirakkudele.

Filgrastim ratiopharm'i efektiivsust ja ohutust on hinnatud randomiseeritud, kontrollitud III faasi uuringutes rinnavähi, kopsuvähi ja mitte-Hodgkini lümfoomiga patsientidel. Raskekujulise neutropeenia kestuse ja febrilise neutropeenia esinemissageduse osas ei esinenud olulisi erinevusi Filgrastim ratiopharm'i ja referentspreparaadi vahel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

196 terve vabatahtliku osalusega randomiseeritud, ühekordse annuse ühepoolset pimedates, ristuva ülesehitusega uuringutes oli Filgrastim ratiopharm'i farmakokineetiline profiil nii subkutaanse kui intravenoosse manustamise järgselt võrreldav referentspreparaadi omaga.

Filgrastiimi kliirens on korrelatsioonis esmase farmakokineetikaga nii nahaaluse kui veenisese manustamise korral. Filgrastiimi eliminatsiooni poolväärtusaeg seerumis on ligikaudu 3,5 tundi ja kliirens ligikaudu 0,6 ml/min/kg. Filgrastiimi kuni 28 päeva kestev püsiinfusioon autoloogsest luuüdi siirdamisest taastuvatele haigetel ei kutsunud esile ravimi kuhjumist ega eliminatsiooni poolväärtusaja pikenemist. Filgrastiimi kontsentratsioon seerumis on annusega positiivses lineaarses sõltuvuses nii veenisese kui nahaaluse manustamise korral. Soovitatud annuste subkutaansel manustamisel püsib kontsentratsioon seerumis 8...16 tunni jooksul üle 10 ng/ml. Jaotusruumala veres on ligikaudu 150 ml/kg.

Vähihaigetel oli Filgrastim ratiopharm'i ja referentspreparaadi farmakokineetiline profiil võrreldav nii ühekordse kui korduva subkutaanse manustamise puhul.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse ja lokaalse taluvuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Kroonilise toksilisuse prekliinilised uuringud on näidanud oodatud farmakoloogilisi toimeid, sealhulgas leukotsütide arvu suurenemist, müeloidset hüperplaasiat luuüdis, ekstramedullaarset hemopoeesi ja põrna suurenemist.

Rottidel ei täheldatud toimet isaste ja emaste loomade viljakusele või gestatsioonile. Rottide ja küülikutega läbi viidud uuringutest ei ole saadud tõendeid filgrastiimi teratogeensuse kohta. Küülikutel on täheldatud embrüo kaotuse esinemissageduse suurenemist, kuid väärarenguid ei ole leitud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Jää-äädikhape
Naatiumhüdrosiid
Sorbitool (E420)

Polüsorbaat 80
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Filgrastim ratiopharm'i ei tohi lahjendada naatriumkloriidilahusega.

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

Lahjendatud filgrastiim võib adsorbeeruda klaasile ja plastmaterjalidele, kui seda ei ole lahjendatud lõigus 6.6 kirjeldatud viisil.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Pärast lahjendamist: Lahjendatud infusioonilahuse keemilist ja füüsikalist stabiilsust on demonstreeritud 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C. Mikrobioloogilisest seisukohast lähtuvalt tuleb preparaat ära kasutada kohe. Kui seda ei kasutata kohe, on kasutamisele eelnevate säilitusaegade ja -tingimuste eest vastutav kasutaja ning need ei tohi tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on aset leidnud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Lahjendatud ravimpreparaadi säilitamistingimusi vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

I tüüpi klaasist eeltäidetud süstel püsivalt ühendatud roostevabast terasest nõelaga.

Pakendis 1, 5 või 10 eeltäidetud süstelit 0,5 ml süste- või infusioonilahusega või multipakendis 10 (2 x 5) eeltäidetud 0,5 ml süste- või infusioonilahusega.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Vajadusel võib Filgrastim ratiopharm'i lahjendada glükoosi 50 mg/ml (5%) infusioonilahuses.

Lahjenduse lõplik kontsentratsioon ei tohiks olla väiksem kui 0,2 MIU (2 µg)/ml.

Enne kasutamist tuleb lahust visuaalselt kontrollida. Kasutada tohib ainult selget lahust, mis ei sisalda osakesi.

Kui filgrastiim on lahjendatud kontsentratsioonini alla 1,5 MIU (15 µg)/ml, tuleb lahusele lisada inimese seerumalbumiini (HSA) kuni lõpliku kontsentratsioonini 2 mg/ml.

Näide: kui 20 ml lõplikku süstelahust sisaldab filgrastiimi vähem kui 30 MIU (300 µg), peab sellele enne manustamist lisama 0,2 ml 200 mg/ml (20%) inimese albumiini lahust.

Glükoosi 50 mg/ml (5%) infusioonilahuses lahjendatud Filgrastim ratiopharm sobib kokku klaasi ning mitmesuguste plastmaterjalidega, sealhulgas PVC, polüolefiini (polüpropüleeni ja polüetüleeni kopolümeer) ja polüpropüleeni.

Filgrastim ratiopharm ei sisalda säilitusaineid. Bakteriaalse kontaminatsiooni riski vähendamiseks on Filgrastim ratiopharm'i süstlad mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Juhuslik kokkupuude külmumistemperatuuriga ei mõjuta ebasoodsalt Filgrastim ratiopharm'i stabiilsust.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
D-89079 Ulm
Saksamaa
info@ratiopharm.de

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/449/001
EU/1/08/449/002
EU/1/08/449/003
EU/1/08/449/004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esimese müügiloa väljastamise aeg: 15 September 2008.

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Filgrastim ratiopharm 48 MIU/0,8 ml süste- või infusioonilahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga ml süste- või infusioonilahust sisaldab 60 miljonit rahvusvahelist ühikut [MIU] (600 µg) filgrastiimi.

Iga eeltäidetud süstel sisaldab 48 [MIU] (480 µg) filgrastiimi 0,8 ml-s süste- või infusioonilahuses.

Filgrastiim (rekombinantne metionüül inimese granuloetsüütide kolooniat stimuleeriv faktor) on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil *Escherichia coli* tüves K802.

Abiaine: Lahuse 1 ml sisaldab 50 mg sorbitooli.
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süste- või infusioonilahus

Selge, värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Filgrastim ratiopharm on näidustatud neutropeenia kestuse lühendamiseks ja febrilise neutropeenia esinemissageduse vähendamiseks pahaloomuliste kasvajat (välja arvatud kroonilise müeloidse leukeemia ja müelodüsplastiliste sündroomide) raviks tsütotoksilist kemoterapiat saavatel patsientidel ning neutropeenia kestuse lühendamiseks patsientidel, kes saavad müeloablatiivset ravi, millele järgneb luuüdi siirdamine, ning kellel on suurenenud risk pikaajalise raske neutropeenia tekkeks. Filgrastiimi ohutus ja efektiivsus on sarnased nii tsütotoksilist kemoterapiat saavatel täiskasvanutel kui lastel.

Filgrastim ratiopharm on näidustatud vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks perifeersesse verre.

Filgrastim ratiopharm'i pikaajaline manustamine neutrofiilide hulga suurendamiseks ning infektsioonide tüsistuste esinemissageduse ja kestuse vähendamiseks on näidustatud raskekujulise kaasasündinud, tsüklilise või idiopaatilise neutropeeniaga lastele ja täiskasvanud patsientidele, kellel on neutrofiilide absoluutarv $\leq 0,5 \times 10^9/l$ ning on esinenud raskekujulisi või retsidiveeruvaid infektsioone.

Filgrastim ratiopharm on näidustatud püsiva neutropeenia (neutrofiilide absoluutarv $\leq 1,0 \times 10^9/l$) raviks kaugelearenenud HIV-infektsiooniga patsientidel bakteriaalsete infektsioonide riski vähendamiseks, kui teised neutropeenia ravivõimalused ei ole sobivad.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Erinõuded

Filgrastiimravi tohib kasutada ainult koostöös onkoloogiakeskusega, mis on kogunud ravis granulotsüütide kolooniat stimuleeriva faktoriga (G-CSF) ja hematoloogias ning kus on olemas vajalikud diagnostilised võimalused. Mobilisatsiooni ja afereesi protseduurid tuleb läbi viia koostöös

hematoloogia-onkoloogia keskusega, millel on piisav kogemus antud valdkonnas ning kus on võimalik korrektselt läbi viia vereloome tüvirakkude hindamist.

Tsütotoksiline kemoterapia kindlaksmääratud annustes

Filgrastiimi soovitatav annus on 0,5 MIU (5 µg)/kg ööpäevas. Filgrastiimi esimest annust ei tohi manustada enne, kui tsütotoksilisest kemoterapiast on möödunud 24 tundi. Filgrastiimi manustatakse üks kord päevas nahaaluse süstena või intravenoosse infusioonina. Infusiooniks lahjendatakse ravim 50 mg/ml (5%) glükoosilahuses ja manustatakse 30 minuti jooksul (lahjendamise juhised vt lõik 6.6).

Enamikel juhtudel on eelistatav subkutaanne manustamine. Ühekordse annuse manustamise uuringust on saadud tõendeid selle kohta, et intravenoosse manustamise korral võib lüheneda toime kestus. Selle lei kliiniline tähtsus korduvannuste manustamisel on teadmata. Manustamisviisi valik sõltub konkreetsest kliinilisest situatsioonist. Randomiseeritud kliinilistes uuringutes kasutati subkutaanset annust 23 MIU (230 µg)/m² ööpäevas (4,0...8,4 µg/kg ööpäevas).

Filgrastiimi igapäevane manustamine peab jätkuma senikaua, kui arvatav madalaim neutropeenia staadium on möödunud ja neutrofiilide arv on tõusnud normaalse tasemeni. Soliidtuumorite, lümfoomide ja lümfoidse leukeemia puhul kasutatava kemoterapia järgselt on eeldatav ravi kestus nimetatud kriteeriumide täitmiseks kuni 14 päeva. Ägeda müeloidse leukeemia puhul kasutatud induktsioon- ja konsolideeriva ravi järgselt võib ravi kestus olla oluliselt pikem (kuni 38 päeva), olenedes kasutatud tsütotoksilise kemoterapia tüübist, annustest ja manustamisskeemist.

Tsütotoksilist kemoterapiat saavate patsientide puhul täheldatakse tavaliselt 1...2 päeva pärast filgrastiimravi alustamist neutrofiilide arvu mööduvat suurenemist. Kuid püsiva ravivastuse saavutamiseks ei tohi ravi filgrastiimiga lõpetada enne, kui arvatav madalaim neutropeenia staadium on möödunud ja neutrofiilide hulk on tõusnud normaalse tasemeni. Filgrastiimravi enneaegne lõpetamine (enne arvatava madalaima neutropeenia staadiumi möödumist) ei ole soovitatav.

Patsiendid, kes saavad müeloablatiivset ravi, millele järgneb luuüdi siirdamine

Filgrastiimi soovitatav algannus on 1,0 MIU (10 µg)/kg ööpäevas, manustatuna intravenoosse infusioonina 30 minuti või 24 tunni jooksul, või 1,0 MIU (10 µg)/kg ööpäevas pideva 24 tunni kestva nahaaluse infusioonina. Filgrastiim tuleb lahjendada 20 ml-s 50 mg/ml (5%) glükoosilahuses (lahjendamise juhised vt lõik 6.6).

Filgrastiimi esimest annust ei tohi manustada enne, kui tsütotoksilisest kemoterapiast on möödunud 24 tundi ega 24 tunni jooksul pärast luuüdi infusiooni.

Pärast neutrofiilide madalseisu ületamist tuleb filgrastiimi ööpäevast annust tiitrida vastavalt neutrofiilide arvule järgmiselt:

Neutrofiilide arv	Filgrastiimi annuse korrigeerimine
> 1,0 x 10 ⁹ /l kolmel järjestikusel päeval	Vähendada annust kuni 0,5 MIU (5 µg)/kg ööpäevas
Kui neutrofiilide absoluutarv püsib seejärel < 1,0 x 10 ⁹ /l kolmel järjestikusel päeval	Lõpetada filgrastiimi manustamine
Kui neutrofiilide absoluutarv langeb raviperioodi jooksul < 1,0 x 10 ⁹ /l, peab filgrastiimi annust uuesti suurendama vastavalt eespool kirjeldatule	

Vereloome tüvirakkude mobiliseerimine perifeersesse verre patsientidel, kes saavad müelosupressiivset või müeloablatiivset ravi, millele järgneb perifeerses verest separeeritud vereloome tüvirakkude autoloogne siirdamine

Vereloome tüvirakkude mobiliseerimisel perifeersesse verre on filgrastiimi soovitatav annus monoterapiana 1,0 MIU (10 µg)/kg päevas 24 tunni kestva nahaaluse püsiinfusioonina või ööpäevast koguannust sisaldava ühekordse nahaaluse süstena 5...7 järjestikuse päeva jooksul. Infusiooniks tuleb filgrastiim lahjendada 20 ml-s 50 mg/ml (5%) glükoosilahuses (lahjendamise juhised vt lõik 6.6).

Leukafereesi ajad: sageli piisab ühest või kahest leukafereesist, mis teostatakse 5. ja 6. päeval. Teistel juhtudel võib olla vajalik täiendav leukaferees. Filgrastiimi manustamine peab jätkuma kuni viimase leukafereesini.

Müelosupressiivsele kemoterapiale järgneval vereloome tüvirakkude mobiliseerimisel perifeersesse verre on filgrastiimi soovitatav annus 0,5 MIU (5 µg)/kg päevas nahaaluse süstena alates esimesest kemoterapia järgsest päevast kuni neutrofiilide madalseisu ületamiseni ja neutrofiilide arvu taastumiseni. Sobiv aeg leukafereesiks on periood, mil neutrofiilide absoluutarv suureneb $< 0,5 \times 10^9/l \dots > 5,0 \times 10^9/l$. Patsientide puhul, kes ei ole saanud ulatuslikku kemoterapiat, piisab tavaliselt ühest leukafereesist. Muudel juhtudel soovitatakse täiendavat leukafereesi.

Vereloome tüvirakkude mobiliseerimine perifeersesse verre tervetel doonoritel enne perifeerse vere tüvirakkude allogeenset siirdamist

Tervetele doonoritele manustatakse vereloome tüvirakkude perifeersesse verre mobiliseerimiseks filgrastiimi 4...5 järjekorral päeval subkutaanselt annuses 1,0 MIU (10 µg)/kg päevas. Leukofereesi alustatakse 5. päeval ja jätkatakse vajadusel kuni 6. päevani, et koguda 4×10^6 CD34⁺ rakku/kg retsiendi kehakaalu kohta.

Raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsiendid

Kaasasiindinud neutropeenia

Soovitatav algannus on 1,2 MIU (12 µg)/kg päevas subkutaanselt ühe või jaotatud annustena.

Idiopaatiline või tsükliline neutropeenia

Soovitatav algannus on 0,5 MIU (5 µg)/kg päevas subkutaanselt ühe või jaotatud annustena.

Annuse kohandamine

Filgrastiimi manustatakse iga päev nahaaluse süstena kuni neutrofiilide arvu suurenemiseni püsivalt üle taseme $1,5 \times 10^9/l$. Ravi jätkatakse minimaalse efektiivse annusega, mis säilitab saavutatud taset. Piisava neutrofiilide arvu säilitamiseks on vajalik pikaajaline ravimi igapäevane manustamine. Patsiendil saavutatud ravivastusest lähtuvalt võib esialgselt annust pärast ühe- kuni kahe nädalast ravi kahekordistada või poole võrra vähendada. Seejärel korrigeeritakse annust individuaalselt iga 1...2 nädala järel, et säilitada keskmist neutrofiilide arvu vahemikus $1,5 \times 10^9/l \dots 10 \times 10^9/l$. Kiiremat annuse suurendamise skeemi võib kaaluda raskekujuliste infektsioonidega patsientidel. Kliiniliste uuringute käigus saavutas 97% ravile allunud patsientidest täieliku ravivastuse annusega 2,4 MIU (24 µg)/kg päevas. Filgrastiimi pikaajalise manustamise ohutust raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsientidele annustes üle 2,4 MIU (24 µg)/kg päevas ei ole kindlaks tehtud.

HIV-infektsiooniga patsiendid

Neutropeenia pöördumine

Filgrastiimi soovitatava algannusena manustatakse nahaaluse süstena 0,1 MIU (1 µg)/kg päevas, mida suurendatakse tiitrimise teel maksimaalselt annuseni 0,4 MIU (4 µg)/kg päevas kuni neutrofiilide arv on suurenenud püsivalt üle taseme $2,0 \times 10^9/l$. Kliinilistes uuringutes saavutas nende annuste kasutamisel ravivastuse $> 90\%$ patsientidest ning neutropeenia pöördumine saavutati keskmiselt 2 päevaga.

Väikesel arvil patsientidest ($< 10\%$) vajati neutropeenia pöördumiseks annuseid kuni 1,0 MIU (10 µg)/kg päevas.

Neutrofiilide normaalse arvu säilitamine

Kui on saavutatud neutropeenia pöördumine, tuleks kindlaks teha minimaalne efektiivne annus neutrofiilide normaalse arvu säilitamiseks. Alguses soovitatakse manustada ülepäeviti 30 MIU (300 µg) nahaaluse süstena. Vajadusel võib annust edaspidi kohandada vastavalt patsiendi neutrofiilide absoluutarvule, et neutrofiilide arv püsiks $> 2,0 \times 10^9/l$. Kliinilistes uuringutes vajati neutrofiilide absoluutarvu $> 2,0 \times 10^9/l$ säilitamiseks 30 MIU (300 µg) manustamist 1...7 päeval

nädalas. Keskmiselt manustati ravimit sagedusega kolm korda nädalas. Neutrofiilide absoluutarvu säilitamiseks $> 2,0 \times 10^9/l$ võib olla vajalik pikaajaline ravi.

Patsientide erigrupid

Eakad patsiendid

Filgrastiimiga läbi viidud kliinilistes uuringutes on osalenud väike arv eakaid patsiente, kuid spetsiaalseid uuringuid ei ole antud vanusegrupis läbi viidud ja seetõttu puuduvad vastavad annustamissoovitused.

Neeru- või maksakahjustusega patsiendid

Uuringute põhjal ei erine filgrastiimi farmakokineetiline ja farmakodünaamiline profiil raskekujulise neeru- või maksakahjustusega patsientidel tavapärasest, mistõttu ei ole antud juhtudel annuse kohandamine vajalik.

Kasutamine raskekujulise kroonilise neutropeenia ja pahaloomulise kasvajaga lastel

Raskekujulise kroonilise neutropeenia uuringuprogrammis osalenud patsientidest olid 65% alla 18-aastased. Selles vanusegrupis (enamusel neist esines kaasasündinud neutropeenia) oli ravi efektiivsus ilmne. Ohutusprofiili osas ei täheldatud raskekujulise kroonilise neutropeenia tõttu ravi saanud lastel mingeid vanusele iseloomulikke erinevusi.

Lastega läbi viidud kliinilistest uuringutest saadud andmed näitavad, et tsütotoksilist kemoteraapiat saanud täiskasvanutel ja lastel on filgrastiimi ohutus ja efektiivsus sarnased.

Annustamisjuhised lastele on samad, mis müelosupressiivset tsütotoksilist keemiaravi saavatele täiskasvanutele.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise ainega suhtes.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hoiatused

Filgrastiimi ei tohi kasutada selleks, et suurendada tsütotoksilise kemoteraapia kindlaksmääratud annuseid (vt allpool).

Filgrastiimi ei tohi manustada raske kaasasündinud neutropeeniaga (Kostmanni sündroom) patsientidele, kellel esinevad tsütogeneetilised kõrvalekalded (vt allpool).

Ettevaatusabinõud ägeda müeloidse leukeemiaga patsientidel

Pahaloomuliste rakkude kasv

In vitro võib granulotsüütide kolooniat stimuleeriv faktor soodustada müeloidsete rakkude ning ka mõnede mittemüeloidsete rakkude kasvu.

Müelodüsplastilise sündroomi või kroonilise müeloidse leukeemiaga patsientidel ei ole filgrastiimi kasutamise ohutust ja efektiivsust tõestatud. Nendel juhtudel ei ole filgrastiimi kasutamine näidustatud. Eriline tähelepanu on vajalik kroonilise müeloidse leukeemia blastse faasi eristamisel ägedast müeloidsest leukeemiast.

Kuna vastavad andmed ohutuse ja efektiivsuse kohta on piiratud, tuleb sekundaarse ägeda müeloidse leukeemiaga patsientidele filgrastiimi manustada ettevaatusega.

Filgrastiimi ohutus ja efektiivsus ei ole tõestatud alla 55-aastastel *de novo* ägeda müeloidse leukeemiaga patsientidel, kellel on head tsütogeneetilised näitajad [t(8;21), t(15;17) ja inv(16)].

Muud ettevaatusabinõud

Kui osteoporootilist luuhaigust põdevatele patsientidele manustatakse filgrastiimi pidevalt kauem kui 6 kuud, tuleb jälgida luutiheduse näitajaid.

Pärast G-CSF-i manustamist on teatatud harva esinevatest pulmonaalsetest kõrvaltoimetest, eriti interstitsiaalsest pneumooniast. Patsiendid, kellel on hiljuti olnud kopsuinfiltraadid või pneumoonia, võivad olla enam ohustatud. Hingamisteede kaebuste tekkimine (köha, palavik ja hingeldus) koos kaasneva röntgenleiuuga kopsuinfiltreeritud näol ja kopsufunktsiooni halvenemine võivad olla täiskasvanute respiratoorse distressi sündroomi eelnähtudeks. Filgrastiimi manustamine tuleb lõpetada ja võtta kasutusele vastavad ravimeetmed.

Ettevaatusabinõud vähihaigete puhul

Leukotsütoos

Vähem kui 5%-l filgrastiimiga (annus üle 0,3 MIU/kg (3 µg/kg) päevas) ravitud haigetest on täheldatud leukotsütoosi $100 \times 10^9/l$ või enam. Ei ole teatatud soovimatutest toimetest, mida võiks otseselt seostada sellise leukotsütoosi tasemega. Siiski, pidades silmas raske leukotsütoosiga seotud võimalikke riske, peab leukotsüütide taset filgrastiimravi käigus regulaarselt kontrollima. Ravi filgrastiimiga tuleb lõpetada kohe, kui leukotsüütide arv suureneb arvatava madalseisu järgselt uuesti tasemeni üle $50 \times 10^9/l$. Kui filgrastiimi manustatakse vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks perifeersesse verre, tuleks juhtudel, kui leukotsüütide arv suureneb $> 70 \times 10^9/l$, filgrastiimi manustamine lõpetada või annust vähendada.

Kemoteraapia suurendatud annustega seotud ohud

Patsientide ravimisel kemoteraapia suurte annustega peab olema eriti ettevaatlik, kuna kasvajakasvatase toime paranemine sel puhul on tõestamata ning kemoterapeutikumide suurendatud annused võivad lisada toksilisi kõrvaltoimeid, sh südame, kopsude, närvisüsteemi ja naha poolt (palun tutvuda vastavate preparaate ravimi omaduste kokkuvõttega).

Ravi filgrastiimiga ei välista müelosupressiivse kemoteraapia mõjul tekkivat trombotsütopeeniat ja aneemiat. Trombotsütopeenia ja aneemia tekke oht võib olla suurem, kuna võimalikud määratavad kemoteraapia annused on suuremad (nt määratud raviskeemi täisannused). Soovitatav on regulaarselt kontrollida trombotsüütide arvu ja hematokriti väärtusi. Eriti ettevaatlik peab olema juhul, kui manustatakse eraldi või kombineeritult kemoterapeutikume, mis teadaolevalt põhjustavad raskekujulist trombotsütopeeniat.

On leidnud kinnitust, et müelosupressiivse või müeloablatiivse kemoteraapia järgse trombotsütopeenia kestus ja raskusaste vähenevad filgrastiimiga mobiliseeritud perifeerse vere tüvirakkude mõjul.

Muud ettevaatusabinõud

Oluliselt vähenenud müeloidsete eellasrakkude arvuga patsientidel ei ole filgrastiimi toimet uuritud. Filgrastiim suurendab neutrofiilide hulka, toimides eelkõige neutrofiilide eellasrakkudele. Seetõttu võib vähenenud neutrofiilide eellasrakkude hulgaga patsientidel olla neutrofiilide hulga suurenemine oodatust väiksem (nt patsientidel, kes on saanud ulatuslikku kiiritusravi või kemoteraapiat või kellel on luuüdi infiltreeritud kasvaja poolt).

Teatatud on transplantaat-peremehe vastu haiguse (GvHD) juhtudest ja surmajuhtudest patsientidel, kes on saanud G-CSFi pärast allogeenset luuüdi siirdamist (vt lõik 5.1).

Luuüdi suurenenud hematopoeetilise aktiivsuse ja kasvufaktori ravil on leitud seos postitiivsete luuskaneerimise leidudega. Seda tuleks silmas pidada luuskaneerimise tulemuste hindamisel.

Ettevaatusabinõud vereloome tüvirakkude mobiliseerimisel perifeersesse verre

Mobilisatsioon

Kahte soovitatavat mobilisatsiooni meetodit (filgrastiim üksinda või kombinatsioonis müelosupressiivse kemoterapiaga) võrdlevaid randomiseeritud prospektiivseid uuringuid samas patsientide populatsioonis ei ole läbi viidud. Varieeruvuse tõttu individuaalsete patsientide hulgas ja CD34⁺ rakkude määramiseks kasutatavates laboratoorsetes analüüsides on erinevate uuringute otsene võrdlemine raske. Seetõttu ei ole võimalik soovitada ka optimaalset meetodit. Mobilisatsiooni meetod tuleb valida iga individuaalse patsiendi puhul püstitatud üldistest ravieesmärkidest lähtuvalt.

Eelnev tsütotoksiliste ainete kasutamine

Eelneva väga intensiivse müelosupressiivse ravi korral võib vereloome tüvirakkude mobilisatsioon perifeersesse verre osutada ebapiisavaks, et saavutada soovitud minimaalset rakuhulka ($2,0 \times 10^6$ CD34⁺ rakku/kg) või kiirendada trombotsüütide taastumist samale tasemele.

Mõned tsütotoksilised ained on tüvirakkudele eriti toksilised ja raskendavad seetõttu nende mobilisatsiooni. Näiteks melfalaani, karmustiini (BCNU) ja karboplatiini pikemaajaline manustamine enne mobilisatsiooni võib vähendada mobiliseeritavate tüvirakkude hulka. Sellegipoolest on tõestatud, et melfalaani, karboplatiini või BCNU manustamine koos filgrastiimiga on efektiivne tüvirakkude mobilisatsiooni seisukohalt. Juhul, kui on ette näha vajadust perifeerse vere tüvirakkude siirdamise järele, on soovitatav teostada tüvirakkude mobiliseerimise protseduur varases ravistaadiumis. Enne suureannuselise kemoterapia kasutamist on oluline hinnata mobiliseeritud tüvirakkude hulka. Kui saadud kogus on ebapiisav, hinnatuna ülaltoodud kriteeriumide järgi, tuleb kaaluda alternatiivseid ravivõimalusi, mis ei nõua tüviraku siirdamist.

Tüvirakkude hulga määramine

Filgrastiimiga ravitud patsientidelt kogutud tüvirakkude hulga hindamisel peab olema eriti tähelepanelik koguse määramise meetodi suhtes. CD34⁺ rakkude voolutsütoomeetrilise analüüsi tulemused varieeruvad, sõltuvalt täpsest metodoloogiast, seetõttu on erinevates laborites teostatud uuringute tulemuste tõlgendamisel vajalik ettevaatus.

Statistiline analüüs viitab komplekssele, kuid pidevale seosele tagasimanustatud CD34⁺ rakkude hulga ja trombotsüütide arvu taastumise kiiruse vahel pärast suureannuselise kemoterapiat.

Minimaalne soovitatav kogus $2,0 \times 10^6$ /CD34⁺ rakku/kg põhineb avaldatud andmetel saavutatud adekvaatse hematoloogilise taastumise kohta. Nimetatud koguse suurendamisel näib taastumine olevat kiirem ja vastupidi.

Ettevaatusabinõud vereloome tüvirakkude mobiliseerimisel perifeersesse verre tervetel doonoritel

Vereloome tüvirakkude perifeersesse verre mobiliseerimisest ei saa terved doonorid otsest kliinilist kasu ja selle kasutamist tuleks kaaluda ainult tüvirakkude allogeense siirdamise eesmärgil.

Vereloome tüvirakkude perifeersesse verre mobiliseerimist tohib kaaluda ainult nende doonorite puhul, kes vastavad tüvirakkude donatsiooni normaalsetele kliinilistele ja laboratoorsetele sobivuskriteeriumidele, pöörates erilist tähelepanu hematoloogilistele näitajatele ja infektsioonhaigustele.

Filgrastiimi ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud tervetel doonoritel vanuses alla 16 ja üle 60 eluaasta.

Filgrastiimi manustamise ja leukafereesi järgselt täheldati 35% uuritud isikutest mööduvat trombotsütopeeniat (trombotsüütide arv $< 100 \times 10^9/l$). Nende seas kahel uuritava vahenes trombotsüütide arv alla $50 \times 10^9/l$ ja vajalik oli leukaferees.

Kui leukafereesi vajatakse rohkem kui üks kord, tuleb enne leukafereesi läbiviimist pöörata erilist tähelepanu doonoritele, kelle trombotsüütide arv on $< 100 \times 10^9/l$. Üldiselt ei soovitata afereesi läbiviimist, kui trombotsüütide arv on $< 75 \times 10^9/l$.

Leukafereesi ei tohi läbi viia doonoritel, kes saavad antikoagulantravi või kellel esineb teadaolevalt vere hüübimishäireid.

Filgrastiimi manustamine tuleb katkestada või selle annust vähendada, kui leukotsüütide arv tõuseb $> 70 \times 10^9/l$.

Vereloome tüvirakkude perifeersesse verre mobiliseerimiseks G-CSF preparaate saavaid doonoreid tuleb jälgida kuni hematoloogiliste näitajate normaliseerumiseni.

Tervetel doonoritel on G-CSF-i manustamise järgselt täheldatud mööduvaid tsütogeneetilisi muutusi. Nende muutuste tähtsus pahaloomulise hematoloogilise kasvaja tekke suhtes on teadmata. Käimas on doonorite pikaajalise ohutuse järeluuring. Siiski ei saa välistada pahaloomulise müeloidse kasvajaklooni tekke ohtu. Afereesi teostamise keskuses on soovitatav süstemaatiliselt registreerida ja jälgida (vähemalt 10 aasta vältel) andmeid tüviraku doonorite kohta, et oleks ülevaade pikaajalise ohutuse kohta.

Tervetel doonoritel ja patsientidel on G-CSF-i manustamise järgselt sageli teatatud enamasti asümptomaatilise splenomegalia ja väga harvadel juhtudel põrnarebendi tekkest. Mõned põrnarebendi juhtumid on lõppenud surmaga. Seetõttu tuleb hoolikalt jälgida põrna suurus (nt arstlikul läbivaatusel, ultraheliuuringul). Põrnarebendit tuleks kahtlustada doonoritel ja/või patsientidel, kes kaebavad valu vasakul ülakõhus või õlas.

Turustamisjärgses faasis on väga harva teatatud pulmonaalsetest kõrvaltoimetest (verikõha, kopsuhemorraagia, kopsuinfiltraadid, düspnoe, hüpoksia) tervetel doonoritel. Kahtlustatavate või kinnitust leidnud pulmonaalsete kõrvaltoimete ilmnemisel tuleb kaaluda filgrastiimravi katkestamist ja alustada asjakohast ravi.

Ettevaatusabinõud filgrastiimiga mobiliseeritud allogeensete perifeerse vere tüvirakkude retsipientide puhul

Olemasolevate andmete põhjal võivad immunoloogilised koostoimed allogeenselt siirdatud perifeerse vere tüvirakkude ja retsipiendi vahel suurendada riski ägeda ja kroonilise GvHD tekkeks, võrreldes luuüdi siirdamisega.

Ettevaatusabinõud raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsientide puhul

Vererakkude arv

Trombotsüütide hulka peab hoolikalt jälgima, eriti filgrastiimravi esimestel nädalatel. Patsientidel, kellel tekib trombotsütopeenia (s.o trombotsüütide arv on püsivalt $< 100000/mm^3$), peab kaaluma filgrastiimi manustamise ajutist katkestamist või annuse vähendamist.

Ka muud vererakkude muutused, sealhulgas aneemia ning müeloidsete eellasrakkude arvu mööduv suurenemine, nõuavad vererakkude arvu täpset jälgimist.

Transformatsioon leukeemiaks või müelodüsplastiliseks sündroomiks

Raskekujulise kroonilise neutropeenia diagnoosimisel peab olema eriti hoolikas, eristamaks seda teistest hematoloogilistest haigustest, nagu aplastiline aneemia, müelodüsplaasia ja müeloidne leukeemia. Enne ravi alustamist peab tegema täieliku vereanalüüsi koos "verevalemi" ja trombotsüütide hulga kindlaksmääramisega ning hindama luuüdi morfoloogiat ja kariotüüpi.

Kliinilistes uuringutes filgrastiimiga ravitud raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsientidel esines harva (ligikaudu 3% juhtudest) müelodüsplastilisi sündroomi (MDS) või leukeemiat. Seda leidu on täheldatud ainult kaasasündinud neutropeeniaga patsientidel. MDS ja leukeemiad on haiguse loomulikud komplikatsioonid ja nende seos filgrastiimiga on ebaselge. Ligikaudu 12%-l uuringu alustamisel normaalsete tsütogeneetiliste näitajatega patsientidest täheldati rutiinsel korduval jälgimisel tsütogeneetilisi muutusi (sh monosoomia 7). Kui raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsientidel tekib normist kõrvalekalduv tsütogeneetika, peab hoolikalt kaaluma filgrastiimravi jätkamisega seotud riske ja kasulikke toimeid. MDS-i või leukeemia ilmnemisel tuleb ravi filgrastiimiga katkestada. Praegu on ebaselge, kas raskekujulise kaasasündinud neutropeeniaga

patsiendid, kes saavad pikaajalist ravi filgrastiimiga, on disponeeritud tsütogeneetilistele muutustele, MDS-le või leukeemilisele transformatsioonile. Soovitatav on regulaarsete intervallide (ligikaudu iga 12 kuu) järel teha morfoloogiline ja tsütogeneetiline luuüdi uuring.

Muud ettevaatusabinõud

Mööduva neutropeenia põhjused, nagu näiteks viirusinfektsioonid, peavad olema välistatud.

Filgrastiimravi otsene tagajärg on põrna suurenemine. Kolmekümne ühel protsendil (31%) uuringutes osalenud patsientidest leiti palpeeritav splenomegalia. Radiograafiliselt määratud põrna mahu suurenemist täheldati kohe filgrastiimravi alustamise järgselt ja see püsis platoona. Annuse vähendamisel põrna edasine suurenemine aeglustus või peatus, 3%-l patsientidest oli vajalik splenektomia. Põrna suurust peab regulaarselt jälgima. Kõhu palpatsioon peaks olema piisav põrna mahu ebanormaalse suurenemise kindlakstegemiseks.

Väikesel arvul patsientidest tekkis hematuuria/proteinuuria. Selle leiu jälgimiseks tuleb regulaarsete ajavahemike järel teha uriinianalüüs.

Vastsündinute ja autoimmuunse neutropeeniaga patsientide ravi ohutus ja efektiivsus ei ole kindlaks tehtud.

Ettevaatusabinõud HIV-infektsiooniga patsientidel

Vererakkude arv

Hoolikalt tuleb jälgida neutrofiilide absoluutarvu, eriti filgrastiimravi esimestel nädalatel. Osadel patsientidel võib pärast filgrastiimi algannuse manustamist väga kiiresti tekkida ravivastus ja oluline neutrofiilide arvu suurenemine. Esimesel 2...3 filgrastiimi manustamise päeval soovitatakse neutrofiilide absoluutarvu määrata üks kord päevas. Edaspidi soovitatakse neutrofiilide absoluutarvu määrata säilitusravi ajal vähemalt kaks korda nädalas esimesel kahel nädalal ja seejärel üks kord nädalas või igal teisel nädalal. Tsükilise ravi korral filgrastiimi annustega 30 MIU (300 µg)/kg päevas võivad ilmneda patsiendi neutrofiilide absoluutarvu ulatuslikud kõikumised. Madalaima neutrofiilide absoluutarvu kindlaks tegemiseks soovitatakse võtta vereanalüüsid neutrofiilide absoluutarvu määramiseks vahetult enne iga filgrastiimi annuse manustamist.

Müelosupressiivsete ravimite suurendatud annustega seotud ohud

Ainult filgrastiimi kasutamine ei välista müelosupressiivsetest ravimitest tingitud trombotsütopeeniat ega aneemiat. Kuna filgrastiimravi puhul suureneb võimalus nimetatud ravimite annuste või arvu suurendamiseks, suureneb oht trombotsütopeenia ja aneemia tekkeks. Soovitatav on regulaarne verepildi jälgimine (vt eespool).

Müelosupressiooni põhjustavad infektsioonid ja pahaloomulised kasvajakud

Neutropeeniat võivad põhjustada luuüdi infiltrerivad oportunistlikud infektsioonid (nagu *Mycobacterium avium* kompleks) või pahaloomulised kasvajakud (lümfoom). Kui patsiendil esineb luuüdi infiltratsioon infektsioonide või pahaloomulise kasvaja poolt, tuleks neutropeenia ravimisel lisaks filgrastiimile rakendada põhihaiguse ravi. Filgrastiimi mõju infektsioonist või pahaloomulisest kasvajast tingitud luuüdi infiltratsiooni tagajärjel tekkinud neutropeeniale ei ole välja selgitatud.

Ettevaatusabinõud sirprakulise aneemia puhul

Teatatud on mõnedel juhtudel surmaga lõppenud sirprakuliste kriiside tekkest seoses filgrastiimi kasutamisega sirprakulise aneemiaga patsientide raviks. Filgrastiimi kasutamisel sirprakulise aneemiaga patsientide raviks peab arst olema ettevaatlik ning eelnevalt hindama raviga seotud võimalikke riske ja kasu.

Abiained

Filgrastim ratiopharm sisaldab sorbitooli. Seda ravimit ei tohi kasutada patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik fruktoosi talumatus.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Müelosupressiivse tsütotoksilise kemoterapiiaga samal päeval manustatud filgrastiimi ohutus ja efektiivsus on kindlalt tõestamata. Pidades silmas kiiresti jagunevate müeloidsete rakkude tundlikkust müelosupressiivsele tsütostaatilisele kemoterapiale, ei soovitata filgrastiimi kasutada 24 tundi enne ja 24 tundi pärast kemoterapiat. Esialgsed andmed väikese arvu patsientide kohta, kes on saanud samaaegset ravi filgrastiimi ja 5-fluorouratsiiliga näitavad, et neutropeenია raskusaste võib suurenedada.

Võimalikke koostoimeid teiste vereloome kasvufaktorite ja tsütokiinidega ei ole kliiniliste uuringute käigus hinnatud.

Kuna liitium soodustab neutrofiilide vabanemist, tugevdab see tõenäoliselt filgrastiimi toimet. Kuigi seda koostoimet ei ole nõuetekohaselt uuritud, puuduvad tõendid selle koostoime ohtlikkuse kohta.

4.6 Rasedus ja imetamine

Filgrastiimi kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Kirjanduse andmetel läbib filgrastiim rasedatel platsentaarbarjääri. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Filgrastiimi ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik.

Ei ole teada, kas filgrastiim eritub inimese rinnapiima. Filgrastiimi eritumist piima ei ole loomadel uuritud. Otsuse tegemisel, kas jätkata/lõpetada rinnaga toitmist või jätkata/lõpetada ravi filgrastiimiga, tuleb arvesse võtta rinnaga toitmise saadavat kasu lapsele ja filgrastiimravist saadavat kasu naisele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Filgrastiim ei oma märkimisväärset toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Ettevaatlik tuleb olla, kui patsient tunneb ennast väsinuna või kurnatuna autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel.

4.8 Kõrvaltoimed

Kliinilistes uuringutes said Filgrastim ratiopharm'i 541 vähihaiget ja 188 tervet vabatahtlikku. Nendes kliinilistes uuringutes täheldatud Filgrastim ratiopharm'i ohutusprofiil oli ühtiv sellega, mida kirjeldati nimetatud uuringutes kasutatud referentspreparaadi puhul.

Avaldatud andmete põhjal on filgrastiimravi puhul täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid vastava esinemissagedusega.

Kõrvaltoimete hindamine põhineb järgmistel esinemissageduse andmetel:

Väga sage:	$\geq 1/10$
Sage:	$\geq 1/100, < 1/10$
Aeg-ajalt:	$\geq 1/1000, < 1/100$
Harv:	$\geq 1/10000, < 1/1000$
Väga harv:	$< 1/10000$
Teadmata:	ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Vähihaiged

Kliinilistes uuringutes olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed filgrastiimi soovitatud annuste manustamisel kerge või keskmise raskusega lihas-skeleti valu (10% haigetest) ja tugev lihas-skeleti valu (3% haigetest). Lihas-skeleti valu allub üldiselt tavalistele analgeetikumidele. Harvem esineb soovimatu kõrvaltoimena uroloogilisi häireid, peamiselt kerge või mõõduka düsuuria näol.

Randomiseeritud, platseebokontrollitud kliiniliste uuringute põhjal ei suurenda filgrastiim tsütotoksilise kemoterapiaga seotud kõrvaltoimete esinemissagedust. Nii filgrastiimi/kemoterapia kui platseebo/kemoterapia puhul esinesid võrdse sagedusega järgmised kõrvaltoimed: iiveldus ja oksendamine, alopeetsia, kõhulahtisus, väsimus, isutus, mukosiit, peavalu, kõha, nahalööve, valu rinnus, üldine nõrkus, kurguvalu, kõhukinnisus ja täpsustamata valu.

Filgrastiimi soovitatud annuste manustamisel on kirjeldatud pöörduvat, annusest sõltuvat ja enamasti kergelt või mõõdukat laktaatdehüdrogenaasi (LDH) aktiivsuse, alkaalse fosfataasi aktiivsuse, seerumi kusi happesisalduse ja gammaglutamültranspeptidaasi (GGT) aktiivsuse suurenemist. Kirjeldatud muutused tekkisid vastavalt 50%, 35%, 25% ja 10% patsientidest.

Aeg-ajalt on ilmnunud mööduv ja ravi mittevajav vererõhu langus.

Teatatud on GvHD juhtudest ja surmajuhtudest patsientidel, kes on saanud G-CSFi pärast allogeenset luuüdi siirdamist (vt lõik 5.1).

Patsientidel, kes said suurtes annustes kemoterapiat sellele järgnenud autoloogse luuüdi siirdamisega, on aeg-ajalt kirjeldatud vaskulaarseid häireid, sealhulgas oklusiivseid veenihäigusi ning vee ja elektrolüütide tasakaalu häireid. Põhjuslikku seost filgrastiimiga ei ole tuvastatud.

Filgrastiimiga ravitud patsientidel on väga harvadel juhtudel kirjeldatud naha vaskuliiti, mille tekkemehhanism ei ole teada.

Aeg-ajalt on kirjeldatud Sweet'i sündroomi (äge febriline dermatosis) teket. Ent kuna märkimisväärne osa nendest patsientidest põdes leukeemiat, mida seostatakse Sweet'i sündroomi tekkega, ei ole põhjuslikku seost filgrastiimiga tuvastatud.

Üksikjuhtudel on kirjeldatud reumatoidartriidi ägenemist.

Filgrastiimravi saavatel kasvajatega patsientidel on teatatud pseudopodagra esinemisest.

Harva on teatatud pulmonaalsete kõrvaltoimete, kaasa arvatud interstitsiaalse pneumoonia, kopsuturse ja kopsuinfektsioonide tekkest, mille järgselt tekkis hingamispuudulikkus või täiskasvanute respiratoorse distressi sündroom (ARDS), mis võib lõppeda surmaga (vt lõik 4.4).

Allergilised reaktsioonid: Teatatud on allergilist tüüpi reaktsioonide, kaasa arvatud anafülaksia, nahalööbe, urtikaaria, angioödeemi, hingelduse ja hüpotensiooni tekkest filgrastiimiga ravitud patsientidel nii ravimi esmakordsel kui korduval manustamisel. Üldiselt esines seda sagedamini ravimi intravenoosel manustamisel. Mõnikord viis korduv manustamine sümptomite taastekkeni, viidates põhjuslikule seosele. Tõsise allergilise reaktsiooni saanud patsientidel peab ravi filgrastiimiga püsivalt lõpetama.

Sirprakulise aneemiaga patsientidel on üksikjuhtudel kirjeldatud sirprakulise kriise (vt lõik 4.4).

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Väga sage	Alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine, LDH aktiivsuse suurenemine, kusi happesalduse suurenemine
<i>Närvüsteemi häired</i>	Sage	Peavalu
<i>Vaskulaarsed häired</i>	Harv	Veresoonte kahjustus
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Sage	Köha, kurguvalu
	Väga harv	Kopsuinfiltraadid
<i>Seedetrakti häired</i>	Väga sage	Iiveldus/oksendamise
	Sage	Kõhukinnisus, isutus, kõhulahtisus, mukosiit
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	Väga sage	GGT aktiivsuse suurenemine
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Sage	Alopeetsia, nahalööve
	Väga harv	Sweet'i sündroom, naha vaskuliit
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>	Väga sage	Valu rinnus, lihas-skeleti valu
	Väga harv	Reumatoidartroosi ägenemine
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	Väga harv	Uroloogilised häired
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Sage	Väsimus, üldine nõrkus
	Aeg-ajalt	Täpsustamata valu
	Väga harv	Allergiline reaktsioon

Vereloomete tüvirakkude mobiliseerimine perifeersesse verre tervetel doonoritel

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeks oli kerge kuni keskmise raskusega mööduv lihas-skeleti valu. Leukotsütoosi (leukotsüüdid > 50 x 10⁹/l) täheldati 41% doonoritest ning filgrastiimi ja leukaferesi järgset mööduvat trombotsütopeeniat (trombotsüüdid < 100 x 10⁹/l) täheldati 35% doonoritest.

Filgrastiimi saanud tervetel doonoritel on kirjeldatud mööduvat alkaalse fosfataasi, LDH, ASAT (aspartaaminotransferaasi) aktiivsuse ja seerumi kusi happesalduse vähest suurenemist, mis ei avaldunud kliiniliselt.

Väga harva on kirjeldatud artroloogiliste ägenemist.

Väga harva on teatatud raskekujulistele allergilistele reaktsioonidele viitavatest sümptomitest.

Perifeerses verest separeeritud tüvirakkude doonoritega läbiviidud uuringutes on kirjeldatud peavalu juhtusid, mis olid tõenäoliselt seotud filgrastiimi manustamisega.

Tervetel doonoritel ja patsientidel on G-CSF-i manustamise järgselt sageli teatatud üldjuhul asümptomaatilise splenomegalia ja väga harvadel juhtudel põrnarebendi tekkest (vt lõik 4.4).

Turustamisjärgses faasis on väga harva teatatud pulmonaalsetest kõrvaltoimetest (veriköha, kopsuhemorraagia, kopsuinfiltraadid, düspnoe, hüpoksia) tervetel doonoritel (vt lõik 4.4).

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Väga sage	Leukotsütoos, trombotsütopeenia
	Aeg-ajalt	Põrna kahjustus
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Sage	Alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine, LDH aktiivsuse suurenemine
	Aeg-ajalt	ASAT aktiivsuse suurenemine, hüperurikeemia
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Väga sage	Peavalu
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>	Väga sage	Lihaskoe valu
	Aeg-ajalt	Reumatoidartriidi ägenemine
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Aeg-ajalt	Raskekujuline allergiline reaktsioon

Raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsiendid

Seoses filgrastiimi manustamisega raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsientidele on kirjeldatud kõrvaltoimeid ning mõnel juhul on nende esinemissagedus aja jooksul vähenenud.

Kõige sagedasemad filgrastiimiga seotud kõrvaltoimed olid luuvalu ning üldine lihas-skeleti valu.

Kirjeldatud on ka põrna suurenemist, mis vähestel juhtudel võib olla progresseeruva iseloomuga, ning trombotsütopeeniat. Vahetult pärast ravi alustamist filgrastiimiga on kirjeldatud peavalu ja kõhulahtisust, tavaliselt alla 10% patsientidest. Kirjeldatud on ka aneemia ja ninaverejooksu juhtumeid.

Täheldatud on asümptomaatilist mööduvat seerumi kusi happesisalduse, laktaatdehüdrogenaasi ja alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemist. Samuti on kirjeldatud mööduvat mõõdukat mittetühja kõhuga mõõdetud veresuhkru taseme langust.

Kõrvaltoimed, mis võivad olla seotud filgrastiimiga ja esinesid tüüpiliselt alla 2% raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsientidest, olid süstekoha reaktsioon, peavalu, hepatomegalia, liigesevalu, alopeetsia, osteoporoos ja lööve.

Pikaajalisel kasutamisel on 2% raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsientidest kirjeldatud naha vaskuliidi esinemist. Väga harvadel juhtudel on esinenud proteinuuriat/hematuuriat.

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Väga sage	Aneemia, splenomegalia
	Sage	Trombotsütopeenia
	Aeg-ajalt	Põrna kahjustus
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Väga sage	Veresuhkru taseme langus, alkaalse fosfataasi ja LDH aktiivsuse suurenemine, hüperurikeemia
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Sage	Peavalu
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Väga sage	Ninaverejooks
<i>Seedetrakti häired</i>	Sage	Kõhulahtisus
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	Sage	Hepatomegalia
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Sage	Alopeetsia, naha vaskuliit, süstekoha valu, lööve
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>	Väga sage	Lihaskoe valu
	Sage	Osteoporoos
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	Aeg-ajalt	Hematuuria, proteiinuuria

HIV-ga patsiendid

Kliinilistes uuringutes olid ainsateks filgrastiimi manustamisega järjekindlalt seotud kõrvaltoimeteks lihas-skeleti valu, eelkõige kerge kuni keskmise raskusega luuvalu ja lihasvalu. Nende kõrvaltoimete esinemissagedus oli sarnane vähihaigetel kirjeldatuga.

Põrna suurenemist seostati filgrastiimraviga < 3% patsientidest. Kõikide patsientide puhul oli põrna suurenemine arstliku läbivaatuse põhjal kerge kuni keskmise raskusega, kliiniliselt healoomulise kuluga ja ühelgi juhul ei diagnoositud hüpersplenismi ning ei olnud vajalik põrna eemaldamine. Põrna suurenemine on HIV-infektsiooniga patsientide puhul tavaliseks leiuks, mida esineb erinevas raskusastmes enamikel AIDSihaigetel. Seos filgrastiimiga on ebaselge.

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Sage	Põrna kahjustus
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>	Väga sage	Lihaskoe valu

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisest ei ole teatatud.

Tavaliselt langeb filgrastiimravi lõpetamisel 1...2 päeva jooksul tsirkuleerivate neutrofiilide hulk 50%, saavutades normaalse taseme 1...7 päevaga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: kolooniat stimuleerivad faktorid, ATC-kood: L03AA02

Inimese G-CSF on glükoproteiin, mis reguleerib küpsete neutrofiilide produktsiooni ja vabanemist luuüdist. Filgrastim ratiopharm'is sisalduv r-metHuG-CSF (filgrastiim) põhjustab 24 tunni jooksul märkimisväärse neutrofiilide ja vähemal määral monotsüütide arvu suurenemise perifeerses veres. Mõnedel raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsientidel võib filgrastiim esile kutsuda ka tsirkuleerivate eosinofiilide ja basofiilide arvu vähesel suurenemisel algväärtustest; mõnedel neist patsientidest võib eosinofiilia või basofiilia esineda juba enne ravi. Soovitatakse annuste kasutamisel on

neutrofiilide arvu suurenemine annusest sõltuv. Kemotaktilise ja fagotsütoosifunktsiooni uuringud on näidanud, et filgrastiimi toimetel produtseeritud neutrofiilid on normaalsete või võimendatud omadustega. Filgrastiimravi lõpetamise järgselt väheneb tsirkuleerivate neutrofiilide hulk 50% võrra 1...2 päeva jooksul, normaalne tase saabub 1...7 päeva jooksul.

Tsütotoksilist kemoteraapiat saavate patsientide ravi filgrastiimiga vähendab oluliselt neutropeenia ja febrilise neutropeenia esinemissagedust, raskust ja kestust. Ägeda müeloidse leukeemiaga patsientide induktsioonravile või müeloablatiivsele ravile koos pärastise luuüdi siirdamisega järgnev ravi filgrastiimiga vähendab oluliselt febrilise neutropeenia kestust, antibiootikumide kasutamist ja hospitaliseerimist. Kummalgi juhul ei vähenenud palaviku esinemissagedus ega registreeritud infektsioonide arv. Müeloablatiivse ravi järgselt luuüdi siirdamise läbi teinud patsientidel palaviku kestus ei lühenenud.

Ravi filgrastiimiga nii üksinda kui kemoteraapia järgselt mobiliseerib vereloome tüvirakud perifeersesse verre. Neid autoloogseid perifeerse vere tüvirakke on võimalik koguda ja pärast suureannuselise tsütotoksilise kemoteraapia tagasi manustada nii lisaks luuüdi siirdamisele kui selle asemel. Perifeerse vere tüvirakkude infusioon kiirendab hemopoeetilist taastumist, lühendades hemorraagiliste komplikatsioonide võimaliku tekke perioodi ja vähendades trombotsüütide ülekande vajadust.

Filgrastiimiga mobiliseeritud allogeensete perifeerse vere tüvirakkude retsipientidel tekkis märkimisväärselt kiirem hematoloogiliste näitajate paranemine, mis lühendas olulisel määral trombotsüütide taastumise aega võrreldes allogeense luuüdi siirdamisega.

Euroopas läbi viidud ühes retrospektiivses uuringus hinnati G-CSFi kasutamist ägeda leukeemiaga patsientidel allogeense luuüdi transplantaatsiooni järgselt ja täheldati, et G-CSFi manustamisel suurenes transplantaat-peremehe vastu haiguse tekkerisk, raviga seotud suremus (RSS) ja üldine suremus. Teises rahvusvahelises retrospektiivses uuringus ägeda ja kroonilise müelogeense leukeemiaga patsientidel ei esinenud muutust transplantaat-peremehe vastu haiguse tekkeriski, RSS ja üldise suremuse osas. Allogeense transplantaadi uuringute meta-analüüsis, sealhulgas 9 prospektiivset randomiseeritud uuringut, 8 retrospektiivset uuringut ja 1 kontrollitud juhuga uuring, ei täheldatud muutust ägeda või kroonilise transplantaat-peremehe vastu haiguse tekkeriski või raviga seotud varajase suremuse osas.

GvHD ja raviga seotud suremuse suhteline risk (95% CI) G-CSF-ravi korral luuüdi transplantaatsiooni järgselt					
<i>Publikatsioon</i>	<i>Uuringu aeg</i>	<i>N</i>	<i>Äge II-IV GvHD</i>	<i>Krooniline GvHD</i>	<i>TRM</i>
Meta-analüüs (2003)	1986-2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Euroopa retrospektiivne uuring (2004)	1992-2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Rahvusvaheline retrospektiivne uuring (2006)	1995-2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^aAnalüüs hõlmab luuüdi transplantaadi uuringuid sel perioodil; mõnedes uuringutes kasutati GM-CSFi (granulotsüütide ja makrofaagide kolooniaid stimuleeriv tegur)
^bAnalüüs hõlmab luuüdi transplantaadiga patsiente sel perioodil

Enne allogeenset perifeerse vere tüvirakkude siirdamist võimaldab filgrastiimi kasutamine tervetel doonoritel tüvirakkude mobiliseerimiseks koguda 4×10^6 CD34⁺ rakku kg retsipiendi kehakaalu kohta enamikelt doonoritelt pärast kahte leukaferesi. Tervetele doonoritele manustatakse subkutaanne annus 10 µg/kg päevas 4...5 järjestikusel päeval.

Raskekujulise kroonilise neutropeeniaga (raskekujuline kaasasündinud, tsükliline ja idiopaatiline neutropeenia) laste ja täiskasvanud patsientide ravimisel filgrastiimiga suureneb püsivalt neutrofiilide absoluutarv perifeerses veres ning väheneb infektsioonide ja nendega seotud tüsistuste oht.

Filgrastiimi kasutamine HIV-infektsiooniga patsientidel säilitab normaalset neutrofiilide arvu, mis võimaldab ettenähtud viirusevastaste ja/või teiste müelosupressiivsete ravimite kasutamist. Puuduvad tõendid selle kohta, et filgrastiimiga ravitud HIV-infektsiooniga patsientidel suureneks HI-viiruse replikatsioon.

Sarnaselt teistele vereloome kasvufaktoritele on ka G-CSF puhul demonstreeritud *in vitro* stimuleerivaid omadusi inimese endoteelirakkudele.

Filgrastim ratiopharm'i efektiivsust ja ohutust on hinnatud randomiseeritud, kontrollitud III faasi uuringutes rinnavähi, kopsuvähi ja mitte-Hodgkini lümfoomiga patsientidel. Raskekujulise neutropeenia kestuse ja febrilise neutropeenia esinemissageduse osas ei esinenud olulisi erinevusi Filgrastim ratiopharm'i ja referentspreparaadi vahel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

196 terve vabatahtliku osalusega randomiseeritud, ühekordse annuse ühepoolset pimedates, ristuva ülesehitusega uuringutes oli Filgrastim ratiopharm'i farmakokineetiline profiil nii subkutaanse kui intravenoosse manustamise järgselt võrreldav referentspreparaadi omaga.

Filgrastiimi kliirens on korrelatsioonis esmase farmakokineetikaga nii nahaaluse kui veenisese manustamise korral. Filgrastiimi eliminatsiooni poolväärtusaeg seerumis on ligikaudu 3,5 tundi ja kliirens ligikaudu 0,6 ml/min/kg. Filgrastiimi kuni 28 päeva kestev püsiinfusioon autoloogsest luuüdi siirdamisest taastuvatele haigetele ei kutsunud esile ravimi kuhjumist ega eliminatsiooni poolväärtusaja pikenemist. Filgrastiimi kontsentratsioon seerumis on annusega positiivses lineaarses sõltuvuses nii veenisese kui nahaaluse manustamise korral. Soovitatud annuste subkutaansel manustamisel püsib kontsentratsioon seerumis 8...16 tunni jooksul üle 10 ng/ml. Jaotusruumala veres on ligikaudu 150 ml/kg.

Vähihaigetel oli Filgrastim ratiopharm'i ja referentspreparaadi farmakokineetiline profiil võrreldav nii ühekordse kui korduva subkutaanse manustamise puhul.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse ja lokaalse taluvuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Kroonilise toksilisuse prekliinilised uuringud on näidanud oodatud farmakoloogilisi toimeid, sealhulgas leukotsütide arvu suurenemist, müeloidset hüperplaasiat luuüdis, ekstramedullaarset hemopoeesi ja põrna suurenemist.

Rottidel ei täheldatud toimet isaste ja emaste loomade viljakusele või gestatsioonile. Rottide ja küülikutega läbi viidud uuringutest ei ole saadud tõendeid filgrastiimi teratogeensuse kohta. Küülikutel on täheldatud embrüo kaotuse esinemissageduse suurenemist, kuid väärarenguid ei ole leitud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Jää-äädikhape
Naatiumhüdrosiid
Sorbitool (E420)

Polüsorbaat 80
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Filgrastim ratiopharm'i ei tohi lahjendada naatriumkloriidilahusega.

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

Lahjendatud filgrastiim võib adsorbeeruda klaasile ja plastmaterjalidele, kui seda ei ole lahjendatud lõigus 6.6 kirjeldatud viisil.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Pärast lahjendamist: Lahjendatud infusioonilahuse keemilist ja füüsikalist stabiilsust on demonstreeritud 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C. Mikrobioloogilisest seisukohast lähtuvalt tuleb preparaat ära kasutada kohe. Kui seda ei kasutata kohe, on kasutamisele eelnevate säilitusaegade ja -tingimuste eest vastutav kasutaja ning need ei tohi tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on aset leidnud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Lahjendatud ravimpreparaadi säilitamistingimusi vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

I tüüpi klaasist eeltäidetud süstel püsivalt ühendatud roostevabast terasest nõelaga.

Pakendis 1, 5 või 10 eeltäidetud süstelit 0,8 ml süste- või infusioonilahusega või multipakendis 10 (2 x 5) eeltäidetud 0,5 ml süste- või infusioonilahusega.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Vajadusel võib Filgrastim ratiopharm'i lahjendada glükoosi 50 mg/ml (5%) infusioonilahuses.

Lahjenduse lõplik kontsentratsioon ei tohiks olla väiksem kui 0,2 MIU (2 µg)/ml.

Enne kasutamist tuleb lahust visuaalselt kontrollida. Kasutada tohib ainult selget lahust, mis ei sisalda osakesi.

Kui filgrastiim on lahjendatud kontsentratsioonini alla 1,5 MIU (15 µg)/ml, tuleb lahusele lisada inimese seerumalbumiini (HSA) kuni lõpliku kontsentratsioonini 2 mg/ml.

Näide: kui 20 ml lõplikku süstelahust sisaldab filgrastiimi vähem kui 30 MIU (300 µg), peab sellele enne manustamist lisama 0,2 ml 200 mg/ml (20%) inimese albumiini lahust.

Glükoosi 50 mg/ml (5%) infusioonilahuses lahjendatud Filgrastim ratiopharm sobib kokku klaasi ning mitmesuguste plastmaterjalidega, sealhulgas PVC, polüolefiini (polüpropüleeni ja polüetüleeni kopolümeer) ja polüpropüleeni.

Filgrastim ratiopharm ei sisalda säilitusaineid. Bakteriaalse kontaminatsiooni riski vähendamiseks on Filgrastim ratiopharm'i süstlad mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Juhuslik kokkupuude külmumistemperatuuriga ei mõjuta ebasoodsalt Filgrastim ratiopharm'i stabiilsust.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
D-89079 Ulm
Saksamaa
info@ratiopharm.de

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/449/005
EU/1/08/449/006
EU/1/08/449/007
EU/1/08/449/008

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esimese müügiloa väljastamise aeg: 15 September 2008.

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.emea.europa.eu/>.

LISA II

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA TOOTMISLOA HOIDJA, KES VASTUTAB RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST**
- B. MÜÜGILOA TINGIMUSED**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA TOOTMISLOA HOIDJA, KES VASTUTAB RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

SICOR Biotech UAB
Molėtų pl. 5
LT-08409 Vilnius
Lithuania

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Merckle Biotec GmbH
Dornierstraße 10
DE-89079 Ulm
Germany

B. MÜÜGILOA TINGIMUSED

• **MÜÜGILOA HOIDJALE ESITATUD HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED JA -PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt lisa I: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

• **TINGIMUSED VÕI PIIRANGUD, MIS PUUDUTAVAD RAVIMI OHUTUT JA TÕHUSAT KASUTAMIST**

Ei ole kohaldatav.

• **MUUD TINGIMUSED**

Farmakoloogiliste kõrvalnähtude (mõjude) uuringud

Müügiloahoidja peab tagama farmakoloogiliste kõrvalnähtude (mõjude) uuringud nagu kirjeldatud müügiloataotluses punktides 2.1, moodulites 1.8.1. niikaua kuni toode on turul.

Riski haldamise plaan

Müügiloahoidja teostab uuringuid vastavalt farmakoloogiliste kõrvalnähtude (mõjude) plaani kohaselt ning teeb vajadusel lisauuringuid nagu ettenähtud müügiloataotluses punktis 5, riski haldamise plaanis moodulites 1.8.2.

Humaanravimite Komitee (CHMP) eeskirjade kohaselt tuleb riski haldamise plaani samaaegselt Perioodilise Turvalisuse Uuendamise Rapordiga (PSUR).

Lisaks tuleb riski haldamis plaani teostada:

- Kui farmakoloogiliste kõrvalnähtude (mõjude) uuringute käigus ilmneb uut informatsiooni
- Kui 60 päeva jooksul tähtjast (farmakoloogilised kõrvalnähtud/mõjud, riski alandamine)
- EMEA nõudel

LISA III
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Filgrastim ratiopharm 30 MIU/0,5 ml süste- või infusioonilahus

Filgrastiim

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga eeltäidetud süstel sisaldab 30 miljonit rahvusvahelist ühikut [MIU] (300 mikrogrammi) filgrastiimi 0,5 ml-s (60 MIU/ml, 600 mikrogrammi/ml).

3. ABIAINED

Abiained: naatriumhüoksiid, jää-äädikhape, sorbitool, polüsorbaat 80, süstevesi. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süste- või infusioonilahus

1 eeltäidetud süstel, 0,5 ml

5 eeltäidetud süstelit, 0,5 ml

10 eeltäidetud süstelit, 0,5 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne kasutamist, loe pakendi infolehte.

subkutaanne ja intravenoosne.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Palun kasutada järgnevalt:

Kast määratud annuse jaoks

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Kõlblikkusaeg pärast lahjendamist 24 tundi.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
D-89079 Ulm
Saksamaa
info@ratiopharm.de

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/449/001 1 eeltäidetud süstel
EU/1/08/449/002 5 eeltäidetud süstelit
EU/1/08/449/004 10 eeltäidetud süstelit

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Filgrastim ratiopharm 30 MIU/0,5 ml

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Filgrastim ratiopharm 48/0,8 ml MIU süste- või infusioonilahus

Filgrastiim

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga eeltäidetud süstel sisaldab 48 miljonit rahvusvahelist ühikut [MIU] (480 mikrogrammi) filgrastiimi 0,8 ml-s (60 MIU/ml, 600 mikrogrammi/ml).

3. ABIAINED

Abiained: naatriumhüdroksiid, jää-äädikhape, sorbitool, polüsorbaat 80, süstevesi. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süste- või infusioonilahus

1 eeltäidetud süstel, 0,8 ml

5 eeltäidetud süstelit, 0,8 ml

10 eeltäidetud süstelit, 0,8 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne kasutamist, loe pakendi infolehte.

Subkutaanne ja intravenoosne.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Palun kasutada järgnevalt:

Kast määratud annuse jaoks

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Kõlblikkusaeg pärast lahendamist 24 tundi.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
D-89079 Ulm
Saksamaa
info@ratiopharm.de

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/449/005 1 eeltäidetud süstel
EU/1/08/449/006 5 eeltäidetud süstelit
EU/1/08/449/008 10 eeltäidetud süstelit

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Filgrastim ratiopharm 48 MIU/0,8 ml

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Väliline pakend multipakenditel, läbipaistavad plastmasspakendid (sinine karp)

1. RAVIMIPREPARAADI NIMETUS

Filgrastim ratiopharm 30 MIU/0,5 ml süste- või infusioonilahus

Filgrastiim

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga eeltäidetud süstel sisaldab 30 miljonit rahvusvahelist ühikut [MIU] (300 mikrogrammi) filgrastiimi 0,5 ml-s (60 MIU/ml, 600 mikrogrammi/ml).

3. ABIAINED

Abiained: naatriumhüdroksiid, jää-äädikhape, sorbitool, polüsorbaat 80, süstevesi. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMIVORM JA PAKENDI SUURUS

Süste- või infusioonilahus

10 eeltäidetud süstelit, 0,5 ml

Multipakend sisaldab 2 pakki, milles kummagis on 5 eeltäidetud süstelit

5. MANUSTAMISVIIS- JA TEE

Enne kasutamist, loe pakendi infolehte.

Subkutaanne ja intravenoosne.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Palun kasutada järgnevalt:

Kast määratud annuse jaoks

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Kõlblik kuni:

Kõlblikkusaeg pärast lahjendamist 24 tundi.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
D-89079 Ulm
Germany
info@ratiopharm.de

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/449/003 2 x 5 eeltäidetud süstelit

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Väliline pakend multipakenditel, läbipaistvad plastmasspakendid (sinine karp)

1. RAVIMIPREPARAADI NIMETUS

Filgrastim ratiopharm 48 MIU/0,8 ml süste- või infusioonilahus

Filgrastiim

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga eeltäidetud süstel sisaldab 48 miljonit rahvusvahelist ühikut [MIU] (480 mikrogrammi) filgrastiimi 0,8 ml-s (60 MIU/ml, 600 mikrogrammi/ml).

3. ABIAINED

Abiained: naatriumhüdroksiid, jää-äädikhape, sorbitool, polüsorbaat 80, süstevesi. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMIVORM JA PAKENDI SUURUS

Süste- või infusioonilahus

10 eeltäidetud süstelit, 0,8 ml

Multipakend sisaldab 2 pakki, milles kummagis on 5 eeltäidetud süstelit

5. MANUSTAMISVIIS- JA TEE

Enne kasutamist, loe pakendi infolehte.

Subkutaanne ja intravenoosne.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Palun kasutada järgnevalt:

Kast määratud annuse jaoks

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Kõlblik kuni:

Kõlblikkusaeg pärast lahjendamist 24 tundi.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
D-89079 Ulm
Germany
info@ratiopharm.de

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/449/007 2 x 5 eeltäidetud süstelit

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

KESKMISEL (VAHEPEALSEL) PAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**Multikartongpakend (ilma sinise pakendita)****1. RAVIMIPREPARAADI NIMETUS**

Filgrastim ratiopharm 30 MIU/0,5 ml süste- või infusioonilahus

Filgrastiim

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga eeltäidetud süstel sisaldab 30 miljonit rahvusvahelist ühikut [MIU] (300 mikrogrammi) filgrastiimi 0,5 ml-s (60 MIU/ml, 600 mikrogrammi/ml).

3. ABIAINED

Abiained: naatriumhüdroksiid, jää-äädikhape, sorbitool, polüsorbaat 80, süstevesi. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMIVORM JA PAKENDI SUURUS

Süste- või infusioonilahus

5 eeltäidetud süstelit, 0,5 ml

Multipakend sisaldab 2 pakki, milles kummagis on 5 eeltäidetud süstelit

5. MANUSTAMISVIIS- JA TEE

Enne kasutamist, loe pakendi infolehte.

Subkutaanne ja intravenoosne.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Palun kasutada järgnevalt:

Kast määratud annuse jaoks

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Kõlblik kuni:

Kõlblikkusaeg pärast lahjendamist 24 tundi.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
D-89079 Ulm
Germany
info@ratiopharm.de

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/449/003 2 x 5 eeltäidetud süstelit

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Filgrastim ratiopharm 30 MIU/0,5 ml

KESKMISEL (VAHEPEALSEL) PAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**Multikartongpakend (ilma sinise pakendita)****1. RAVIMIPREPARAADI NIMETUS**

Filgrastim ratiopharm 48 MIU/0,8 ml süste- või infusioonilahus

Filgrastiim

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga eeltäidetud süstel sisaldab 48 miljonit rahvusvahelist ühikut [MIU] (480 mikrogrammi) filgrastiimi 0,8 ml-s (60 MIU/ml, 600 mikrogrammi/ml).

3. ABIAINED

Abiained: naatriumhüdroksiid, jää-äädikhape, sorbitool, polüsorbaat 80, süstevesi. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMIVORM JA PAKENDI SUURUS

Süste- või infusioonilahus

5 eeltäidetud süstelit, 0,8 ml

Multipakend sisaldab 2 pakki, milles kummagis on 5 eeltäidetud süstelit

5. MANUSTAMISVIIS- JA TEE

Enne kasutamist, loe pakendi infolehte.

Subkutaanne ja intravenoosne.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Palun kasutada järgnevalt:

Kast määratud annuse jaoks

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Kõlblik kuni:

Kõlblikkusaeg pärast lahjendamist 24 tundi.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
D-89079 Ulm
Germany
info@ratiopharm.de

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/449/007 2 x 5 eeltäidetud süstelit

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Filgrastim ratiopharm 48 MIU/0,8 ml

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

Eeltäidetud süstal

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Filgrastim ratiopharm 30 MIU/0,5 ml süste- või infusioonilahus

Filgrastiim

SC

IV

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,5 ml

6. MUU

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

Eeltäidetud süstal

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Filgrastim ratiopharm 48 MIU/0,8 ml süste- või infusioonilahus

Filgrastiim

SC

IV

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,8 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

Filgrastim ratiopharm 30 MIU/0,5 ml süste- või infusioonilahus
Filgrastim ratiopharm 48 MIU/0,8 ml süste- või infusioonilahus

Filgrastiim

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Filgrastim ratiopharm ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Filgrastim ratiopharm'i kasutamist
3. Kuidas Filgrastim ratiopharm'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Filgrastim ratiopharm'i säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON Filgrastim ratiopharm JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Mis ravim on Filgrastim ratiopharm

Filgrastim ratiopharm sisaldab toimeainena filgrastiimi. Filgrastiim on biotehnoloogia abil *Escherichia coli*'ks nimetatud bakteris toodetud valk. See kuulub valkude rühma, mida nimetatakse tsütokiinideks ning see on väga sarnane kehaomasele valgule (granulotsüütide kolooniat stimuleeriv faktor [G-CSF]). Filgrastiim stimuleerib luuüdi (kude, kus toodetakse uusi vererakke) tootma rohkem vererakke, eriti teatud tüüpi valgevereliblesid. Valgevereliblesid on tähtsad, kuna aitavad organismil nakkuste vastu võidelda.

Milleks Filgrastim ratiopharm'i kasutatakse

Filgrastim ratiopharm on kirjutatud teile arsti poolt selleks, et teie keha toodaks rohkem valgeid vereliblesid. Arst ütleb teile, miks teid Filgrastim ratiopharm'iga ravitakse. Filgrastim ratiopharm'i kasutatakse järgmiste haiguste puhul:

- keemiaravi
- luuüdi siirdamine
- neutropeenia HIV-nakkusega patsientidel
- tüvirakkude mobiliseerumine perifeersesse verre

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE Filgrastim ratiopharm'i KASUTAMIST

Ärge kasutage Filgrastim ratiopharm'i

- kui te olete allergiline (ülitundlik) filgrastiimi või Filgrastim ratiopharm'i mõne koostisosa suhtes.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Filgrastim ratiopharm

- kui teil tekib köha, palavik ja hingamisraskus (v.t. punkt nr.4 „Võimalikud kõrvaltoimed”);
- kui teil on sirprakuline aneemia või
- kui teil tekib valu vasakul ülakõhus või õlas (v.t. punkt nr.4 „Võimalikud kõrvaltoimed”).

Kui teid ravitakse Filgrastim ratiopharm´iga, tehakse teile regulaarselt vereanalüüsid, et kontrollida neutrofiilide ja teiste valgevereliblede arvu veres. See annab arstile teavet, kui hästi ravi toimib ning kas ravi on vaja jätkata.

Kasutamine koos teiste ravimitega

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Filgrastim ratiopharm´i ei ole rasedatel uuritud. Tähtis on arsti teavitada sellest, kui te olete rase, kahtlustate rasedust või planeerite raseduda, kuna sellistel juhtudel võib arst otsustada, et te ei tohi seda ravimit kasutada.

Ei ole teada, kas filgrastiim eritub rinnapiima. Seetõttu võib arst otsustada, et te ei tohi seda ravimit rinnaga toitmise ajal kasutada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Väsimuse korral on keelatud autojuhtimine ja masinatega töötamine.

Oluline teave mõningate Filgrastim ratiopharm´i koostisainete suhtes

Ravim sisaldab sorbitooli (teatud suhkur). Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, siis võtke enne selle ravi kasutamist ühendust oma arstiga.

3. KUIDAS Filgrastim ratiopharm´i KASUTADA

Kasutage Filgrastim ratiopharm´i alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Tavaline annus on...

Filgrastim ratiopharm´i vajalik annus sõltub haigusest, mille raviks te Filgrastim ratiopharm´i saate, ning teie kehakaalust. Arst ütleb teile, millal tuleb Filgrastim ratiopharm´i kasutamine lõpetada. Tavaline on Filgrastim ratiopharm-ravi korduv saamine.

Filgrastim ratiopharm ja keemiaravi

Tavaline annus on 0,5 miljonit rahvusvahelist ühikut (MIU) kilogrammi kehakaalu kohta päevas. Näiteks kui te kaalute 60 kg, on teie ööpäevane annus 30 miljonit rahvusvahelist ühikut (MIU). Ravi kestab tavaliselt umbes 14 päeva. Teatud haiguste ravi võib kesta kuni umbes kuu.

Filgrastim ratiopharm ja luuüdi siirdamine

Tavaline algannus on 1 miljonit rahvusvahelist ühikut (MIU) kilogrammi kehakaalu kohta päevas. Näiteks kui te kaalute 60 kg, on teie ööpäevane annus 60 miljonit rahvusvahelist ühikut (MIU). Esimene annus manustatakse tavaliselt vähemalt 24 tundi pärast keemiaravi, kuid 24 tunni jooksul pärast luuüdi siirdamist. Arst kontrollib seejärel teie verd, et teada saada, kui hästi ravi mõjub ja kui kaua see peaks kestma.

Filgrastim ratiopharm ja mõningane krooniline neutropeenia

Tavaline algannus on 0,5...1,2 miljonit rahvusvahelist ühikut (MIU) kilogrammi kehakaalu kohta päevas ühekordse või jaotatud annustena. Arst kontrollib seejärel teie verd, et teada saada, kui hästi ravi mõjub ja milline on teile sobivaim annus. Neutropeenia korral on vajalik pikaajaline ravi Filgrastim ratiopharm´iga.

Filgrastim ratiopharm ja HIV-nakkus

Tavaline algannus on 0,1...0,4 miljonit rahvusvahelist ühikut (MIU) kilogrammi kehakaalu kohta päevas. Arst kontrollib regulaarselt teie verd, et teada saada, kui hästi ravi mõjub. Kui valgevereliblede arv on normaliseerunud, võib olla võimalik manustada ravimit harvem kui üks kord päevas. Arst

jätkab regulaarselt vereanalüüside tegemist ning soovib teile sobivaimat annust. Vajalikuks võib osutada pikaajaline ravi Filgrastim ratiopharm'iga, et säilitada valgevereliblede normaalset hulka.

Filgrastim ratiopharm ja perifeerse vere tüvirakkude siirdamine

Kui te annate tüvirakke iseenda jaoks, on tavaline annus 0,5...1 miljon rahvusvahelist ühikut (MIU) kilogrammi kehakaalu kohta päevas. Ravi Filgrastim ratiopharm'iga kestab kuni 2 nädalat ning erandjuhtudel kauem. Arst teeb teile vereanalüüsi, et kindlaks määrata, millal on sobivaim aeg tüvirakkude kogumiseks.

Kui te olete tüviraku doonor kellelegi teisele, on tavaline annus on 1 miljon rahvusvahelist ühikut (MIU) kilogrammi kehakaalu kohta päevas. Ravi Filgrastim ratiopharm'iga kestab 4...5 päeva.

Manustamisviis

Ravimit manustatakse süstetena veeni (tilgutiga) või nahaalusesse koesse. Viimast nimetatakse nahaalusteks ehk subkutaanseteks (s.c.) süsteteks. Kui te saate seda ravimit nahaaluste süstetena, võib teie arst soovitada, et te õpiksite ära ise süstimise tehnika. Arst või meditsiiniõde õpetavad teid, kuidas seda teha. Ärge püüdke ravimit ilma vastava ettevalmistuseta endale ise süstida. Osa vajaminevast teabest leiate selle infolehe lõpust, kuid iga haiguse täpne ravi vajab tihedat koostööd oma arstiga.

Iga eeltäidetud süstel on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kui te kasutate Filgrastim ratiopharm'i rohkem kui ette nähtud

Kui te kasutate Filgrastim ratiopharm'i rohkem kui ette nähtud, võtke niipea kui võimalik ühendust oma arsti või apteekriga.

Kui te unustate Filgrastim ratiopharm'i kasutada

Ärge manustage kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral manustamata.

Kui te lõpetate Filgrastim ratiopharm'i kasutamise

Rääkige oma arstiga enne Filgrastim ratiopharm'i kasutamise lõpetamist.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Filgrastim ratiopharm põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõrvalmõjude esinemissagedus:

Väga sage: $\geq 1/10$

Sage: $\geq 1/100, < 1/10$

Aeg-ajalt: $\geq 1/1000, < 1/100$

Harv: $\geq 1/10000, < 1/1000$

Väga harv: $< 1/10000$

Teadmata: ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

On teatatud allergilist tüüpi reaktsioonidest filgrastiimi suhtes, sealhulgas nahalööve, kõrgeenenud piirkonnad nahal, mis sügelevad, ja anafülaksia (nõrkus, vererõhu langus, hingamisraskus ja näoturse). Kui te arvate, et teil esineb sellist tüüpi reaktsioon, lõpetage Filgrastim ratiopharm'i manustamine ja pöörduge abi saamiseks otsekohe arsti poole.

Pikaajalised ohutusandmed filgrastiimi kasutamise kohta tervetel tüviraku doonoritel on piiratud. Filgrastimi saavatel tüviraku doonoritel ja patsientidel on teatatud põrna suurenemisest ja väga harvadel juhtudel põrnarebendi tekkest. Mõned põrnarebendi juhud on lõppenud surmaga.

Võtke **otsekohe** ühendust **arstiga**, kui teil tekib **valu vasakul ülakõhus või õlas**, kuna sellel võib olla seos põrnaga.

Samuti on väga tähtis informeerida arsti sellest, kui te kahtlustate endal mõne infektsiooni olemasolu. Infektsioonidel on palju erinevaid ilminguid. Jälgige, kas teie kehatemperatuur tõuseb üle 37,8°C ning esineb külmavärinaid või teisi infektsiooni tunnuseid, nagu lööve, kurguvalu, kõhulahtisus, kõrvavalu, raskendatud või valulik hingamine, köha, vilisev hingamine. Kui teil on palavik või mõni loetletud sümptomitest, võtke otsekohe ühendust oma arstiga või minge kohe haiglasse.

Kui teil on sirprakuline aneemia, rääkige sellest kindlasti arstile enne Filgrastim ratiopharm'i kasutamist. Mõnedel sirprakulise aneemiaga patsientidel on filgrastiimi manustamise tagajärjel tekkinud sirprakuline kriis.

Filgrastiimi väga sage kõrvaltoime on luu- ja lihasvalu. Valude leevendamiseks, pea nõu oma arstiga.

Filgrastiimi tarvitamisel võivad esineda järgmised kõrvaltoimed:

- punaliblede vähenemine, mille tulemusena võib muuta naha kahvatuks ning põhjustada väsimust või õhupuudust. Trombotsüütide vähenemine veres põhjustab vere hüübimise ja haavade paranemise aeglustamist;
- siirdatud luuüdi äratõukereaktsioon (esinemissagedus teadmata);
- mõningate maksa- ja vereensüümide konsentratsioonide kõikumised. Uriinhappe tõus ning glükoosi alanemine vererakkudes;
- peavalu;
- pidev madal vererõhk. Verevarustuse probleemid, mis võivad põhjustada valu, punetust ning jäsemete paistetust;
- ninaverejooks, köha, valulik kurk;
- köha, palavik ja hingamisraskused või vere köhimine (esimesmissagedus teadmata);
- iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus, kõhulahtisus, isu puudus, sooltepõletik;
- valu urineerimisel, veri uriinis, valk uriinis;
- suurenenud maks;
- veresoonte põletik, koos lööbega nahal (väga haruldane). Ploomikarva kõrgeenenud ja valulikud haiguskolded jäsemetel (vahel näol ja kaelal) koos palavikuga (Sweet'i sündroom, väga haruldane). Juuste väljalangemine, süstimiskohtadelt karvade eemaldumine, lööve;
- rinna- ja liigesevalu, reumaatiliste haiguste süvenemine, luuhõrenemine (Ca vähenemine luudes); liigeste valu ja paistetused sarnaselt podagrale (esinemissagedus teadmata);
- väsimus, nõrkus, valulikkus.

Kui te olete mures nende või ükskõik milliste muude kõrvaltoimete pärast, rääkige oma arsti või apteekriga.

5. KUIDAS Filgrastim ratiopharm'i SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Filgrastim ratiopharm'i pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja eeltäidetud süstel. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Ärge kasutage Filgrastim ratiopharm'i, kui te märkate hägusust või osakesi selles.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida Filgrastim ratiopharm sisaldab

- Toimeaine on filgrastiim. Iga ml süste- või infusioonilahust sisaldab 60 miljonit rahvusvahelist ühikut [MIU] (600 mikrogrammi) filgrastiimi.
Filgrastim ratiopharm 30 MIU/0,5 ml: Iga eeltäidetud süstal sisaldab 30 miljonit rahvusvahelist ühikut [MIU] (300 mikrogrammi) filgrastiimi 0,5 ml-s.
Filgrastim ratiopharm 48 MIU/0,8 ml: Iga eeltäidetud süstal sisaldab 48 miljonit rahvusvahelist ühikut [MIU] (480 mikrogrammi) filgrastiimi 0,8 ml-s.
- Abiained on naatriumhüdroksiid, jää-äädikhape, sorbitool, polüsorbaat 80, süstevesi.
Täpsem teave koostisaine sorbitooli (suhkur) kohta on toodud lõigus 2 pealkirja all „Oluline teave mõningate Filgrastim ratiopharm'i koostisainete suhtes”.

Kuidas Filgrastim ratiopharm välja näeb ja pakendi sisu

Filgrastim ratiopharm on süste- või infusioonilahus eeltäidetud süstelis. Filgrastim ratiopharm on selge ja värvitu lahus. Iga eeltäidetud süstel sisaldab 0,5 ml või 0,8 ml süstelahust.

Filgrastim ratiopharmi on pakendis 1,5 või 10 eeltäidetud süstelit või multipakendis 10 (2 x 5) eeltäidetud süstelahust. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
D-89079 Ulm
Saksamaa
info@ratiopharm.de

Tootja

Merckle Biotec GmbH
Dornierstraße 10
D-89079 Ulm
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

ratiopharm Belgium S.A.
Tél/Tel: +32 2 761 10 11

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm S.A. Luxembourg
Tél/Tel: +35 2 40 37 27

България

ratiopharm GmbH, Германия
Тел: +49 731 402 02

Magyarország

ratiopharm Hungária Kft.
Tel: +36 1 273 2730

Česká republika

ratiopharm CZ s.r.o.
Tel: +420 2 510 21 122

Malta

ratiopharm GmbH, Il Germanja
Tel: +49 731 402 02

Danmark

ratiopharm A/S
Tlf: +45 45 46 06 60

Nederland

ratiopharm Nederland bv
Tel: +31 75 653 00 00

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 731 402 02

Norge

ratiopharm AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Eesti

ratiopharm Eesti büroo
Tel: +372 6838 006

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97 007

Ελλάδα

ratiopharm GmbH, Γερμανία
Τηλ: +49 731 402 02

España

ratiopharm España, S.A.
Division ratiopharm direct
Tel: +34 91 567 29 70

France

Laboratoire ratiopharm S.A.
Tél: +33 1 42 07 97 04

Ireland

ratiopharm UK Ltd, United Kingdom
Tel: +44 239 238 6330

Ísland

ratiopharm GmbH, Þýskaland
Sími: +49 731 402 02

Italia

ratiopharm Italia s.r.l.
Division ratiopharm direct
Tel: +39 02 28 87 71

Κύπρος

ratiopharm GmbH, Γερμανία
Τηλ: +49 731 402 02

Latvija

ratiopharm Latvijas pārstāvniecība
Tel: +371 67499110

Lietuva

ratiopharm atstovas Lietuvoje
Tel: + 370 5 212 3295

Infoleht on viimati kooskõlastatud**TEAVE RAVIMI ISE SÜSTIMISE KOHTA**

See lõik sisaldab teavet selle kohta, kuidas endale Filgrastim ratiopharm´i ise süstida. Tähtis on mitte püüda ravimit ise süstida enne, kui te olete saanud arstilt või meditsiiniõelt vastava ettevalmistuse. Samuti on tähtis, et te viskaksite süsteli selleks ettenähtud torkekindlasse konteinerisse. Kui te ei ole ise süstimise suhtes kindel või teil on küsimusi, palun pöörduge abi saamiseks arsti või õe poole.

Kuidas Filgrastim ratiopharm´i endale ise süstida?

Te peate ravimit süstima nahaalusesse koesse. Seda nimetatakse nahaaluseks ehk subkutaanseks süsteks. Süstima peab iga päev umbes samal kellaajal.

Vajalikud vahendid

Nahaaluse süste tegemiseks vajate te:

- Filgrastim ratiopharm´i eeltäidetud süstel,
- alkoholitampoonid või sarnased,

Polska

ratiopharm Polska Sp.z.o.o
Tel: +48 22 335 39 20

Portugal

ratiopharm, Comércio e Indústria de Produtos
farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 424 80 00

România

ratiopharm GmbH, Germania
Tel: +49 731 402 02

Slovenija

ratiopharm GmbH, Nemčija
Tel: +49 731 402 02

Slovenská republika

ratiopharm Slovensko s.r.o.
Tel: +421 2 57 200 300

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

ratiopharm AB
Tel: +46 42 37 0740

United Kingdom

ratiopharm UK Ltd
Tel: +44 239 238 6330

- torkekindel konteiner kasutatud süstelite jaoks (plastkonteiner, mille saab haiglast või apteegist).

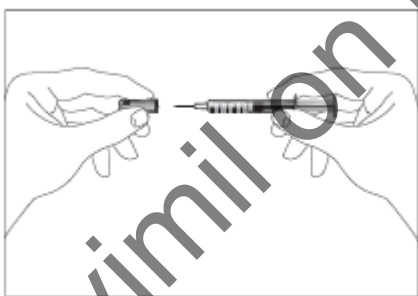
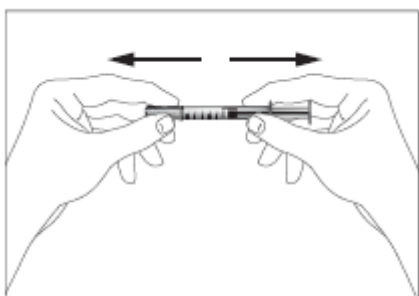
Mida tuleb teha enne Filgrastim ratiopharm'i nahaalust süstimist?

1. Püüdke endale ravimit süstida iga päev ligikaudu samal kellaajal.
2. Võtke Filgrastim ratiopharm'i eeltäidetud süstel külmkapist välja.
3. Kontrollige kõlblikkusaega eeltäidetud süsteli sildil (EXP). Ärge kasutage ravimit, kui sildile märgitud kuu viimane päev on möödas.
4. Kontrollige Filgrastim ratiopharm'i väljanägemist. See peab olema selge ja värvitu vedelik. Kui selles on osakesi, siis ärge ravimit kasutage.
5. Et süstimine oleks mugavam, laske eeltäidetud süstelil 30 minutit seista, et see saavutaks toatemperatuuri, või hoidke seda mõned minutid ettevaatlikult käes. Ärge soojendage Filgrastim ratiopharm'i muul viisil (näiteks ärge pange seda mikrolaineahju või kuuma vette).
6. **Ärge** eemaldage süstelilt katet enne, kui olete valmis süstima.
7. **Peske korralikult käed.**
8. Leidke mugav, hästi valgustatud koht ja pange kõik vajalik käeulatusse valmis (Filgrastim ratiopharm'i eeltäidetud süstel, alkoholitamponid ja torkekindel konteiner).

Kuidas Filgrastim ratiopharm'i süstimine ette valmistada?

Enne Filgrastim ratiopharm'i süstimist peate tegema järgmist:

1. Hoidke kinni süsteli silindrist ja eemaldage ilma keeramata ettevaatlikult nõela kate. Tõmmake otse, nagu on näidatud pildidel 1 ja 2. Ärge puutuge nõela ega suruge kolbi.



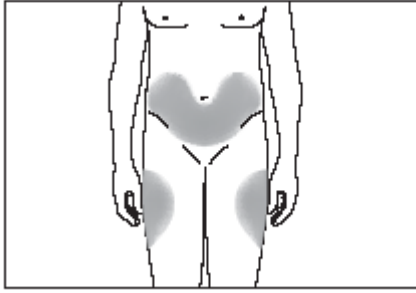
2

2. Te võite märgata eeltäidetud süstelis väikest õhumulli. Õhumullide olemasolu korral koputage sõrmedega tasakesi vastu süstelit, kuni õhumullid tõusevad süsteli ülaossa. Hoidke süstelit suunaga ülespoole ja eemaldage kolbi surudes kogu õhk süstelist.
3. Süsteli silindril on skaala. Suruge kolb kuni numbrini (ml) süstelil, mis vastab arsti poolt määratud Filgrastim ratiopharm'i annusele.
4. Kontrollige uuesti, kas süstelis on õige annus.
5. Nüüd võite te eeltäidetud süstelit kasutada.

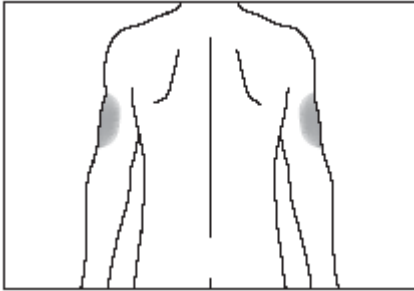
Kuhu tuleb ravimit süstida?

Süstimiseks sobivaimad kohad on:

- reite eespind ja
- kõhupiirkond, välja arvatud naba ümbrus (vt pilt 3).



3



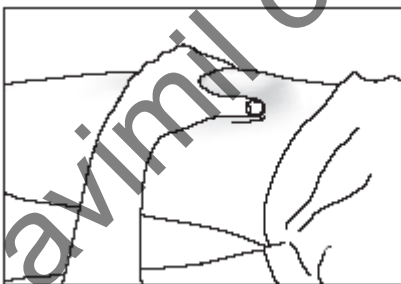
4

Kui teid süstib keegi teine, võib süstimiseks kasutada ka õlavart (vt pilt 4).

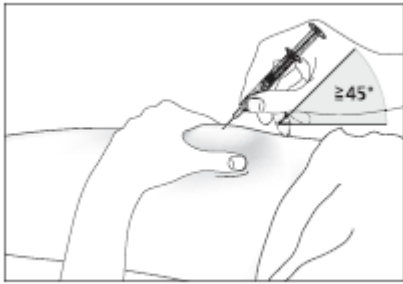
Parem on muuta iga päev süstekohta, et üks koht ei muutuks valusaks.

Kuidas süstida?

1. Desinfitseerige alkoholitampooniga nahk ning võtke nahk ilma pigistamata pöidla ja nimetissõrme vahele (vt pilt 5).
2. Suruge nõel täies ulatuses naha sisse, nagu õde või arst on näidanud (vt pilt 6).
3. Tõmmake süstelikolbi veidi tagasi ja veenduge, et te ei tabanud veresoont. Kui süstelisse ilmub veri, eemaldage nõel ja süstige teise kohta.
4. Süstige ravimit aeglaselt ja ühtlaselt, hoides nahka kogu aeg sõrmede vahel.
5. Süstige ainult arsti poolt määratud annus.
6. Pärast süstimist eemaldage nõel ja laske nahk sõrmede vahelt lahti.
7. Kasutage iga süstelit ainult üheks süstimiseks. Ärge kasutage süstelisse alles jäänud ravimit.



5



6

Pidage meeles

Kui teil on raskusi, ärge kartke pöörduda abi või nõu saamiseks arsti või meditsiiniõe poole.

Kasutatud süstelite hävitamine

- Ärge pange kasutatud nõeltele katet tagasi.
- Pange kasutatud süstetid torkekindlasse konteinerisse ning hoidke konteinerit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Hävitage täis konteiner vastavalt arstilt, meditsiiniõelt või apteekrilt saadud juhistele.
- Ärge pange kasutatud süsteleid kunagi tavalisse prügikonteinerisse.

JÄRGNEV TEAVE ON MÕELDUD MEDITSIINI-VÕI TERVISHOIUTÖÖTAJATELE

Filgrastim ratiopharm ei sisalda säilitusained. Saastumise ärahoidmiseks tuleb Filgrastim ratiopharmi süstelahuseid kasutada ainult ühekorselt.

Madalad temperatuuri kõikumised (jäätumine) ei mõjuta Filgrastim ratiopharmi stabiilsust.

Filgrastim ratiopharmi ei tohi lahjendada naatriumkloriidi lahusega, ega ühegi teise ainega v.a. allpool nimetatud ained. Lahustatud filgrastiim võib adsorbeeruda plastik- ja klaasmaterjalidel, v.a. kui lahustada vastavalt alltoodud insturktsioonile.

Vajadusel saab Filgrastim ratiopharm'i segada 50 mg/ml (5 %-s) glükoosis infusioonilahuseks. Kunagi ei ole soovitatav valmistada lahust lõppkonsentratsiooniga alla 0,2 MIU (2 mg/ml). Lahust tuleb hinnata visuaalselt (selge lahust) enne kasutamist. Häguseid lahuseid ei tohi kasutada. Lahust on soovitatav kasutada koheselt.

Patsientidel, keda on ravitud alla 1,5 MIU (15 mg/ml) filgrastiimiga tuleb lahusesse lisada inimese seerumi albumiini (HSA) niipalju, et saavutada lõppkonsentratsioon 2 mg/ml.

Näide: Viimase süsti maht 20 ml, milles filgrastiimi annus on alla 30 MIU (300 mg), tuleb lisada 0,2 ml 200 mg/ml (20%) inimese albumiinilahust. Kui see lahustada 50 mg/ml (5 %-s) glükoosis, siis saadakse infusioon. Filgrastim ratiopharm sobib kokku klaasi ja mitmete plastikmaterjalidega nagu PVC, polüolefiin (polüpropeeni ja polüetüleeni kaasprodukt) ja polüpropüleen.

Pärast lahjendamist lahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus säilib 24h külmkapis hoituna (2-8 °C juures). Mikrobioloogilisest küljest on soovitatav lahust koheselt kasutada. Kui lahust ei kasutata koheselt tuleb seda hoida valmistaja vastutuse ja järelvalve all külmkapis (2-8 °C juures), mitte kauem kui 24h.