

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Filgrastim ratiopharm 30 MIU injektio- tai infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml injektio- tai infuusioliuosta sisältää 60 miljoonaa kansainvälistä yksikköä [MIU] (600 mikrog) filgrastiimia.

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 30 MIU (300 mikrog) filgrastiimia 0,5 ml:ssa injektio- tai infuusionestettä, liuos.

Filgrastiimi (rekombinantti metionyyloitu ihmisen granulosyyttien kasvutekijä) on tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikan avulla *Escherichia coli* K802 -bakteereissa.

Apuaine: Yksi ml liuosta sisältää 50 mg sorbitolia.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio- tai infuusioneste, liuos

Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Filgrastim ratiopharm on tarkoitettu neutropenian keston lyhentämiseen ja kuumeisen neutropenian ilmaantuvuuden vähentämiseen potilailla, jotka saavat vakiintunutta solunsalpaajahoitoa pahanlaatuisen kasvaimen hoitoon (lukuun ottamatta kroonista myelooista leukemiaa ja myelodysplastisia oireyhtymiä), sekä neutropenian keston lyhentämiseen potilailla, joille myeloablatiivisen hoidon jälkeen tehdään luumensierito ja joilla pitkittyneen vakavan neutropenian riski katsotaan suurentuneeksi. Filgrastiimin turvallisuus ja tehokkuus on solunsalpaajahoitoa saavilla aikuisilla ja lapsilla samankaltainen.

Filgrastim ratiopharm on tarkoitettu perifeerisen veren kantasolujen (PBPC) mobilisoimiseen

Filgrastim ratiopharmia voidaan käyttää pitkäaikaisesti vakavaa synnynnäistä, syklistä tai idiopaattista neutropenian sairastavilla aikuis- ja lapsipotilailla, joilla absoluuttinen neutrofiilien määrä (ANC) on $\leq 0,5 \times 10^9/l$ ja joilla on esiintynyt vakavia tai toistuvia infektioita, silloin kun pyritään nostamaan neutrofiilien määrää ja vähentämään infektioihin liittyvien tapahtumien ilmaantuvuutta ja lyhentämään niiden kestoja.

Filgrastim ratiopharm on tarkoitettu pitkään jatkuvan neutropenian (absoluuttinen neutrofiilien määrä, $ANC \leq 1,0 \times 10^9/l$) hoitoon pyrittäessä vähentämään bakteeri-infektion riskiä potilailla, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio, silloin kun muut neutropenian hoitovaihtoehdot eivät sovi.

4.2 Annostus ja antotapa

Erityisvaatimukset

Filgrastiimihoidon tulee antaa ainoastaan yhteistyössä sellaisten onkologiaan perehtyneiden yksiköiden kanssa, joilla on kokemusta granulosyyttikasvutekijöillä (G-CSF) toteutetusta hoidosta sekä

hematologiasta ja joilla on tarvittavat diagnostiset valmiudet. Mobilisaatio- ja afereesitoimenpiteet tulee suorittaa yhteistyössä sellaisten onkologiaan ja hematologiaan perehtyneiden yksiköiden kanssa, jolla on riittävä alan kokemus ja joissa hematopoettisten esisolujen seuranta voidaan suorittaa asianmukaisesti.

Vakiintunut solunsalpaajahoido

Filgrastiimin suositusannos on 0,5 MIU (5 mikrog)/kg/vrk. Ensimmäinen filgrastiimiannos tulee antaa aikaisintaan 24 tunnin kuluttua solunsalpaajahoidon antamisesta. Filgrastiimia voidaan antaa päivittäin subkutaanisina (s.c) pistoksina ihon alle tai päivittäin 30 minuutin pituisena infuusiona laskimoon laimennettuna glukoosi-infuusioliuoksella 50 mg/ml (5 %) (laimennusohjeet, ks. kohta 6.6).

Useimmissa tapauksissa lääkkeen subkutaaninen anto on suositeltavinta. Eräessä i.v. kerta-annoksilla tehdyssä tutkimuksessa on saatu jonkin verran näyttöä siitä, että lääkkeen antaminen laskimoon (i.v) saattaa lyhentää vaikutuksen kesto. Tämän löydöksen kliininen merkitys toistuvien annosten yhteydessä on epäselvä. Antoreitti tulee valita yksilöllisesti kliinisen tilanteen perusteella. Satunnaistetuissa kliinisissä tutkimuksissa on käytetty ihon alle(subkutaanista) annettavaa annosta 23 MIU (230 mikrog)/m²/vrk (4,0–8,4 mikrog/kg/vrk).

Päivittäisen filgrastiimi-annostelun tulisi jatkua, kunnes odotettu neutrofiilien pohjalukema on ohitettu ja neutrofiilien määrä on palautunut normaalitasolle. Annettaessa pahanlaatuisten kiinteiden kasvainten, lymfoomien ja lymfaattisten leukemioiden hoitoon vakiintunutta solunsalpaajahoidoa voi tämän jälkeen tarvittava filgrastiimi-hoito neutrofiilimäärän normalisoitumiseksi kestää jopa 14 vuorokautta. Akuutin myeloosin leukemian induktio- ja jatko (konsolidaatio) hoidon jälkeen filgrastim-hoito saattaa kestää huomattavasti pidempään (jopa 38 vuorokautta) riippuen käytetystä solunsalpaajahoidosta, sen annoksesta ja annosaikataulusta

Solunsalpaajahoidoa saavilla potilailla on tyypillisesti havaittavissa ohimenevää neutrofiilimäärän nousua 1–2 vuorokauden kuluttua filgrastiimihoidon aloituksesta. Pitkäaikaisen terapeuttisen vasteen saavuttamiseksi filgrastiimihoidoa ei kuitenkaan pidä keskeyttää, ennen kuin odotettu pohjalukema on ohitettu ja neutrofiilien määrä on palautunut normaalille tasolle. Filgrastiimihoidon keskeyttämistä ennen aikaisesti eli ennen odotettua neutrofiilien pohjalukemaa ei suositella.

Myeloablatiivisen hoidon jälkeen luuytimensiirron saaneet potilaat

Filgrastiimin suositeltu aloitusannos on 1,0 MIU (10 mikrog)/kg/vrk annettuna 30 minuutin tai 24 tunnin pituisena infuusiona laskimoon tai 1,0 MIU (10 mikrog)/kg/vrk annettuna jatkuvana, 24 tunnin pituisena infuusiona ihon alle (s.c). Filgrastiimi tulee laimentaa 20 ml:lla glukoosi-infuusioliuosta 50 mg/ml (5 %) (laimennusohjeet, ks. kohta 6.6).

Ensimmäinen filgrastiimiannos tulee antaa aikaisintaan 24 tunnin kuluttua solunsalpaajahoidon antamisesta ja 24 tunnin kuluttua luuytimensiirrosta.

Kun neutrofiilien pohjalukema on ohitettu, filgrastiimin vuorokausiannosta on muutettava neutrofiilivasteen mukaan seuraavasti:

Neutrofiilien määrä	Filgrastiimiannoksen muutos
1,0 x 10 ⁹ /l kolmena peräkkäisenä päivänä	Vähennä annos 0,5 MIU (5 mikrog)/kg/vrk
Jos ANC pysyy > 1,0 x 10 ⁹ /l kolmena seuraavana päivänä	Keskeytä filgrastiimihoido
Jos ANC laskee alle arvon 1,0 x 10 ⁹ /l hoitojakson aikana, filgrastiimiannos tulee jälleen asteittain nostaa edellä mainittujen ohjeiden mukaan	

Perifeerisen veren kantasolujen (PBPC) mobilisoiminen potilailla, jotka saavat myelosuppressiivista tai myeloablatiivista hoitoa ja sen jälkeen autologisen PBPC siirron

Filgrastiimin suositusannos PBPC-mobilisaation yksin käytettynä on 1,0 MIU (10 mikrog)/kg/vrk jatkuvana, 24 tunnin pituisena infuusiona ihon alle (s.c) tai yhtenä päivittäisenä pistoksena ihon alle(s.c) 5–7 peräkkäisenä päivänä. Infuusiota varten filgrastiimivalmiste tulee laimentaa 20 ml:lla glukoosi-infuusioliuosta 50 mg/ml (5 %) (laimennusohjeet, ks. kohta 6.6). Leukafereesin ajankohta: Yleensä riittää 1 tai 2 leukafereesia päivinä 5 ja 6. Muissa tapauksissa saatetaan tarvita useampia leukafereseja. Filgrastiimin antoa tulee jatkaa viimeiseen leukafereesiin asti.

Filgrastiimin suositusannos PBPC-mobilisaatioon myelosuppressiivisen solunsalpaajahoidon jälkeen on 0,5 MIU (5 mikrog)/kg/vrk päivittäisenä pistoksena ihon alle (s.c) heti ensimmäisestä päivästä alkaen solunsalpaajahoidon päättymisen jälkeen, kunnes odotettu neutrofiilien pohjalukema on ohitettu ja neutrofiilien määrä on palautunut normaalitasolle. Leukafereesi tulee suorittaa ajankohtana, jolloin ANC nousee arvosta $< 0,5 \times 10^9/l$ arvoon $> 5,0 \times 10^9/l$. Potilaille, joille ei ole aiemmin annettu mittavaa solunsalpaajahoidoa, riittää yleensä yksi leukafereesi. Muissa tilanteissa suositellaan useampia leukafereseja.

Terveiden luovuttajien perifeerisen veren kantasolujen (PBPC)- mobilisoiminen ennen allogeenista PBPC- siirtoa

Terveiden luovuttajien PBPC-mobilisaatiossa filgrastiimia annetaan 1,0 MIU (10 mikrog)/kg/vrk ihon alle (s.c) 4–5 peräkkäisenä päivänä. Leukafereesi tulee aloittaa 5. päivänä ja sitä tulee tarvittaessa jatkaa 6. päivänä, jotta saadaan kerättyä 4×10^6 CD34⁺-solua vastaanottajan painokiloa kohti.

Vakava krooninen neutropenia

Synnynnäinen neutropenia

Suosittelut aloitusannos on 1,2 MIU (12 mikrog)/kg/vrk ihon alle (s.c) kerta-annoksena tai jaettuna useampaan annokseen.

Idiopaattinen tai syklinen neutropenia

Suosittelut aloitusannos on 0,5 MIU (5 mikrog)/kg/vrk ihon alle (s.c) kerta-annoksena tai jaettuna useampaan annokseen.

Annoksen sovittaminen

Filgrastiimia tulee antaa pistoksina ihon alle (s.c) päivittäin, kunnes neutrofiilien määrä saadaan nousemaan ja pysymään yli $1,5 \times 10^9/l$. Kun vaste on saavutettu, pienin tehokas annos tämän riittävän vasteen ylläpitämiseksi on selvitettävä. Riittävän suuren neutrofiilimäärän ylläpitäminen vaatii pitkäaikaista päivittäistä antoa. Aloitusannos voidaan joko kaksinkertaistaa tai puolittaa 1–2 viikon hoidon jälkeen potilaan vasteen mukaan. Myöhemmin annosta voidaan sovittaa yksilöllisen vasteen mukaan 1–2 viikon välein, jotta neutrofiilien keskimääräinen määrä saadaan pysymään välillä $1,5 \times 10^9/l$ – $10 \times 10^9/l$. Annoksen suurentaminen nopeammassa tahdissa saattaa tulla kysymykseen vakavia infektioita sairastavilla potilailla. Kliinisissä tutkimuksissa 97 %:lla hoitoon reagoineista potilaista täydellinen vaste saavutettiin annoksella 2,4 MIU (24 mikrog)/kg/vrk. Filgrastiimin turvallisuutta pitkäaikaisessa käytössä vakavaa kroonista neutropeniaa sairastavilla potilailla ei ole osoitettu 2,4 MIU (24 mikrog)/kg/vrk ylittävillä annoksilla.

HIV-infektiopotilaat

Neutropenian korjaaminen

Filgrastiimin suositeltu aloitusannos on 0,1 MIU (1 mikrog)/kg/vrk päivittäin pistoksena ihon alle (s.c), ja annosta voidaan nostaa asteittain enintään annokseen 0,4 MIU (4 mikrog)/kg/vrk saakka, kunnes normaali neutrofiilien määrä on saavutettu ja sitä voidaan ylläpitää (ANC $> 2,0 \times 10^9/l$). Kliinisissä tutkimuksissa yli 90 % potilaista reagoi hoitoon näillä annoksilla ja neutropenian korjautumiseen kulunut mediaaniaika oli 2 vuorokautta.

Pienellä määrällä potilaita (< 10 %) neutropenian korjaamiseksi tarvittiinjopa 1,0 MIU:n (10 mikrog)/kg/vrk suuruisia annoksia.

Normaalin neutrofiilimäärän ylläpito

Kun neutropenia on saatu korjatuksi, pienin tehokas annos normaalin neutrofiilimäärän ylläpitämiseksi on selvitettävä. Aloitusannokseksi suositellaan 30 MIU (300 mikrog)/vrk joka toinen päivä pistoksena ihon alle (s.c). Annoksen sovittaminen edelleen voi olla tarpeen, jotta potilaan ANC saadaan pysymään arvossa $> 2,0 \times 10^9/l$. Kliinisissä tutkimuksissa tarvittiin annos 30 MIU (300 mikrog)/vrk 1–7 päivänä viikossa, jotta ANC saatiin pysymään arvossa $> 2,0 \times 10^9/l$, ja antotiheyden mediaani oli 3 päivänä viikossa. ANC-arvon ylläpitäminen arvossa $> 2,0 \times 10^9/l$ saattaa vaatia pitkäaikaista hoitoa.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat

Filgrastiimilla tehtyihin kliinisiin tutkimuksiin on osallistunut pieni määrä iäkkäitä potilaita, mutta tässä potilasryhmässä ei ole suoritettu varsinaisia tutkimuksia, joten erityisiä annostussuosituksia ei voida antaa.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Filgrastiimilla suoritettut tutkimukset potilailla, joilla on vaikea munuaisten tai maksan vajaatoiminta, osoittavat, että filgrastiimin farmakokineettinen ja farmakodynaaminen profiili on näillä potilailla samankaltainen kuin terveillä henkilöillä. Annosta ei tarvitse muuttaa näissä tapauksissa.

Vakavan kroonisen neutropenian ja syövän hoito lapsilla

Vakavaa kroonista neutropeniaa koskevaan tutkimusohjelmaan osallistuneista potilaista 65 % oli alle 18-vuotiaita. Hoidon teho oli selvä tässä ikäryhmässä, jossa suurin osa potilaista sairasti synnynnäistä neutropeniaa. Lapsipotilailla ei havaittu eroja turvallisuusprofiileissa hoidettaessa vakavaa kroonista neutropeniaa.

Lapsilla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen perusteella filgrastiimin turvallisuus ja tehokkuus ovat samankaltaiset sekä solunsalpaajahoidon saavilla aikuisilla että lapsilla.

Lapsipotilaiden annostussuosituksukset ovat samat kuin myelosuppressiivista solunsalpaajahoidon saavien aikuisten.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset

Filgrastiimia ei pidä käyttää solunsalpaajahoidon annostuksen suurentamiseen yli vakiintuneiden annostussuositusten (ks. jäljempänä).

Filgrastiimia ei pidä antaa potilaille, joilla on vakava synnynnäinen neutropenia (Kostmannin tauti) ja poikkeava sytogenetiikka (ks. jäljempänä).

Varotoimet akuuttia myelooista leukemiaa sairastavilla potilailla

Pahanlaatuinen solukasvu

Granulosyyttien kasvutekijä voi edistää myelooisten solujen kasvua *in vitro*, ja samankaltaisia vaikutuksia saattaa olla havaittavissa eräissä ei-myelooisissa soluissa *in vitro*.

Filgrastiimin turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole vahvistettu myelodysplastista oireyhtymää tai kroonista myelogeenaista leukemiaa sairastavilla potilailla. Nämä sairaudet eivät ole filgrastiimin käyttöaiheita. Erityisen tärkeää on erottaa kroonisen myelooisen leukemian blastitransformaatio akuutista myelooisesta leukemiasta.

Koska filgrastiimin turvallisuudesta ja tehokkuudesta sekundaarista akuuttia myelooista leukemiaa (AML) sairastavien potilaiden hoidossa on vain vähän tietoa, filgrastiimin käytössä on syytä noudattaa varovaisuutta näissä tapauksissa.

Filgrastiimin käytön turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole vahvistettu *de novo* akuutin myelooisen leukemian (AML) hoidossa alle 55-vuotiailla potilailla, joilla sytogenetiikka on hyvä [t(8;21), t(15;17) ja inv(16)].

Muut varotoimet

Luun tiheyden seuranta voi olla aiheellista osteoporootisilla potilailla, jotka saavat filgrastiimihoitoa keskeytyksettä yli 6 kuukauden ajan.

G-CSF-kasvutekijän antamisen jälkeen on ilmoitettu esiintyneen harvoin keuhkoihin kohdistuneita haittavaikutuksia, erityisesti interstitiaalipneumoniaa. Näiden vaikutusten vaara saattaa olla suurempi potilailla, joilla on esiintynyt hiljattain keuhkoinfektioita tai keuhkokuumetta. Keuhko-oireiden, kuten yskän, kuumeen ja hengenahdistuksen, ilmaantuminen yhdessä radiologisten keuhkoinfektioilöydösten ja heikentyneen keuhkojen toiminnan kanssa saattaa olla aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymän (ARDS) ensi merkki. Tällaisissa tapauksissa filgrastiimin käyttö tulee lopettaa ja potilasta tulee hoitaa asianmukaisesti.

Varotoimet syöpäpotilailla

Leukosytoosi

Yli 0,3 MIU/kg/vrk (3 mikrog/kg/vrk) filgrastiimia saaneista potilaista alle 5 %:lla on havaittu veren valkosolujen määrän nousua $\geq 100 \times 10^9/l$. Tämänasteisesta leukosytoosista suoranaisesti johtuvia haittavaikutuksia ei ole ilmoitettu esiintyneen. Vaikeaan leukosytoosiin liittyvien potentiaalisten riskien vuoksi veren valkosolujen määrä tulee kuitenkin mitata säännöllisin väliajoin filgrastiimihoidon aikana. Jos valkosolujen määrä odotetun pohjalukeman jälkeen ylittää $50 \times 10^9/l$, filgrastiimin käyttö tulee lopettaa välittömästi. PBPC-mobilisaatiossa filgrastiimin käyttö tulee kuitenkin lopettaa tai annostusta pienentää vasta, jos valkosolujen määrä nousee $> 70 \times 10^9/l$.

Suurennettuihin solunsalpaaja-annoksiin liittyvät riskit

Erityistä varovaisuutta on syytä noudattaa hoidettaessa potilaita suurilla solunsalpaaja-annoksilla, sillä näyttöä parantuneesta tuumorivasteesta ei ole ja lisäksi suuremmat solunsalpaaja-annokset saattavat johtaa lisääntyneeseen toksisuuteen, mukaan lukien sydämeen, keuhkoihin, hermostoon ja ihoon kohdistuvat vaikutukset (ks. kyseisen solunsalpaajan valmisteyhteenvedo).

Filgrastiimihoito ei yksinään estä myelosuppressiivisen solunsalpaajahoidon aiheuttamaa trombositopeniaa eikä anemiaa. Mahdollisuus suurempiannoksisen solunsalpaajahoidon antamiseen (esim. solunsalpaajahoidon toteutuminen suurimmilla suositelluilla annoksilla) saattaa johtaa suurentuneeseen trombositopenian ja anemian riskiin. Trombosyyttien ja hematokriitin säännöllistä seuranta suositellaan. Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa niillä potilailla, jotka saavat tunnetusti vaikeaa trombositopeniaa aiheuttavia solunsalpaajia joko yksinään tai yhdistelmähoitona.

Filgrastiimilla mobilisoitujen PBPC-solujen käytön on osoitettu vähentävän myelosuppressiivisen tai myeloablatiivisen solunsalpaajahoidon aiheuttaman trombositopenian syvyyttä ja lyhentävän sen kesto.

Muut varotoimet

Filgrastiimin vaikutuksia ei ole tutkittu potilailla, joiden myelooisten kantasolujen määrä on huomattavasti pienentynyt. Filgrastiimi vaikuttaa ensisijaisesti neutrofiilien esiasteisiin (prekursoreihin) ja suurentaa siten neutrofiilien määrää. Neutrofiilivaste saattaa siksi olla heikentynyt potilailla, joilla esiasteiden määrä on pienentynyt (esim. laaja-alaisen sädehoidon tai solunsalpaajahoidon jälkeen tai potilailla, joilla on luuytimeen levinnyt kasvain).

Käänteishyljintäreaktioita (GvHD) ja kuolemantapauksia on raportoitu, kun granulosityttikasvutekijää (G-CSF) on annettu allogeenisestä luuytimensiirrosta jälkeen (ks. kohta 5.1).

Kasvutekijähoidosta aiheutuvaan luuytimen hematopoeettisen aktiivisuuden lisääntymiseen on liittynyt ohimeneviä positiivisia löydöksiä luuston kuvantamistutkimuksissa. Tämä on otettava huomioon luuston kuvantamistuloksia tulkittaessa.

Varotoimet perifeerisen veren kantasolujen (PBPC) mobilisaatiossa

Mobilisaatio

Kahden suositellun mobilisaatiomenetelmän välillä (filgrastiimi ainoana lääkkeenä tai yhdessä myelosuppressiivisen solunsalpaajahoidon kanssa) ei ole suoritettu prospektiivisia, satunnaistettuja vertailututkimuksia samalla potilasaineistolla. Yksittäisten potilaiden välinen vaihtelu ja CD34⁺-solujen määrittämismenetelmien erot vaikeuttavat eri tutkimusten suoraa vertailua. Optimaalisen menetelmän suosittelu on siksi vaikeaa. Mobilisaatiomenetelmää valittaessa tulee yksittäisen potilaan kohdalla ottaa huomioon hoidon kokonaistavoitteet.

Aikaisempi altistus sytotoksisille aineille

Potilailla, jotka ovat aiemmin läpikäyneet erittäin laajamittaisen myelosuppressiivisen hoidon, PBPC-mobilisaatio ei välttämättä ole riittävä edes pienimmän suositellun solumäärän ($2,0 \times 10^6$ CD34⁺-solua/kg) keräämiseksi, ja näillä potilailla toipuminen trombosytopeniasta saattaa samoin jäädä hitaammaksi

Eräillä sytotoksisilla aineilla on toksisia vaikutuksia erityisesti hematopoeettiseen progenitorivarastoon, ja ne saattavat vaikuttaa haitallisesti mobilisaatioon. Tällaisten aineiden, kuten melfalaanin, karmustiinin (BCNU:n) ja karboplatiinin, pitkäaikainen käyttö ennen progenitorimobilisaatiota voi pienentää kerättyjen esisolujen määrää. Melfalaanin, karboplatiinin tai karmustiinin käytön yhdessä filgrastiimin kanssa on kuitenkin osoitettu olevan tehokas yhdistelmä progenitorimobilisaatiossa. PBPC-transplantaatiota suunniteltaessa kantasolumobilisaatio on suositeltavaa sijoittaa hoidon alkuvaiheeseen. Näillä potilailla mobilisoitujen progenitorisolujen määrään on syytä kiinnittää erityistä huomiota jo ennen suuriannoksisen solunsalpaajahoidon aloittamista. Jos kerättyjen solujen määrä edellä mainitulla tavalla mitattuna on riittämätön, tulee harkita vaihtoehtoisia hoitomuotoja, jotka eivät vaadi progenitorisolutukea.

Progenitorisolusaannin määrän arviointi

Arvioitaessa filgrastiimilla hoidetuilta potilailta kerättyjen progenitorisolujen määrää tulee määrittämismenetelmään kiinnittää erityistä huomiota. Virtaussytometriamenetelmällä mitattu CD34⁺-solujen määrä vaihtelee käytetyn metodin mukaan, ja siksi muissa laboratorioissa suoritetuista tutkimuksista saatuja suositusarvoja on tulkittava varoen.

Tilastollisen analyysin perusteella takaisin annettujen CD34⁺-solujen määrän ja suuriannoksisen solunsalpaajahoidon jälkeen saavutetun trombosyytien lisääntymisnopeuden välillä on monimutkainen mutta jatkuva riippuvuusuhde.

Suosittelu kerättyjen CD34⁺-solujen vähimmäismäärä $2,0 \times 10^6$ CD34⁺-solua/kg perustuu julkaistuihin tutkimuksiin, joissa tällä määrällä on saatu aikaan riittävä hematologinen toipuminen. Toipuminen näyttää nopeutuvan kerättyjen solujen määrän ylittäessä vähimmäismäärän ja hidastuvan, kun määrä on pienempi.

Varoimenpiteet terveiden luovuttajien perifeerisen veren kantasolujen mobilisaatiossa

PBPC-mobilisaatiosta ei ole suoraa kliinistä hyötyä terveille luovuttajille, ja sitä tulee harkita vain allogeenista kantasolusiirtoa varten.

PBPC-mobilisaatiota tulee harkita vain sellaisilla luovuttajilla, jotka täyttävät normaalit kantasolujen luovutuksen kliiniset ja laboratoriokriteerit. Erityistä huomiota on syytä kiinnittää hematologisiin arvoihin ja infektioauteihin.

Filgrastiimin turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole selvitetty alle 16-vuotiailla eikä yli 60-vuotiailla terveillä luovuttajilla.

Filgrastiimin annon ja leukafereesin jälkeen 35 %:lla tutkituista henkilöistä todettiin ohimenevää trombositopeniaa (trombosyyttien määrä $< 100 \times 10^9/l$). Kahdessa näistä tapauksista trombosityyttien määrän ilmoitettiin olleen $< 50 \times 10^9/l$, minkä katsottiin johtuneen leukafereesista.

Jos leukafereseja tarvitaan useampia kuin yksi, on kiinnitettävä erityistä huomiota luovuttajiin, joiden trombosityyttiarvo ennen leukaferesia on $< 100 \times 10^9/l$; afereesia ei yleensä pidä tehdä, jos trombosityyttien määrä on $< 75 \times 10^9/l$.

Leukaferesia ei pidä tehdä luovuttajille, jotka saavat antikoagulanttihoitoa tai joilla on todettu hemostaasin häiriöitä.

Filgrastiimin käyttö tulee lopettaa tai annostusta pienentää, jos valkosolujen määrä ylittää $70 \times 10^9/l$.

G-CSF-kasvutekijää PBPC-mobilisaatioon saavia luovuttajia on tarkkailtava, kunnes hematologiset arvot ovat normalisoituneet.

Terveillä luovuttajilla on G-CSF-kasvutekijän käytön jälkeen havaittu ohimeneviä sytogeneettisiä muutoksia. Näiden muutosten merkitystä hematologisen syövän kehittymisen kannalta ei tunneta. Luovuttajien pitkäaikaista turvallisuusseuranta tehdään parhaillaan. Pahanlaatuisen myeloosien kloonin kehittymisen riskiä ei voida sulkea pois. Afereesin suorittavaa tahoa suositellaan pitämään systemaattisesti kirjaa kantasolujen luovuttajista vähintään 10 vuoden ajan turvallisuuden pitkäaikaisseurannan varmistamiseksi.

Terveillä luovuttajilla ja potilailla on G-CSF-kasvutekijän antamisen jälkeen esiintynyt yleisesti splenomegaliaa, joka on kuitenkin yleensä ollut oireetonta, ja pernan repeämiä on todettu hyvin harvoin. Pernal repeämä on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan. Pernal kokoa on siksi seurattava tarkoin (esim. kliinisellä tutkimuksella tai ultraäänitutkimuksella). Pernal repeämisen mahdollisuus on otettava huomioon, jos luovuttaja ja/tai potilas valittaa kipua vasemmalla ylävatsalla tai vasemmassa hartiassa.

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen terveillä luovuttajilla on todettu hyvin harvoin keuhkoihin kohdistuneita haittatapahtumia (veriyiskää, keuhkoverenvuotoa, keuhkoinfiltraatteja, hengenahdistusta ja hypoksiaa). Jos keuhko-oireita todetaan tai epäillään, on harkittava filgrastiimihoidon lopettamista ja annettava asianmukaista hoitoa.

Varotoimenpiteet filgrastiimilla mobilisoitujen allogeenisten perifeerisen veren kantasolujen vastaanottajilla

Tämänhetkiset tiedot osoittavat, että allogeenisen PBPC-siirteen ja vastaanottajan väliset immunologiset interaktiot voivat liittyä akuutin ja kroonisen GvHD:n riskin suurenemiseen luuytimen siirtoon verrattuna.

Varotoimenpiteet vakavassa kroonisessa neutropeniassa

Veriarvot

Trombosyyttien määrää tulee seurata huolellisesti varsinkin ensimmäisten filgrastiimihoidoviikkojen aikana. Filgrastiimihoidon väliaikaista keskeyttämistä tai annoksen pienentämistä on syytä harkita niillä potilailla, joilla ilmenee trombositopeniaa eli joilla trombosityyttien määrä on jatkuvasti $< 100\,000/mm^3$.

Lisäksi esiintyy muita veriarvomuutoksia, kuten anemiaa ja ohimenevää myeloosien progenitorisolujen lisääntymistä, mikä edellyttää solumäärien tarkkaa seuranta.

Transformaatio leukemiaksi tai myelodysplastiseksi oireyhtymäksi

Vakava krooninen neutropenia täytyy diagnosoida huolellisesti, jotta se voidaan erottaa muista hematopoeettisista häiriöistä, kuten aplastisesta anemiasta, myelodysplasiasta ja myelooisesta leukemiasta. Ennen hoidon aloittamista potilaalta tulee tutkia täydellinen verenkuvat mukaan lukien valkosolujen erittelylaskenta ja trombosyyttiarvo, ja lisäksi on tutkittava luuytimen morfologia ja karyotyyppe.

Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, jotka sairastivat vakavaa kroonista neutropeniaa ja saivat filgrastiimihoitoa, myelodysplastisen oireyhtymän ja leukemian esiintymistiheys oli pieni (noin 3 %). Tämä havainto on tehty vain synnynnäistä neutropeniaa sairastavilla potilailla. Myelodysplastinen oireyhtymä ja leukemia ovat synnynnäisen neutropenian luonnollisia komplikaatioita, ja niiden syy-yhteys filgrastiimihoitoon on epävarma. Arviolta 12 %:lla potilaista, joiden sytogeneettinen tila oli lähtötilanteessa normaali, havaittiin tavanomaisissa uusintatarkastuksissa sytogeneettisiä poikkeamia mukaan lukien monosomia 7. Filgrastiimihoidon jatkamisen riskit ja hyödyt on arvioitava huolellisesti niillä vakavaa kroonista neutropeniaa sairastavilla potilailla, joille kehittyy sytogeneettinen poikkeavuus, ja myelodysplastisen oireyhtymän tai leukemian ilmaantuessa filgrastiimihoito tulee keskeyttää. Tällä hetkellä on epäselvää, altistaako pitkäaikainen hoito vakavaa kroonista neutropeniaa sairastavat potilaat sytogeneettisille poikkeamille, myelodysplastiselle oireyhtymälle tai leukeemiselle transformaatiolle. Potilaille suositellaan morfologisia ja sytogeneettisiä luuydintutkimuksia säännöllisin väliajoin (noin 12 kuukauden välein).

Muut varotoimet

Muista syistä, esim. virusinfektiosta, johtuvan ohimenevän neutropenian mahdollisuus tulee sulkea pois.

Pernan suureneminen on filgrastiimihoidon suora seuraus. Tutkimuksiin osallistuneista potilaista 31 %:lla dokumentoitiin käsin tuntuva splenomegalia. Tilavuuden suureneminen oli radiografisesti todettavissa filgrastiimihoidon varhaisvaiheessa, ja se tasaantui yleensä hoidon jatkuessa. Annoksen pienentämisen havaittiin hidastavan pernan suurenemista tai pysäyttävän sen kokonaan, mutta 3 %:lla potilaista perna jouduttiin poistamaan. Pernan koko tulee tutkia säännöllisesti. Vatsan palpaatio yleensä riittää epänormaalin pernan suurenemisen havaitsemiseksi.

Hematuriaa/proteinuriaa on esiintynyt pienellä määrällä potilaita. Virtsa-analyyseja tulee tehdä säännöllisesti näiden havaitsemiseksi.

Turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole vahvistettu vastasyntyneillä lapsilla eikä autoimmuunineutropeniapotilailla.

Varotoimenpiteet HIV-infektiopotilailla

Veriarvot

Absoluuttista neutrofiilien määrää (ANC) tulee seurata huolellisesti varsinkin ensimmäisten filgrastiimihoitoviikkojen aikana. Jotkut potilaat voivat reagoida hyvin nopeasti ja neutrofiilien määrä voi suurentua huomattavasti ensimmäisen filgrastiimiannoksen jälkeen. ANC on syytä mitata päivittäin ensimmäisten 2–3 päivän aikana filgrastiimihoidon aloittamisen jälkeen. Sen jälkeen suositellaan ANC-arvon mittaamista vähintään kaksi kertaa viikossa kahden ensimmäisen viikon ajan ja sen jälkeen kerran viikossa tai joka toinen viikko ylläpito-hoidon aikana. Käytettäessä jaksoittaisesti annostusta 30 MIU (300 mikrog)/vrk potilaan ANC-arvo saattaa vaihdella voimakkaasti eri määritysaikoina. Jotta voitaisiin määrittää potilaan ANC-arvon pohjalukema, suositellaan verinäytteen ottoa juuri ennen suunniteltua filgrastiimin antoa ANC-arvon tutkimiseksi.

Myelosuppressiivisten lääkkeiden suurennettuihin annoksiin liittyvät riskit

Filgrastiimihoito ei yksinään estä myelosuppressiivisten lääkkeiden aiheuttamaa trombosytopeniaa eikä anemiaa. Mahdollisuus tällaisten lääkkeiden suurempien annosten antamiseen tai useampien lääkkeiden käyttöön filgrastiimihoidon avulla saattaa johtaa trombosytopenian ja anemian suurentuneeseen riskiin. Veriarvojen säännöllistä seuranta suositellaan (ks. edellä).

Myelosuppressiota aiheuttavat infektiot ja syöpäsairaudet

Neutropenia saattaa johtua luuytimeen infiltroituneista opportunistisista infektiosta, kuten *Mycobacterium avium* -kompleksista, tai syöpäsairauksista, kuten lymfoomasta. Potilailla, joilla tiedetään olevan luuytimeen infiltroitunut infektio tai syöpäsairaus, tulee harkita myös jotakin sopivaa hoitoa perussairauteen sen lisäksi, että potilaalle annetaan filgrastiimia neutropenian hoitoon. Filgrastiimin vaikutusta luuytimeen infiltroituneen infektion tai syöpäsairauden aiheuttamaan neutropeniaan ei tunneta tarkoin.

Varotoimet sirppisolusairauden yhteydessä

Sirppisolusairautta sairastavilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen filgrastiimin käytön aikana sirppisolukriisejä, jotka ovat joissakin tapauksissa johtaneet kuolemaan. Hoitavan lääkärin tulee noudattaa varovaisuutta harkitessaan filgrastiimin käyttöä potilaalla, jolla on sirppisolusairaus, ja mahdolliset riskit ja hyödyt on arvioitava tarkoin ennen hoidon aloittamista.

Apuaineet

Filgrastim ratiopharm sisältää sorbitolia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Filgrastiimin turvallisuutta ja tehokkuutta annettaessa sitä samana päivänä myelosuppressiivisen solunsalpaajahoidon kanssa ei ole selvästi osoitettu. Koska nopeasti jakautuvat myelooiset solut ovat herkkiä myelosuppressiiviselle solunsalpaajahoidolle, filgrastiimin käyttöä ei suositella 24 tunnin aikana ennen solunsalpaajahoidoa eikä 24 tunnin kuluessa sen jälkeen. Alustavat tiedot filgrastiimin ja 5-fluorourasiilin yhteiskäytöstä pienellä määrällä potilaita osoittavat, että neutropenia saattaa vaikeutua.

Mahdollisia yhteisvaikutuksia muiden hematopoeettisten kasvutekijöiden ja sytokiinien kanssa ei ole vielä selvitetty kliinisissä tutkimuksissa.

Koska litium edistää neutrofiilien vapautumista, on todennäköistä, että litium voimistaa filgrastiimin vaikutusta. Tätä yhteisvaikutusta ei ole tutkittu muodollisesti, mutta ei ole näyttöä, että tällainen yhteisvaikutus olisi haitallinen.

4.6 Raskaus ja imetys

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja filgrastiimin käytöstä raskaana oleville naisille. Kirjallisuudessa on mainintoja tapauksista, joissa filgrastiimin on osoitettu kulkeutuvan istukan läpi raskaana olevilla naisilla. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Filgrastiimia ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Ei tiedetä, erittykö filgrastiimi äidinmaitoon ihmisellä. Filgrastiimin erittymistä maitoon ei ole tutkittu eläimillä. Tehtäessä päätöstä imetyksen jatkamisesta tai keskeyttämisestä tai filgrastiimihoidon jatkamisesta tai keskeyttämisestä tulee ottaa huomioon imetyksen hyödyllisyys lapselle ja filgrastiimihoidon hyödyllisyys äidille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Filgrastiimilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jos potilaalla ilmenee väsymystä, varovaisuutta tulee noudattaa autoa ajaessa tai koneita käytettäessä.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa Filgrastim ratiopharmille on altistunut 541 syöpäpotilasta ja 188 tervettä vapaaehtoista. Filgrastim ratiopharmin turvallisuusprofiili vastasi näissä kliinisissä tutkimuksissa vertailuvalmisteeseen ilmoitettua turvallisuusprofiilia.

Julkaistujen tietojen mukaan seuraavia haittavaikutuksia ja niiden esiintymistiheyksiä on havaittu filgrastiimihoidon aikana.

Haittavaikutusten arviointi perustuu seuraaviin esiintymistiheyttä koskeviin tietoihin:

Hyvin yleinen:	$\geq 1/10$
Yleinen:	$\geq 1/100, < 1/10$
Melko harvinainen:	$\geq 1/1\ 000, < 1/100$
Harvinainen:	$\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$
Hyvin harvinainen:	$< 1/10\ 000$
Tuntematon:	saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Syöpäpotilaat

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmät filgrastiimin haittavaikutukset suositusannoksilla olivat lievä tai keskivaikea muskuloskeletaalinen kipu 10 %:lla ja vaikea muskuloskeletaalinen kipu 3 %:lla potilaista. Muskuloskeletaalinen kipu saadaan yleensä hallintaan tavanomaisilla kipulääkkeillä. Harvinaisempia haittavaikutuksia ovat virtsaamiseen liittyvät häiriöt, pääasiassa lievä tai keskivaikea dysuria.

Satunnaistetuissa, lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa filgrastiimi ei suurentanut solunsalpaajahoitoon liittyvien haittavaikutusten ilmaantuvuutta. Seuraavien haittavaikutusten esiintymistiheys oli sama sekä filgrastiimi/solunsalpaajaryhmässä että lume/solunsalpaajaryhmässä: pahoinvointi ja oksentelu, hiustenlähtö, ripuli, väsymys, ruokahaluttomuus, limakalvotulehdus, päänsärky, yskä, ihottuma, rintakipu, yleinen heikkous, kurkkukipu, ummetus ja epämääräinen kipu.

Filgrastiimin käytön yhteydessä suositusannoksilla esiintyi korjautuvaa, annoksesta riippuvaa, yleensä lievää tai keskivaikeaa laktaattidehydrogenaasin (LDH) lisääntymistä noin 50 %:lla, alkalisen fosfataasin lisääntymistä noin 35 %:lla, seerumin virtsahapon lisääntymistä noin 25 %:lla ja glutamyyliaminiotransferaasin (GGT) lisääntymistä noin 10 %:lla potilaista.

Ohimenevää verenpaineen laskua on ilmoitettu esiintyneen satunnaisesti, eikä verenpaineen lasku ole vaatinut kliinistä hoitoa.

Käänteishyljintäreaktioita (GvHD) ja kuolemantapauksia on raportoitu, kun granulosityttikasvutekijää (G-CSF) on annettu allogeenisen luuytimensiirron jälkeen (ks. kohta 5.1).

Vaskulaarisia häiriöitä, kuten veno-okklusiivinen sairaus ja nestetilavuuden häiriöt, on ilmoitettu esiintyneen satunnaisesti potilailla, jotka ovat saaneet suuriannoksista solunsalpaajahoitoa ja sen jälkeen autologisen luuytimensiirron. Syy-yhteyttä filgrastimiin ei ole osoitettu.

Filgrastiimihoidon saaneilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen hyvin harvoin ihon vaskuliittitapauksia. Vaskuliitin syntymekanismia filgrastiimia saavilla potilailla ei tunneta.

Sweetin oireyhtymää (akuutti kuumeinen dermatoosi) on ilmoitettu esiintyneen satunnaisesti. Koska merkittävä osuus näistä potilaista sairasti leukemiaa, jonka tiedetään liittyvän Sweetin oireyhtymään, syy-yhteyttä filgrastiimiin ei ole vahvistettu.

Nivelreuman pahenemista on havaittu yksittäistapauksissa.

Valekihtiä on ilmoitettu esiintyneen filgrastiimihoidon saaneilla syöpäpotilailla.

Harvinaisia keuhkoihin kohdistuneita haittavaikutuksia, kuten interstitiaalipneumoniaa, keuhkopöhöä ja keuhkoinfiltraatteja, on ilmoitettu esiintyneen, ja joissakin tapauksissa nämä ovat johtaneet hengitysvajaukseen tai aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymään (ARDS), joka voi johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.4).

Allergiset reaktiot: Allergistyyppisiä reaktioita, kuten anafylaksiaa, ihottumaa, nokkosihottumaa, angioedeemaa, hengenahdistusta ja hypotensiota on ilmoitettu esiintyneen filgrastiimia saaneilla potilailla ensimmäisen hoitokerran tai myöhempien hoitokertojen yhteydessä. Kaikkiaan nämä reaktiot olivat yleisempiä laskimoon annetun annoksen jälkeen. Joissakin tapauksissa oireet ovat uusiutuneet uuden altistuksen jälkeen, mikä viittaa syy-yhteyteen. Filgrastiimin käyttö on lopetettava pysyvästi sellaisilla potilailla, joilla ilmenee vakava allerginen reaktio.

Yksittäisiä sirppisolukriisejä on ilmoitettu esiintyneen sirppisolusairautta sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.4).

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
<i>Aineenvaihdunta ja ravitseminen</i>	Hyvin yleiset	Alkalisen fosfataasiarvon suureneminen, LDH:n suureneminen, virtsahappoarvon suureneminen
<i>Hermosto</i>	Yleiset	Päänsärky
<i>Verisuonisto</i>	Harvinaiset	Verisuonihäiriö
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	Yleiset	Yskä, kurkkukipu
	Hyvin harvinaiset	Keuhkoinfiltraatit
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Hyvin yleiset	Pahoinvointi/oksentelu
	Yleiset	Ummetus, ruokahaluttomuus, ripuli, limakalvotulehdus
<i>Maksa ja sappi</i>	Hyvin yleiset	GGT-Gammaglutamyylitransferaasiarvon suureneminen
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	Yleiset	Hiustenlähtö, ihottuma
	Hyvin harvinaiset	Sweetin oireyhtymä, ihovaskuliitti
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Hyvin yleiset	Rintakipu, muskuloskeletaalin kipu
	Hyvin harvinaiset	Nivelreuman paheneminen
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	Hyvin harvinaiset	Virtsaamiseen liittyvät häiriöt
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Yleiset	Väsymys, yleinen heikkous
	Melko harvinaiset	Epämääräinen kipu
	Hyvin harvinaiset	Allerginen reaktio

Terveiden luovuttajien perifeerisen veren kantasolujen mobilisoiminen

Yleisimmän ilmoitettu haittavaikutus oli ohimenevä, lievä tai keskivaikea muskuloskeletaalin kipu. Filgrastiimin annon ja leukafereesin jälkeen 41 %:lla luovuttajista todettiin leukosytoosia (valkosolujen määrä > 50 x 10⁹/l) ja 35 %:lla luovuttajista todettiin ohimenevää trombosytopeniaa (trombosyyttien määrä < 100 x 10⁹/l).

Filgrastiimia saaneilla terveillä luovuttajilla on ilmoitettu esiintyneen ohimenevää, lievää alkalisen fosfataasin, LDH-arvon, ASAT-arvon (aspartaattiaminotransferaasin) ja virtsahapon lisääntymistä, mutta näihin ei liittynyt kliinisiä seurauksia.

Niveltulehdusoireiden pahenemista on havaittu hyvin harvoin.

Vaikeisiin allergisiin reaktioihin viittaavia oireita on ilmoitettu esiintyneen hyvin harvoin.

PBPC-solujen luovuttajilla tehdyissä tutkimuksissa on ilmoitettu esiintyneen päänsärkyä, jonka uskotaan johtuvan filgrastiimista.

Terveillä luovuttajilla ja potilailla on esiintynyt G-CSF-kasvutekijän antamisen jälkeen yleisesti splenomegaliaa, joka on kuitenkin yleensä ollut oireetonta, ja pernan repeämiä on todettu hyvin harvoin (ks. kohta 4.4).

Lääkkeen markkoinoille tulon jälkeen terveillä luovuttajilla on todettu keuhkoihin kohdistuneita haittatapahtumia (veriyskää, keuhkoverenvuotoa, keuhkoinfiltraatteja, hengenahdistusta ja hypoksiaa) (ks. kohta 4.4).

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
<i>Veri ja imukudos</i>	Hyvin yleiset	Leukosytoosi, trombosytopenia
	Melko harvinaiset	Pernahäiriö
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Yleiset	Alkalisen fosfataasiarvon suureneminen, LDH-arvon suureneminen
	Melko harvinaiset	ASAT-arvon suureneminen, hyperurikemia
<i>Hermosto</i>	Hyvin yleiset	Päänsärky
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Hyvin yleiset	Muskuloskeletaalinen kipu
	Melko harvinaiset	Nivelreuman pahaneminen
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Melko harvinaiset	Vakava allerginen reaktio

Vakavaa kroonista neutropeniaa sairastavat potilaat

Vakavaa kroonista neutropeniaa sairastavilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen filgrastiimihoidon liittyviä haittavaikutuksia, joiden esiintymistiheys näyttää joillakin potilailla ajan mittaan harventuvan.

Yleisimmät filgrastiimista johtuvat haittavaikutukset olivat luukipu ja yleinen muskuloskeletaalinen kipu.

Muita havaittuja haittavaikutuksia ovat pernan suureneminen, joka vähemmistöllä potilaista saattaa olla progressiivista, ja trombosytopenia. Päänsärkyä ja ripulia on ilmoitettu esiintyneen filgrastiimihoidon alkuvaiheessa tyypillisesti alle 10 %:lla potilaista. Anemiaa ja nenäverenvuotoa on myös ilmoitettu esiintyneen.

Ohimenevää, kliinisesti oireetonta seerumin virtsahapon, laktaattidehydrogenaasin ja alkalisen fosfataasin lisääntymistä on havaittu. Myös ohimenevää, keskivaikeaa veren glukoosiarvojen pienenemistä on havaittu muiden kuin paastoarvojen osalta.

Mahdollisesti filgrastiimihoidon liittyviä haittavaikutuksia, joita esiintyy tyypillisesti alle 2 %:lla vakavaa kroonista neutropeniaa sairastavista potilaista, ovat pistokohdan reaktio, päänsärky, hepatomegalia, nivelkipu, hiustenlähtö, osteoporoosi ja ihottuma.

Pitkäaikaishoidon aikana 2 %:lla vakavaa kroonista neutropeniaa sairastavista potilaista on ilmoitettu esiintyneen ihon vaskuliittia. Myös hyvin harvinaisia proteinuria/hematuriatapauksia on esiintynyt.

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
<i>Veri ja imukudos</i>	Hyvin yleiset	Anemia, splenomegalia
	Yleiset	Trombosytopenia
	Melko harvinaiset	Pernahäiriö
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Hyvin yleiset	Glukoosiarvon pieneneminen, alkalisen fosfataasiarvon suureneminen, LDH-arvon suureneminen, hyperurikemia
<i>Hermosto</i>	Yleiset	Päänsärky
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	Hyvin yleiset	Nenäverenvuoto
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Yleiset	Ripuli
<i>Maksa ja sappi</i>	Yleiset	Hepatomegalia
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>	Yleiset	Hiustenlähtö, ihon vaskuliitti, pistokohdan kipu, ihottuma
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Hyvin yleiset	Muskuloskeletaalin kipu
	Yleiset	Osteoporoosi
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	Melko harvinaiset	Hematuria, proteinuria

HIV-potilaat

Ainoat haittavaikutukset, joiden kliinisissä tutkimuksissa katsottiin säännönmukaisesti liittyneen filgrastiimin antoon, olivat muskuloskeletaalin kipu, pääasiassa lievä tai keskivaikea luukipu ja lihaskipu. Näiden tapahtumien ilmaantuvuus oli samankaltainen kuin syöpäpotilailla.

Filgrastiimihoidon ilmoitettiin liittyneen pernan suurenemista alle 3 %:lla potilaista. Tämä oli kaikissa tapauksissa palpaation perusteella lievää tai keskivaikeaa ja taudinkulku oli hyvänlaatuinen; yhdelläkään potilaalla ei todettu hypersplenismia eikä pernaa jouduttu poistamaan yhdeltäkään potilaalta. Pernal suurenemista havaitaan yleisesti HIV-infektiopotilailla, ja sitä esiintyy vaihtelevassa määrin useimmilla AIDS-potilailla, ja siksi syy-yhteys filgrastiimihoidon on epäselvä.

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
<i>Veri ja imukudos</i>	Yleiset	Pernahäiriö
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Hyvin yleiset	Muskuloskeletaalin kipu

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

Filgrastiimihoidon lopettaminen pienentää yleensä neutrofiilien määrää verenkierrossa 50 % 1–2 päivässä, ja neutrofiilien määrä palautuu yleensä normaaliksi 1–7 päivässä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: kasvutekijät, ATC-koodi: L03AA02

Ihmisen granulositytti kasvutekijä (G-CSF) on glykoproteiini, joka säätelee toimintakykyisten neutrofiilien tuotantoa ja vapautumista luuytimeästä. Filgrastim ratiopharm sisältää r-metHuG-CSF-kasvutekijää (filgrastiimia), joka suurentaa perifeerisen veren neutrofiilien määrää huomattavasti ja monosyyttien määrää hieman 24 tunnin kuluessa. Joillakin vakavaa kroonista neutropeniaa sairastavilla potilailla filgrastiimi voi suurentaa myös verenkierrossa olevien eosinofiilien ja basofiilien määrää hieman lähtötilanteeseen verrattuna; osalla näistä potilaista eosinofiliaa tai basofiliaa on saattanut esiintyä jo ennen hoitoa. Neutrofiilien lisääntyminen riippuu suositellulla

annosalueella annoksesta. Filgrastiimin vaikutuksesta muodostuneet neutrofiilit toimivat normaalisti tai normaalia tehokkaammin, mikä on osoitettu kemotaksiaa ja fagosytoosia mittaavilla testeillä. Filgrastiimihoidon päätyttyä verenkierrassa olevien neutrofiilien määrä pienenee 50 % 1–2 päivässä ja palautuu normaaliksi 1–7 päivässä.

Filgrastiimin käyttö solunsalpaajahoidoa saavilla potilailla vähentää merkitsevästi neutropenian ja kuumeisen neutropenian ilmaantuvuutta sekä lieventää niiden vaikeusastetta ja lyhentää kestoja. Filgrastiimihoidon lyhentää merkitsevästi kuumeisen neutropenian, mikrobilääkkeiden käytön ja sairaalahoidon kestoja akuutin myelogeenisin leukemian induktiohoidon jälkeen sekä myeloablatiivisen hoidon ja luuytimensiirron jälkeen. Kuumeen ja dokumentoitujen infektioiden ilmaantuvuus ei vähentynyt kummassakaan tilanteessa. Kuumeen kesto ei lyhentynyt potilailla, joille tehtiin luuytimensiirto myeloablatiivisen hoidon jälkeen.

Filgrastiimin käyttö yksinään tai solunsalpaajahoidon jälkeen mobilisoi hematopoettisia progenitori soluja perifeeriseen vereen. Nämä autologiset perifeerisen veren kantasolut (PBPC-solut) voidaan kerätä talteen ja infusoida takaisin suuriannoksisen sytotoksisen hoidon jälkeen joko luuytimensiirron asemesta tai yhdistettynä siihen. PBPC-solujen infuusio nopeuttaa hematopoettista toipumista ja siten lyhentää verenvuotokomplikaatioille altista ajanjaksoa ja vähentää trombosyyttisiirtojen tarvetta.

Filgrastiimilla mobilisoitujen allogeenisten PBPC-solujen siirron jälkeen vastaanottajan hematologinen toipuminen oli merkitsevästi nopeampaa, ja sen seurauksena myös trombosytopenian korjautuminen tukihoitoja tarvitsemattomaan tilaan oli merkitsevästi nopeampaa kuin allogeenisin luuytimensiirron jälkeen.

Retrospektiivinen eurooppalainen tutkimus, jossa arvioitiin granulosityttikasvutekijän (G-CSF) käyttöä allogeenisin luuytimensiirron jälkeen akuuttien leukemioiden hoidossa, viittasi käännteishyljinnän (GvHD), hoitoon liittyvien kuolemantapausten ja kuolleisuuden lisääntymiseen granulosityttikasvutekijöitä annettaessa. Erillisessä retrospektiivisessä kansainvälisessä tutkimuksessa, jossa potilailla oli akuutteja ja kroonisia myeloisia leukemioita, ei havaittu vaikutusta käännteishyljinnän eikä hoitoon liittyvien kuolemantapausten riskiin eikä kuolleisuuteen. Allogeenisia siirtoja koskevien tutkimusten meta-analyysissä, joka kattoi yhdeksän prospektiivisen satunnaistetun tutkimuksen, kahdeksan retrospektiivisen tutkimuksen ja yhden tapaus-verrokkitutkimuksen tulokset, ei havaittu vaikutuksia akuutin eikä kroonisen käännteishyljinnän riskiin eikä varhaiseen hoitoon liittyvään kuolleisuuteen.

Käännteishyljinnän (GvHD) ja hoitoon liittyvän kuolleisuuden suhteellinen riski (95 prosentin luottamusväli) luuytimensiirtoa seuranneen granulosityttikasvutekijöiden käytön jälkeen					
<i>Julkaistu</i>	<i>Tutkimusjakso</i>	<i>N</i>	<i>Akuutti asteen 2–4 GvHD</i>	<i>Krooninen GvHD</i>	<i>Hoitoon liittyvä kuolleisuus</i>
Meta-analyysi (2003)	1986-2001 ^a	1 198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Eurooppalaisen retrospektiivinen tutkimus (2004)	1992-2002 ^b	1 789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Kansainvälinen retrospektiivinen tutkimus (2006)	1995-2000 ^b	2 110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)
^a Analyysiin sisältyvät tutkimukset, joissa oli tänä ajanjaksona tehty luuytimensiirto; joissakin tutkimuksissa käytettiin granulositytti-makrofagikasvutekijää (GM-CSF).					
^b Analyysiin sisältyvät potilaat, jotka saivat luuytimensiirron tänä ajanjaksona.					

Kun terveiden luovuttajien PBPC-soluja mobilisoidaan filgrastiimin avulla ennen allogeenisin PBPC-solujen siirtoa, suurimmalta osalta luovuttajista voidaan kerätä 4×10^6 CD34⁺-solua vastaanottajan painokiloa kohti kahdessa leukafereesissa. Terveille luovuttajille annettava annos on 10 mikrog/kg/vrk ihon alle 4–5 peräkkäisenä päivänä.

Vakavaa kroonista neutropeniaa (vakavaa synnynnäistä, syklistä tai idiopaattista neutropeniaa) sairastavilla lapsi- ja aikuispotilailla filgrastiimihoito suurentaa perifeerisen veren neutrofiilien absoluuttista määrää pitkäaikaisesti, ja infektioiden ja niihin liittyvien tapahtumien määrä pienenee.

Filgrastiimin käyttö HIV-infektiopotilailla ylläpitää normaalia neutrofiilimäärää ja mahdollistaa antiviraalisen ja/tai muun myelosuppressiivisen lääkityksen antamisen suunnitellussa aikataulussa. Filgrastiimihoidon ei ole osoitettu lisäävän HI-viruksen replikaatiota HIV-infektiopotilailla.

Kuten muutkin hematopoeettiset kasvutekijät, G-CSF-kasvutekijällä on osoitettu olevan stimuloiva vaikutus ihmisen endoteelisoluihin *in vitro*.

Filgrastim ratiopharmin tehokkuutta ja turvallisuutta on tutkittu satunnaistetuissa, kontrolloiduissa III vaiheen tutkimuksissa, joiden indikaatiot olivat rintasyöpä, keuhkasyöpä ja non-Hodgkin-lymfooma. Filgrastim ratiopharmin ja vertailuvalmisteiden välillä ei ollut oleellisia eroja vaikean neutropenian keston eikä kuumeisen neutropenian ilmaantuvuuden osalta.

5.2 Farmakokinetiikka

Satunnaistetuissa, yksöissokkoutetuissa, vaihtovuoroisissa kerta-annostutkimuksissa, joihin osallistui 196 tervettä vapaaehtoista, osoitettiin, että Filgrastim ratiopharmin farmakokineettinen profiili oli samankaltainen vertailuvalmisteiden kanssa annettaessa lääkettä ihon alle (s.c) ja laskimoon (i.v).

Filgrastiimin puhdistuman on osoitettu noudattavan ensimmäisen kertaluvun farmakokinetiikkaa sekä ihon alle (s.c) että laskimoon (i.v) annettaessa. Filgrastiimin eliminaation puoliintumisaika seerumissa on noin 3,5 h ja puhdistuma noin 0,6 ml/min/kg. Autologisesta luuytimensiirrosta toipuville potilaille annettu jatkuva, enintään 28 vuorokauden pituinen filgrastiimi-infuusio ei aiheuttanut lääkeaineen kumuloitumista, ja eliminaation puoliintumisaika oli samaa luokkaa. Filgrastiimin annos on suoraan verrannollinen pitoisuuteen seerumissa sekä laskimoon että ihon alle annettaessa. Ihon alle annetuilla suositusannoksilla pitoisuus seerumissa pysyi suurempana kuin 10 ng/ml 8–16 tuntia. Jakautumistilavuus veressä on noin 150 ml/kg.

Syöpäpotilailla Filgrastim ratiopharmin ja vertailuvalmisteiden farmakokineettiset profiilit olivat samankaltaiset, kun lääkettä annettiin kerta-annoksina ja toistuvasti ihon alle.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, genotoksisuutta ja paikallista siedettävyyttä koskevien konventionaalisten tutkimusten ei-kliiniset tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten prekliiniset tulokset osoittivat odotettuja farmakologisia vaikutuksia, kuten leukosyyttien lisääntymistä, myelooista hyperplasiaa luuytimessä, ekstramedullaarista hematopoesia ja pernan suurenemista.

Uros- tai naaraspuolisten rottien hedelmällisyyteen tai rottien tiineyteen kohdistuvia vaikutuksia ei ole havaittu. Rotilla ja kaniineilla tehdyissä tutkimuksissa ei ole saatu todisteita siitä, että filgrastiimi olisi teratogeeninen. Kaniineilla on havaittu keskenmenojen lisääntymistä, mutta epämuodostumia ei ole havaittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Jäätikkahappo
Natriumhydroksidi
Sorbitoli (E 420)
Polysorbaatti 80

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Filgrastim ratiopharmia ei pidä laimentaa natriumkloridiliuoksella.

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Filgrastiimi voi adsorboitua laimennetusta liuoksesta lasiin ja muoviin, jos laimennusta ei ole tehty kohdan 6.6 mukaisesti.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Laimentamisen jälkeen: Laimennetun infuusioliuoksen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tunnin ajan 2–8 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää heti. Jos liuosta ei käytetä heti, käyttöön valmistuksen jälkeiset säilytysajat ja -olot ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne yleensä saisi olla enempää kuin 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei laimennusta ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä oloissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tyyppin I lasia oleva esitäytetty ruisku, jossa on kiinteä, ruostumattomasta teräksestä valmistettu neula.

Pakkaus sisältää 1, 5 tai 10 esitäytettyä ruiskua, joissa on 0,5 ml injektio- tai infuusionestettä, liuos tai kerrannaispakkaus, jossa on 10 (2 pakkausta, jossa kummassakin 5 esitäytettyä ruiskua) esitäytettyä ruiskua, joissa on 0,5 ml injektio- tai infuusionestettä, liuos.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Filgrastim ratiopharm voidaan tarvittaessa laimentaa glukoosi-infuusioliuoksella 50 mg/ml (5 %).

Lopullisen laimennoksen pitoisuuden tulee aina olla vähintään 0,2 MIU (2 mikrog)/ml.

Liuos on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Vain kirkasta liuosta, jossa ei näy hiukkasia, saa käyttää.

Jos filgrastiimia halutaan antaa laimeampana liuoksena kuin 1,5 MIU (15 mikrog)/ml, liuokseen on lisättävä ihmisen seerumialbumiinia siten, että lopulliseksi pitoisuudeksi tulee 2 mg/ml.

Esimerkki: Jos lopullinen injisoitava tilavuus on 20 ml ja filgrastiimin kokonaisannos alle 30 MIU (300 mikrog), tulee 200 mg/ml (20-prosenttista) ihmisen albumiiniliuosta lisätä 0,2 ml.

Kun Filgrastim ratiopharm laimennetaan glukoosi-infuusioliuoksella 50 mg/ml (5 %), se on yhteensopiva lasin ja erilaisten muovien, kuten PVC:n, polyolefiinin (polypropeenin ja polyeteenin kopolymeeri) ja polypropeenin, kanssa.

Filgrastim ratiopharm ei sisällä säilytysaineita. Mahdollisen mikrobikontaminaation estämiseksi Filgrastim ratiopharm -ruiskut on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Lyhytaikainen altistus alle 0 °C:n lämpötilalle ei vaikuta haitallisesti Filgrastim ratiopharm in stabiiliuteen.

Mahdollinen käyttämättä jäänyt valmiste tai muu jäte tulee hävittää paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 15.9.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Filgrastim ratiopharm 48 MIU injektio- tai infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml injektio- tai infuusioliuosta sisältää 60 miljoonaa kansainvälistä yksikköä [MIU] (600 mikrog) filgrastiimia.

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 48 MIU (480 mikrog) filgrastiimia 0,8 ml:ssa injektio- tai infuusionestettä, liuos.

Filgrastiimi (rekombinantti metionyyloitu ihmisen granulosyyttien kasvutekijä) on tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikan avulla *Escherichia coli* K802 -bakteereissa.

Apuaine: Yksi ml liuosta sisältää 50 mg sorbitolia.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio- tai infuusioneste, liuos

Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Filgrastim ratiopharm on tarkoitettu neutropenian keston lyhentämiseen ja kuumeisen neutropenian ilmaantuvuuden vähentämiseen potilailla, jotka saavat vakiintunutta solunsalpaajahoitoa pahanlaatuisen kasvaimen hoitoon (lukuun ottamatta kroonista myelooista leukemiaa ja myelodysplastisia oireyhtymiä), sekä neutropenian keston lyhentämiseen potilailla, joille myeloablatiivisen hoidon jälkeen tehdään luumensierito ja joilla pitkittyneen vakavan neutropenian riski katsotaan suurentuneeksi. Filgrastiimin turvallisuus ja tehokkuus on solunsalpaajahoitoa saavilla aikuisilla ja lapsilla samankaltainen.

Filgrastim ratiopharm on tarkoitettu perifeerisen veren kantasolujen (PBPC) mobilisoimiseen

Filgrastim ratiopharmia voidaan käyttää pitkäaikaisesti vakavaa synnynnäistä, syklistä tai idiopaattista neutropenian sairastavilla aikuis- ja lapsipotilailla, joilla absoluuttinen neutrofiilien määrä (ANC) on $\leq 0,5 \times 10^9/l$ ja joilla on esiintynyt vakavia tai toistuvia infektioita, silloin kun pyritään nostamaan neutrofiilien määrää ja vähentämään infektioihin liittyvien tapahtumien ilmaantuvuutta ja lyhentämään niiden kesto.

Filgrastim ratiopharm on tarkoitettu pitkään jatkuvan neutropenian (absoluuttinen neutrofiilien määrä, $ANC \leq 1,0 \times 10^9/l$) hoitoon pyrittäessä vähentämään bakteeri-infektion riskiä potilailla, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio, silloin kun muut neutropenian hoitovaihtoehdot eivät sovi.

4.2 Annostus ja antotapa

Erityisvaatimukset

Filgrastiimihoidon tulee antaa ainoastaan yhteistyössä sellaisten onkologiaan perehtyneiden yksiköiden kanssa, joilla on kokemusta granulosyyttikasvutekijöillä (G-CSF) toteutetusta hoidosta sekä

hematologiasta ja joilla on tarvittavat diagnostiset valmiudet. Mobilisaatio- ja afereesitoimenpiteet tulee suorittaa yhteistyössä sellaisten onkologiaan ja hematologiaan perehtyneiden yksiköiden kanssa, jolla on riittävä alan kokemus ja joissa hematopoeettisten esisolujen seuranta voidaan suorittaa asianmukaisesti.

Vakiintunut solunsalpaajahoito

Filgrastiimin suositusannos on 0,5 MIU (5 mikrog)/kg/vrk. Ensimmäinen filgrastiimiannos tulee antaa aikaisintaan 24 tunnin kuluttua solunsalpaajahoidon antamisesta. Filgrastiimia voidaan antaa päivittäin subkutaanisina (s.c) pistoksina ihon alle tai päivittäin 30 minuutin pituisena infuusiona laskimoon laimennettuna glukoosi-infuusioliuoksella 50 mg/ml (5 %) (laimennusohjeet, ks. kohta 6.6).

Useimmissa tapauksissa lääkkeen subkutaaninen anto on suositeltavinta. Eräissä i.v. kerta-annoksilla tehdyssä tutkimuksessa on saatu jonkin verran näyttöä siitä, että lääkkeen antaminen laskimoon (i.v) saattaa lyhentää vaikutuksen kestoja. Tämän löydöksen kliininen merkitys toistuvien annosten yhteydessä on epäselvä. Antoreitti tulee valita yksilöllisesti kliinisen tilanteen perusteella. Satunnaistetuissa kliinisissä tutkimuksissa on käytetty ihon alle(subkutaanista) annettavaa annosta 23 MIU (230 mikrog)/m²/vrk (4,0–8,4 mikrog/kg/vrk).

Päivittäisen filgrastiimi-annostelun tulisi jatkua, kunnes odotettu neutrofiilien pohjalukema on ohitettu ja neutrofiilien määrä on palautunut normaalitasolle. Annettaessa pahanlaatuisten kiinteiden kasvainten, lymfoomien ja lymfaattisten leukemioiden hoitoon vakiintunutta solunsalpaajahoitoa voi tämän jälkeen tarvittava filgrastim-hoito neutrofiilimäärän normalisoitumiseksi kestää jopa 14 vuorokautta. Akuutin myeloosin leukemian induktio- ja jatko (konsolidaatio) hoidon jälkeen filgrastim-hoito saattaa kestää huomattavasti pidempään (jopa 38 vuorokautta) riippuen käytetystä solunsalpaajahoidosta, sen annoksesta ja annosaikataulusta.

Solunsalpaajahoitoa saavilla potilailla on tyypillisesti havaittavissa ohimenevää neutrofiilimäärän nousua 1–2 vuorokauden kuluttua filgrastiimihoidon aloituksesta. Pitkäaikaisen terapeuttisen vasteen saavuttamiseksi filgrastiimihoidon ei kuitenkaan pidä keskeyttää, ennen kuin odotettu pohjalukema on ohitettu ja neutrofiilien määrä on palautunut normaalitasolle. Filgrastiimihoidon keskeyttämistä ennen aikaisesti eli ennen odotettua neutrofiilien pohjalukemaa ei suositella.

Myeloablatiivisen hoidon jälkeen luuytimensiirron saaneet potilaat

Filgrastiimin suositeltu aloitusannos on 1,0 MIU (10 mikrog)/kg/vrk annettuna 30 minuutin tai 24 tunnin pituisena infuusiona laskimoon tai 1,0 MIU (10 mikrog)/kg/vrk annettuna jatkuvana, 24 tunnin pituisena infuusiona ihon alle (s.c). Filgrastiimi tulee laimentaa 20 ml:lla glukoosi-infuusioliuosta 50 mg/ml (5 %) (laimennusohjeet, ks. kohta 6.6).

Ensimmäinen filgrastiimiannos tulee antaa aikaisintaan 24 tunnin kuluttua solunsalpaajahoidon antamisesta ja 24 tunnin kuluttua luuytimensiirrosta.

Kun neutrofiilien pohjalukema on ohitettu, filgrastiimin vuorokausiannosta on muutettava neutrofiilivasteen mukaan seuraavasti:

Neutrofiilien määrä	Filgrastiimiannoksen muutos
1,0 x 10 ⁹ /l kolmena peräkkäisenä päivänä	Vähennä annos 0,5 MIU (5 mikrog)/kg/vrk
Jos ANC pysyy > 1,0 x 10 ⁹ /l kolmena seuraavana päivänä	Keskeytä filgrastiimihoidon
Jos ANC laskee alle arvon 1,0 x 10 ⁹ /l hoitojakson aikana, filgrastiimiannos tulee jälleen asteittain nostaa edellä mainittujen ohjeiden mukaan	

Perifeerisen veren kantasolujen (PBPC) mobilisoiminen potilailla, jotka saavat myelosuppressiivista tai myeloablatiivista hoitoa ja sen jälkeen autologisen PBPC siirron

Filgrastiimin suositusannos PBPC-mobilisaatioon yksin käytettynä on 1,0 MIU (10 mikrog)/kg/vrk jatkuvana, 24 tunnin pituisena infuusiona ihon alle (s.c) tai yhtenä päivittäisenä pistoksena ihon alle(s.c) 5–7 peräkkäisenä päivänä. Infuusiota varten filgrastiimivalmiste tulee laimentaa 20 ml:lla glukoosi-infuusioliuosta 50 mg/ml (5 %) (laimennusohjeet, ks. kohta 6.6). Leukafereesin ajankohta: Yleensä riittää 1 tai 2 leukafereesia päivinä 5 ja 6. Muissa tapauksissa saatetaan tarvita useampia leukafereseja. Filgrastiimin antoa tulee jatkaa viimeiseen leukafereesiin asti.

Filgrastiimin suositusannos PBPC-mobilisaatioon myelosuppressiivisen solunsalpaajahoidon jälkeen on 0,5 MIU (5 mikrog)/kg/vrk päivittäisenä pistoksena ihon alle (s.c) heti ensimmäisestä päivästä alkaen solunsalpaajahoidon päättymisen jälkeen, kunnes odotettu neutrofiilien pohjalukema on ohitettu ja neutrofiilien määrä on palautunut normaalitasolle. Leukafereesi tulee suorittaa ajankohtana, jolloin ANC nousee arvosta $< 0,5 \times 10^9/l$ arvoon $> 5,0 \times 10^9/l$. Potilaille, joille ei ole aiemmin annettu mittavaa solunsalpaajahoitoa, riittää yleensä yksi leukafereesi. Muissa tilanteissa suositellaan useampia leukafereseja.

Terveiden luovuttajien perifeerisen veren kantasolujen (PBPC)- mobilisoiminen ennen allogeenista PBPC- siirtoa

Terveiden luovuttajien PBPC-mobilisaatiossa filgrastiimia annetaan 1,0 MIU (10 mikrog)/kg/vrk ihon alle (s.c) 4–5 peräkkäisenä päivänä. Leukafereesi tulee aloittaa 5. päivänä ja sitä tulee tarvittaessa jatkaa 6. päivänä, jotta saadaan kerättyä 4×10^6 CD34⁺-solua vastaanottajan painokiloa kohti.

Vakava krooninen neutropenia

Synnyinäinen neutropenia

Suosittelun aloitusannos on 1,2 MIU (12 mikrog)/kg/vrk ihon alle (s.c) kerta-annoksena tai jaettuna useampaan annokseen.

Idiopaattinen tai syklinen neutropenia

Suosittelun aloitusannos on 0,5 MIU (5 mikrog)/kg/vrk ihon alle (s.c) kerta-annoksena tai jaettuna useampaan annokseen.

Annoksen sovittaminen

Filgrastiimia tulee antaa pistoksina ihon alle (s.c) päivittäin, kunnes neutrofiilien määrä saadaan nousemaan ja pysymään yli $1,5 \times 10^9/l$. Kun vaste on saavutettu, pienin tehokas annos tämän riittävän vasteen ylläpitämiseksi on selvitettävä. Riittävän suuren neutrofiilimäärän ylläpitäminen vaatii pitkäaikaista päivittäistä antoa. Aloitusannos voidaan joko kaksinkertaistaa tai puolittaa 1–2 viikon hoidon jälkeen potilaan vasteen mukaan. Myöhemmin annosta voidaan sovittaa yksilöllisen vasteen mukaan 1–2 viikon välein, jotta neutrofiilien keskimääräinen määrä saadaan pysymään välillä $1,5 \times 10^9/l$ – $10 \times 10^9/l$. Annoksen suurentaminen nopeammassa tahdissa saattaa tulla kysymykseen vakavia infektioita sairastavilla potilailla. Kliinisissä tutkimuksissa 97 %:lla hoitoon reagoineista potilaista täydellinen vaste saavutettiin annoksella 2,4 MIU (24 mikrog)/kg/vrk. Filgrastiimin turvallisuutta pitkäaikaisessa käytössä vakavaa kroonista neutropeniaa sairastavilla potilailla ei ole osoitettu 2,4 MIU (24 mikrog)/kg/vrk ylittävillä annoksilla.

HIV-infektiopotilaat

Neutropenian korjaaminen

Filgrastiimin suositeltu aloitusannos on 0,1 MIU (1 mikrog)/kg/vrk päivittäin pistoksena ihon alle (s.c), ja annosta voidaan nostaa asteittain enintään annokseen 0,4 MIU (4 mikrog)/kg/vrk saakka, kunnes normaali neutrofiilien määrä on saavutettu ja sitä voidaan ylläpitää ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). Kliinisissä tutkimuksissa yli 90 % potilaista reagoi hoitoon näillä annoksilla ja neutropenian korjautumiseen kulunut mediaaniaika oli 2 vuorokautta.

Pienellä määrällä potilaita ($< 10 \%$) neutropenian korjaamiseksi tarvittiinjopa 1,0 MIU:n (10 mikrog)/kg/vrk suuruisia annoksia.

Normaalin neutrofiilimäärän ylläpito

Kun neutropenia on saatu korjatuksi, pienin tehokas annos normaalin neutrofiilimäärän ylläpitämiseksi on selvitettävä. Aloituskannoksi suositellaan 30 MIU (300 mikrog)/vrk joka toinen päivä pistoksena ihon alle (s.c). Annoksen sovittaminen edelleen voi olla tarpeen, jotta potilaan ANC saadaan pysymään arvossa $> 2,0 \times 10^9/l$. Kliinisissä tutkimuksissa tarvittiin annos 30 MIU (300 mikrog)/vrk 1–7 päivänä viikossa, jotta ANC saatiin pysymään arvossa $> 2,0 \times 10^9/l$, ja antotiheyden mediaani oli 3 päivänä viikossa. ANC-arvon ylläpitäminen arvossa $> 2,0 \times 10^9/l$ saattaa vaatia pitkäaikaista hoitoa.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat

Filgrastiimilla tehtyihin kliinisiin tutkimuksiin on osallistunut pieni määrä iäkkäitä potilaita, mutta tässä potilasryhmässä ei ole suoritettu varsinaisia tutkimuksia, joten erityisiä annostussuosituksia ei voida antaa.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Filgrastiimilla suoritettut tutkimukset potilailla, joilla on vaikea munuaisten tai maksan vajaatoiminta, osoittavat, että filgrastiimin farmakokineettinen ja farmakodynaaminen profiili on näillä potilailla samankaltainen kuin terveillä henkilöillä. Annosta ei tarvitse muuttaa näissä tapauksissa.

Vakavan kroonisen neutropenian ja syövän hoito lapsilla

Vakavaa kroonista neutropeniaa koskevaan tutkimusohjelmaan osallistuneista potilaista 65 % oli alle 18-vuotiaita. Hoidon teho oli selvä tässä ikäryhmässä, jossa suurin osa potilaista sairasti synnynnäistä neutropeniaa. Lapsipotilailla ei havaittu eroja turvallisuusprofiileissa hoidettaessa vakavaa kroonista neutropeniaa.

Lapsilla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen perusteella filgrastiimin turvallisuus ja tehokkuus ovat samankaltaiset sekä solunsalpaajahoidon saavilla aikuisilla että lapsilla.

Lapsipotilaiden annostussuosituksukset ovat samat kuin myelosuppressiivista solunsalpaajahoidon saavien aikuisten.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset

Filgrastiimia ei pidä käyttää solunsalpaajahoidon annostuksen suurentamiseen yli vakiintuneiden annostussuositusten (ks. jäljempänä).

Filgrastiimia ei pidä antaa potilaille, joilla on vakava synnynnäinen neutropenia (Kostmannin tauti) ja poikkeava sytogenetiikka (ks. jäljempänä).

Varotoimet akuuttia myelooista leukemiaa sairastavilla potilailla

Pahanlaatuinen solukasvu

Granulosyyttien kasvutekijä voi edistää myelooisten solujen kasvua *in vitro*, ja samankaltaisia vaikutuksia saattaa olla havaittavissa eräissä ei-myelooisissa soluissa *in vitro*.

Filgrastiimin turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole vahvistettu myelodysplastista oireyhtymää tai kroonista myelogeenaista leukemiaa sairastavilla potilailla. Nämä sairaudet eivät ole filgrastiimin käyttöaiheita. Erityisen tärkeää on erottaa kroonisen myelooisen leukemian blastitransformaatio akuutista myelooisesta leukemiasta.

Koska filgrastiimin turvallisuudesta ja tehokkuudesta sekundaarista akuuttia myelooista leukemiaa (AML) sairastavien potilaiden hoidossa on vain vähän tietoa, filgrastiimin käytössä on syytä noudattaa varovaisuutta näissä tapauksissa.

Filgrastiimin käytön turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole vahvistettu *de novo* akuutin myelooisen leukemian (AML) hoidossa alle 55-vuotiailla potilailla, joilla sytogenetiikka on hyvä [t(8;21), t(15;17) ja inv(16)].

Muut varotoimet

Luun tiheyden seuranta voi olla aiheellista osteoporootisilla potilailla, jotka saavat filgrastiimihoitoa keskeytyksettä yli 6 kuukauden ajan.

G-CSF-kasvutekijän antamisen jälkeen on ilmoitettu esiintyneen harvoin keuhkoihin kohdistuneita haittavaikutuksia, erityisesti interstitiaalipneumoniaa. Näiden vaikutusten vaara saattaa olla suurempi potilailla, joilla on esiintynyt hiljattain keuhkoinfektioita tai keuhkokuumetta. Keuhko-oireiden, kuten yskän, kuumeen ja hengenahdistuksen, ilmaantuminen yhdessä radiologisten keuhkoinfektioilöydösten ja heikentyneen keuhkojen toiminnan kanssa saattaa olla aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymän (ARDS) ensi merkki. Tällaisissa tapauksissa filgrastiimin käyttö tulee lopettaa ja potilasta tulee hoitaa asianmukaisesti.

Varotoimet syöpäpotilailla

Leukosytoosi

Yli 0,3 MIU/kg/vrk (3 mikrog/kg/vrk) filgrastiimia saaneista potilaista alle 5 %:lla on havaittu veren valkosolujen määrän nousua $\geq 100 \times 10^9/l$. Tämänasteisesta leukosytoosista suoranaisesti johtuvia haittavaikutuksia ei ole ilmoitettu esiintyneen. Vaikeaan leukosytoosiin liittyvien potentiaalisten riskien vuoksi veren valkosolujen määrä tulee kuitenkin mitata säännöllisin väliajoin filgrastiimihoidon aikana. Jos valkosolujen määrä odotetun pohjalukeman jälkeen ylittää $50 \times 10^9/l$, filgrastiimin käyttö tulee lopettaa välittömästi. PBPC-mobilisaatiossa filgrastiimin käyttö tulee kuitenkin lopettaa tai annostusta pienentää vasta, jos valkosolujen määrä nousee $> 70 \times 10^9/l$.

Suurennettuihin solunsalpaaja-annoksiin liittyvät riskit

Erityistä varovaisuutta on syytä noudattaa hoidettaessa potilaita suurilla solunsalpaaja-annoksilla, sillä näyttöä parantuneesta tuumorivasteesta ei ole ja lisäksi suuremmat solunsalpaaja-annokset saattavat johtaa lisääntyneeseen toksisuuteen, mukaan lukien sydämeen, keuhkoihin, hermostoon ja ihoon kohdistuvat vaikutukset (ks. kyseisen solunsalpaajan valmisteyhteenvedo).

Filgrastiimihoito ei yksinään estä myelosuppressiivisen solunsalpaajahoidon aiheuttamaa trombositopeniaa eikä anemiaa. Mahdollisuus suurempiannoksisen solunsalpaajahoidon antamiseen (esim. solunsalpaajahoidon toteutuminen suurimmilla suositelluilla annoksilla) saattaa johtaa suurentuneeseen trombositopenian ja anemian riskiin. Trombosyyttien ja hematokriitin säännöllistä seuranta suositellaan. Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa niillä potilailla, jotka saavat tunnetusti vaikeaa trombositopeniaa aiheuttavia solunsalpaajia joko yksinään tai yhdistelmähoitona.

Filgrastiimilla mobilisoitujen PBPC-solujen käytön on osoitettu vähentävän myelosuppressiivisen tai myeloablatiivisen solunsalpaajahoidon aiheuttaman trombositopenian syvyyttä ja lyhentävän sen kesto.

Muut varotoimet

Filgrastiimin vaikutuksia ei ole tutkittu potilailla, joiden myelooisten kantasolujen määrä on huomattavasti pienentynyt. Filgrastiimi vaikuttaa ensisijaisesti neutrofiilien esiasteisiin (prekursoreihin) ja suurentaa siten neutrofiilien määrää. Neutrofiilivaste saattaa siksi olla heikentynyt potilailla, joilla esiasteiden määrä on pienentynyt (esim. laaja-alaisen sädehoidon tai solunsalpaajahoidon jälkeen tai potilailla, joilla on luuytimeen levinnyt kasvain).

Käänteishyljintäreaktioita (GvHD) ja kuolemantapauksia on raportoitu, kun granulosityttikasvutekijää (G-CSF) on annettu allogeenisestä luuytimensiirrosta jälkeen (ks. kohta 5.1).

Kasvutekijähoidosta aiheutuvaan luuytimen hematopoeettisen aktiivisuuden lisääntymiseen on liittynyt ohimeneviä positiivisia löydöksiä luuston kuvantamistutkimuksissa. Tämä on otettava huomioon luuston kuvantamistuloksia tulkittaessa.

Varotoimet perifeerisen veren kantasolujen (PBPC) mobilisaatiossa

Mobilisaatio

Kahden suositellun mobilisaatiomenetelmän välillä (filgrastiimi ainoana lääkkeenä tai yhdessä myelosuppressiivisen solunsalpaajahoidon kanssa) ei ole suoritettu prospektiivisia, satunnaistettuja vertailututkimuksia samalla potilasaineistolla. Yksittäisten potilaiden välinen vaihtelu ja CD34⁺-solujen määrittämismenetelmien erot vaikeuttavat eri tutkimusten suoraa vertailua. Optimaalisen menetelmän suosittelu on siksi vaikeaa. Mobilisaatiomenetelmää valittaessa tulee yksittäisen potilaan kohdalla ottaa huomioon hoidon kokonaistavoitteet.

Aikaisempi altistus sytotoksisille aineille

Potilailla, jotka ovat aiemmin läpikäyneet erittäin laajamittaisen myelosuppressiivisen hoidon, PBPC-mobilisaatio ei välttämättä ole riittävä edes pienimmän suositellun solumäärän ($2,0 \times 10^6$ CD34⁺-solua/kg) keräämiseksi, ja näillä potilailla toipuminen trombosytopeniasta saattaa samoin jäädä hitaammaksi

Eräillä sytotoksisilla aineilla on toksisia vaikutuksia erityisesti hematopoeettiseen progenitorivarastoon, ja ne saattavat vaikuttaa haitallisesti mobilisaatioon. Tällaisten aineiden, kuten melfalaanin, karmustiinin (BCNU:n) ja karboplatiinin, pitkäaikainen käyttö ennen progenitorimobilisaatiota voi pienentää kerättyjen esisolujen määrää. Melfalaanin, karboplatiinin tai karmustiinin käytön yhdessä filgrastiimin kanssa on kuitenkin osoitettu olevan tehokas yhdistelmä progenitorimobilisaatiossa. PBPC-transplantaatiota suunniteltaessa kantasolumobilisaatio on suositeltavaa sijoittaa hoidon alkuvaiheeseen. Näillä potilailla mobilisoitujen progenitorisolujen määrään on syytä kiinnittää erityistä huomiota jo ennen suuriannoksisen solunsalpaajahoidon aloittamista. Jos kerättyjen solujen määrä edellä mainitulla tavalla mitattuna on riittämätön, tulee harkita vaihtoehtoisia hoitomuotoja, jotka eivät vaadi progenitorisolutukea.

Progenitorisolusaannin määrän arviointi

Arvioitaessa filgrastiimilla hoidetuilta potilailta kerättyjen progenitorisolujen määrää tulee määrittämismenetelmään kiinnittää erityistä huomiota. Virtaussytometriamenetelmällä mitattu CD34⁺-solujen määrä vaihtelee käytetyn metodin mukaan, ja siksi muissa laboratorioissa suoritetuista tutkimuksista saatuja suositusarvoja on tulkittava varoen.

Tilastollisen analyysin perusteella takaisin annettujen CD34⁺-solujen määrän ja suuriannoksisen solunsalpaajahoidon jälkeen saavutetun trombosyytien lisääntymisnopeuden välillä on monimutkainen mutta jatkuva riippuvuusuhde.

Suosittelu kerättyjen CD34⁺-solujen vähimmäismäärä $2,0 \times 10^6$ CD34⁺-solua/kg perustuu julkaistuihin tutkimuksiin, joissa tällä määrällä on saatu aikaan riittävä hematologinen toipuminen. Toipuminen näyttää nopeutuvan kerättyjen solujen määrän ylittäessä vähimmäismäärän ja hidastuvan, kun määrä on pienempi.

Varoimenpiteet terveiden luovuttajien perifeerisen veren kantasolujen mobilisaatiossa

PBPC-mobilisaatiosta ei ole suoraa kliinistä hyötyä terveille luovuttajille, ja sitä tulee harkita vain allogeenista kantasolusiirtoa varten.

PBPC-mobilisaatiota tulee harkita vain sellaisilla luovuttajilla, jotka täyttävät normaalit kantasolujen luovutuksen kliiniset ja laboratoriokriteerit. Erityistä huomiota on syytä kiinnittää hematologisiin arvoihin ja infektioauteihin.

Filgrastiimin turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole selvitetty alle 16-vuotiailla eikä yli 60-vuotiailla terveillä luovuttajilla.

Filgrastiimin annon ja leukafereesin jälkeen 35 %:lla tutkituista henkilöistä todettiin ohimenevää trombositopeniaa (trombosyyttien määrä $< 100 \times 10^9/l$). Kahdessa näistä tapauksista trombosityyttien määrän ilmoitettiin olleen $< 50 \times 10^9/l$, minkä katsottiin johtuneen leukafereesista.

Jos leukafereseja tarvitaan useampia kuin yksi, on kiinnitettävä erityistä huomiota luovuttajiin, joiden trombosityyttiarvo ennen leukaferesia on $< 100 \times 10^9/l$; afereesia ei yleensä pidä tehdä, jos trombosityyttien määrä on $< 75 \times 10^9/l$.

Leukaferesia ei pidä tehdä luovuttajille, jotka saavat antikoagulanttihoitoa tai joilla on todettu hemostaasin häiriöitä.

Filgrastiimin käyttö tulee lopettaa tai annostusta pienentää, jos valkosolujen määrä ylittää $70 \times 10^9/l$.

G-CSF-kasvutekijää PBPC-mobilisaatioon saavia luovuttajia on tarkkailtava, kunnes hematologiset arvot ovat normalisoituneet.

Terveillä luovuttajilla on G-CSF-kasvutekijän käytön jälkeen havaittu ohimeneviä sytogeneettisiä muutoksia. Näiden muutosten merkitystä hematologisen syövän kehittymisen kannalta ei tunneta. Luovuttajien pitkäaikaista turvallisuusseuranta tehdään parhaillaan. Pahanlaatuisen myeloosien kloonin kehittymisen riskiä ei voida sulkea pois. Afereesin suorittavaa tahoa suositellaan pitämään systemaattisesti kirjaa kantasolujen luovuttajista vähintään 10 vuoden ajan turvallisuuden pitkäaikaisseurannan varmistamiseksi.

Terveillä luovuttajilla ja potilailla on G-CSF-kasvutekijän antamisen jälkeen esiintynyt yleisesti splenomegaliaa, joka on kuitenkin yleensä ollut oireetonta, ja pernan repeämiä on todettu hyvin harvoin. Pernal repeämä on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan. Pernal kokoa on siksi seurattava tarkoin (esim. kliinisellä tutkimuksella tai ultraäänitutkimuksella). Pernal repeämisen mahdollisuus on otettava huomioon, jos luovuttaja ja/tai potilas valittaa kipua vasemmalla ylävatsalla tai vasemmassa hartiassa.

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen terveillä luovuttajilla on todettu hyvin harvoin keuhkoihin kohdistuneita haittatapahtumia (veriyiskää, keuhkoverenvuotoa, keuhkoinfiltraatteja, hengenahdistusta ja hypoksiaa). Jos keuhko-oireita todetaan tai epäillään, on harkittava filgrastiimihoidon lopettamista ja annettava asianmukaista hoitoa.

Varotoimenpiteet filgrastiimilla mobilisoidujen allogeenisten perifeerisen veren kantasolujen vastaanottajilla

Tämänhetkiset tiedot osoittavat, että allogeenisen PBPC-siirteen ja vastaanottajan väliset immunologiset interaktiot voivat liittyä akuutin ja kroonisen GvHD riskin suurenemiseen luuytimen siirtoon verrattuna.

Varotoimenpiteet vakavassa kroonisessa neutropeniassa

Veriarvot

Trombosyyttien määrää tulee seurata huolellisesti varsinkin ensimmäisten filgrastiimihoidoviikkojen aikana. Filgrastiimihoidon väliaikaista keskeyttämistä tai annoksen pienentämistä on syytä harkita niillä potilailla, joilla ilmenee trombositopeniaa eli joilla trombosityyttien määrä on jatkuvasti $< 100\,000/mm^3$.

Lisäksi esiintyy muita veriarvomuutoksia, kuten anemiaa ja ohimenevää myeloosien progenitorisolujen lisääntymistä, mikä edellyttää solumäärien tarkkaa seuranta.

Transformaatio leukemiaksi tai myelodysplastiseksi oireyhtymäksi

Vakava krooninen neutropenia täytyy diagnosoida huolellisesti, jotta se voidaan erottaa muista hematopoeettisista häiriöistä, kuten aplastisesta anemiasta, myelodysplasiasta ja myelooisesta leukemiasta. Ennen hoidon aloittamista potilaalta tulee tutkia täydellinen verenkuvat mukaan lukien valkosolujen erittelylaskenta ja trombosyytti-arvo, ja lisäksi on tutkittava luuytimen morfologia ja karyotyyppi.

Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, jotka sairastivat vakavaa kroonista neutropeniaa ja saivat filgrastiimihoitoa, myelodysplastisen oireyhtymän ja leukemian esiintymistiheys oli pieni (noin 3 %). Tämä havainto on tehty vain synnynnäistä neutropeniaa sairastavilla potilailla. Myelodysplastinen oireyhtymä ja leukemia ovat synnynnäisen neutropenian luonnollisia komplikaatioita, ja niiden syy-yhteys filgrastiimihoitoon on epävarma. Arviolta 12 %:lla potilaista, joiden sytogeneettinen tila oli lähtötilanteessa normaali, havaittiin tavanomaisissa uusintatarkastuksissa sytogeneettisiä poikkeamia mukaan lukien monosomia 7. Filgrastiimihoidon jatkamisen riskit ja hyödyt on arvioitava huolellisesti niillä vakavaa kroonista neutropeniaa sairastavilla potilailla, joille kehittyy sytogeneettinen poikkeavuus, ja myelodysplastisen oireyhtymän tai leukemian ilmaantuessa filgrastiimihoito tulee keskeyttää. Tällä hetkellä on epäselvää, altistaako pitkäaikainen hoito vakavaa kroonista neutropeniaa sairastavat potilaat sytogeneettisille poikkeamille, myelodysplastiselle oireyhtymälle tai leukeemiselle transformaatiolle. Potilaille suositellaan morfologiaa ja sytogeneettisiä luuydintutkimuksia säännöllisin väliajoin (noin 12 kuukauden välein).

Muut varotoimet

Muista syistä, esim. virusinfektiosta, johtuvan ohimenevän neutropenian mahdollisuus tulee sulkea pois.

Pernan suureneminen on filgrastiimihoidon suora seuraus. Tutkimuksiin osallistuneista potilaista 31 %:lla dokumentoitiin käsin tuntuva splenomegalia. Tilavuuden suureneminen oli radiografisesti todettavissa filgrastiimihoidon varhaisvaiheessa, ja se tasaantui yleensä hoidon jatkuessa. Annoksen pienentämisen havaittiin hidastavan pernan suurenemista tai pysäyttävän sen kokonaan, mutta 3 %:lla potilaista perna jouduttiin poistamaan. Pernan koko tulee tutkia säännöllisesti. Vatsan palpaatio yleensä riittää epänormaalin pernan suurenemisen havaitsemiseksi.

Hematuriaa/proteinuriaa on esiintynyt pienellä määrällä potilaita. Virtsa-analyyseja tulee tehdä säännöllisesti näiden havaitsemiseksi.

Turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole vahvistettu vastasyntyneillä lapsilla eikä autoimmuunineutropeniapotilailla.

Varotoimenpiteet HIV-infektiopotilailla

Veriarvot

Absoluuttista neutrofiilien määrää (ANC) tulee seurata huolellisesti varsinkin ensimmäisten filgrastiimihoitoviikkojen aikana. Jotkut potilaat voivat reagoida hyvin nopeasti ja neutrofiilien määrä voi suurentua huomattavasti ensimmäisen filgrastiimiannoksen jälkeen. ANC on syytä mitata päivittäin ensimmäisten 2–3 päivän aikana filgrastiimihoidon aloittamisen jälkeen. Sen jälkeen suositellaan ANC-arvon mittaamista vähintään kaksi kertaa viikossa kahden ensimmäisen viikon ajan ja sen jälkeen kerran viikossa tai joka toinen viikko ylläpito-hoidon aikana. Käytettäessä jaksoittaisesti annostusta 30 MIU (300 mikrog)/vrk potilaan ANC-arvo saattaa vaihdella voimakkaasti eri määrittäysaikoina. Jotta voitaisiin määrittää potilaan ANC-arvon pohjalukema, suositellaan verinäytteen ottoa juuri ennen suunniteltua filgrastiimin antoa ANC-arvon tutkimiseksi.

Myelosuppressiivisten lääkkeiden suurennettuihin annoksiin liittyvät riskit

Filgrastiimihoito ei yksinään estä myelosuppressiivisten lääkkeiden aiheuttamaa trombosytopeniaa eikä anemiaa. Mahdollisuus tällaisten lääkkeiden suurempien annosten antamiseen tai useampien lääkkeiden käyttöön filgrastiimihoidon avulla saattaa johtaa trombosytopenian ja anemian suurentuneeseen riskiin. Veriarvojen säännöllistä seuranta suositellaan (ks. edellä).

Myelosuppressiota aiheuttavat infektiot ja syöpäsairaudet

Neutropenia saattaa johtua luuytimeen infiltroituneista opportunistisista infektiosta, kuten *Mycobacterium avium* -kompleksista, tai syöpäsairauksista, kuten lymfoomasta. Potilailla, joilla tiedetään olevan luuytimeen infiltroitunut infektio tai syöpäsairaus, tulee harkita myös jotakin sopivaa hoitoa perussairauteen sen lisäksi, että potilaalle annetaan filgrastiimia neutropenian hoitoon. Filgrastiimin vaikutusta luuytimeen infiltroituneen infektion tai syöpäsairauden aiheuttamaan neutropeniaan ei tunneta tarkoin.

Varotoimet sirppisolusairauden yhteydessä

Sirppisolusairautta sairastavilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen filgrastiimin käytön aikana sirppisolukriisejä, jotka ovat joissakin tapauksissa johtaneet kuolemaan. Hoitavan lääkärin tulee noudattaa varovaisuutta harkitessaan filgrastiimin käyttöä potilaalla, jolla on sirppisolusairaus, ja mahdolliset riskit ja hyödyt on arvioitava tarkoin ennen hoidon aloittamista.

Apuaineet

Filgrastim ratiopharm sisältää sorbitolia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Filgrastiimin turvallisuutta ja tehokkuutta annettaessa sitä samana päivänä myelosuppressiivisen solunsalpaajahoidon kanssa ei ole selvästi osoitettu. Koska nopeasti jakautuvat myelooiset solut ovat herkkiä myelosuppressiiviselle solunsalpaajahoidolle, filgrastiimin käyttöä ei suositella 24 tunnin aikana ennen solunsalpaajahoidoa eikä 24 tunnin kuluessa sen jälkeen. Alustavat tiedot filgrastiimin ja 5-fluorourasiilin yhteiskäytöstä pienellä määrällä potilaita osoittavat, että neutropenia saattaa vaikeutua.

Mahdollisia yhteisvaikutuksia muiden hematopoeettisten kasvutekijöiden ja sytokiinien kanssa ei ole vielä selvitetty kliinisissä tutkimuksissa.

Koska litium edistää neutrofiilien vapautumista, on todennäköistä, että litium voimistaa filgrastiimin vaikutusta. Tätä yhteisvaikutusta ei ole tutkittu muodollisesti, mutta ei ole näyttöä, että tällainen yhteisvaikutus olisi haitallinen.

4.6 Raskaus ja imetys

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja filgrastiimin käytöstä raskaana oleville naisille. Kirjallisuudessa on mainintoja tapauksista, joissa filgrastiimin on osoitettu kulkeutuvan istukan läpi raskaana olevilla naisilla. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Filgrastiimia ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Ei tiedetä, erittyykö filgrastiimi äidinmaitoon ihmisellä. Filgrastiimin erittymistä maitoon ei ole tutkittu eläimillä. Tehtäessä päätöstä imetyksen jatkamisesta tai keskeyttämisestä tai filgrastiimihoidon jatkamisesta tai keskeyttämisestä tulee ottaa huomioon imetyksen hyödyllisyys lapselle ja filgrastiimihoidon hyödyllisyys äidille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Filgrastiimilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jos potilaalla ilmenee väsymystä, varovaisuutta tulee noudattaa autoa ajaessa tai koneita käytettäessä.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa Filgrastim ratiopharmille on altistunut 541 syöpäpotilasta ja 188 tervettä vapaaehtoista. Filgrastim ratiopharmin turvallisuusprofiili vastasi näissä kliinisissä tutkimuksissa vertailuvalmisteeseen ilmoitettua turvallisuusprofiilia.

Julkaistujen tietojen mukaan seuraavia häirtävaikutuksia ja niiden esiintymistiheyksiä on havaittu filgrastiimihoidon aikana.

Häirtävaikutusten arviointi perustuu seuraaviin esiintymistiheyttä koskeviin tietoihin:

Hyvin yleinen:	≥1/10
Yleinen:	≥1/100, <1/10
Melko harvinainen:	≥1/1 000, <1/100
Harvinainen:	≥1/10 000, <1/1 000
Hyvin harvinainen:	<1/10 000
Tuntematon:	saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

Häirtävaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa häirtävaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Syöpäpotilaat

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmät filgrastiimin häirtävaikutukset suositusannoksilla olivat lievä tai keskivaikea muskuloskeletaalinen kipu 10 %:lla ja vaikea muskuloskeletaalinen kipu 3 %:lla potilaista. Muskuloskeletaalinen kipu saadaan yleensä hallintaan tavanomaisilla kipulääkkeillä. Harvinaisempia häirtävaikutuksia ovat virtsaamiseen liittyvät häiriöt, pääasiassa lievä tai keskivaikea dysuria.

Satunnaistetuissa, lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa filgrastiimi ei suurentanut solunsalpaajahoitoon liittyvien häirtävaikutusten ilmaantuvuutta. Seuraavien häirtävaikutusten esiintymistiheys oli sama sekä filgrastiimi/solunsalpaajaryhmässä että lume/solunsalpaajaryhmässä: pahoinvointi ja oksentelu, hiustenlähtö, ripuli, väsymys, ruokahaluttomuus, limakalvotulehdus, päänsärky, yskä, ihottuma, rintakipu, yleinen heikkous, kurkkukipu, ummetus ja epämääräinen kipu.

Filgrastiimin käytön yhteydessä suositusannoksilla esiintyi korjautuvaa, annoksesta riippuvaa, yleensä lievää tai keskivaikeaa laktaattidehydrogenaasin (LDH) lisääntymistä noin 50 %:lla, alkalisen fosfataasin lisääntymistä noin 35 %:lla, seerumin virtsahapon lisääntymistä noin 25 %:lla ja glutamyyliaminiotransferaasin (GGT) lisääntymistä noin 10 %:lla potilaista.

Ohimenevää verenpaineen laskua on ilmoitettu esiintyneen satunnaisesti, eikä verenpaineen lasku ole vaatinut kliinistä hoitoa.

Käänteishyljintäreaktioita (GvHD) ja kuolemantapauksia on raportoitu, kun granulosityttikasvutekijää (G-CSF) on annettu allogeenisen luuytimensiirron jälkeen (ks. kohta 5.1).

Vaskulaarisia häiriöitä, kuten veno-okklusiivinen sairaus ja nestetilavuuden häiriöt, on ilmoitettu esiintyneen satunnaisesti potilailla, jotka ovat saaneet suuriannoksista solunsalpaajahoitoa ja sen jälkeen autologisen luuytimensiirron. Syy-yhteyttä filgrastimin ei ole osoitettu.

Filgrastiimihoidoa saaneilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen hyvin harvoin ihon vaskuliittitapauksia. Vaskuliitin syntymekanismia filgrastiimia saavilla potilailla ei tunneta.

Sweetin oireyhtymää (akuutti kuumeinen dermatoosi) on ilmoitettu esiintyneen satunnaisesti. Koska merkittävä osuus näistä potilaista sairasti leukemiaa, jonka tiedetään liittyvän Sweetin oireyhtymään, syy-yhteyttä filgrastiimiin ei ole vahvistettu.

Nivelreuman pahenemista on havaittu yksittäistapauksissa.

Valekihtiä on ilmoitettu esiintyneen filgrastiimihoidoa saaneilla syöpäpotilailla.

Harvinaisia keuhkoihin kohdistuneita haittavaikutuksia, kuten interstitiaalipneumoniaa, keuhkopöhöä ja keuhkoinfiltraatteja, on ilmoitettu esiintyneen, ja joissakin tapauksissa nämä ovat johtaneet hengitysvajaukseen tai aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymään (ARDS), joka voi johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.4).

Allergiset reaktiot: Allergistyyppisiä reaktioita, kuten anafylaksiaa, ihottumaa, nokkosihottumaa, angioedeemaa, hengenahdistusta ja hypotensiota on ilmoitettu esiintyneen filgrastiimia saaneilla potilailla ensimmäisen hoitokerran tai myöhempien hoitokertojen yhteydessä. Kaikkiaan nämä reaktiot olivat yleisempiä laskimoon annetun annoksen jälkeen. Joissakin tapauksissa oireet ovat uusiutuneet uuden altistuksen jälkeen, mikä viittaa syy-yhteyteen. Filgrastiimin käyttö on lopetettava pysyvästi sellaisilla potilailla, joilla ilmenee vakava allerginen reaktio.

Yksittäisiä sirppisolukriisejä on ilmoitettu esiintyneen sirppisolusairautta sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.4).

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
<i>Aineenvaihdunta ja ravitseminen</i>	Hyvin yleiset	Alkalisen fosfataasiarvon suureneminen, LDH:n suureneminen, virtsahappoarvon suureneminen
<i>Hermosto</i>	Yleiset	Päänsärky
<i>Verisuonisto</i>	Harvinaiset	Verisuonihäiriö
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	Yleiset	Yskä, kurkkukipu
	Hyvin harvinaiset	Keuhkoinfiltraatit
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Hyvin yleiset	Pahoinvointi/oksentelu
	Yleiset	Ummetus, ruokahaluttomuus, ripuli, limakalvotulehdus
<i>Maksa ja sappi</i>	Hyvin yleiset	GGT-Gammaglutamyylitransferaasiarvon suureneminen
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	Yleiset	Hiustenlähtö, ihottuma
	Hyvin harvinaiset	Sweetin oireyhtymä, ihovaskuliitti
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Hyvin yleiset	Rintakipu, muskuloskeletaalin kipu
	Hyvin harvinaiset	Nivelreuman paheneminen
<i>Munuaiset ja virtsatie</i>	Hyvin harvinaiset	Virtsaamiseen liittyvät häiriöt
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Yleiset	Väsymys, yleinen heikkous
	Melko harvinaiset	Epämääräinen kipu
	Hyvin harvinaiset	Allerginen reaktio

Terveiden luovuttajien perifeerisen veren kantasolujen mobilisoiminen

Yleisimmin ilmoitettu haittavaikutus oli ohimenevä, lievä tai keskivaikea muskuloskeletaalin kipu. Filgrastiimin annon ja leukafereesin jälkeen 41 %:lla luovuttajista todettiin leukosytoosia (valkosolujen määrä > 50 x 10⁹/l) ja 35 %:lla luovuttajista todettiin ohimenevää trombosytopeniaa (trombosyyttien määrä < 100 x 10⁹/l).

Filgrastiimia saaneilla terveillä luovuttajilla on ilmoitettu esiintyneen ohimenevää, lievää alkalisen fosfataasin, LDH-arvon, ASAT-arvon (aspartaattiaminotransferaasin) ja virtsahapon lisääntymistä, mutta näihin ei liittynyt kliinisiä seurauksia.

Niveltulehdusoireiden pahenemista on havaittu hyvin harvoin.

Vaikeisiin allergisiin reaktioihin viittaavia oireita on ilmoitettu esiintyneen hyvin harvoin.

PBPC-solujen luovuttajilla tehdyissä tutkimuksissa on ilmoitettu esiintyneen päänsärkyä, jonka uskotaan johtuvan filgrastiimista.

Terveillä luovuttajilla ja potilailla on esiintynyt G-CSF-kasvutekijän antamisen jälkeen yleisesti splenomegaliaa, joka on kuitenkin yleensä ollut oireetonta, ja pernan repeämiä on todettu hyvin harvoin (ks. kohta 4.4).

Lääkkeen markkoinoille tulon jälkeen terveillä luovuttajilla on todettu keuhkoihin kohdistuneita haittatapahtumia (veriyskää, keuhkoverenvuotoa, keuhkoinfiltraatteja, hengenahdistusta ja hypoksiaa) (ks. kohta 4.4).

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
<i>Veri ja imukudos</i>	Hyvin yleiset	Leukosytoosi, trombosytopenia
	Melko harvinaiset	Pernahäiriö
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Yleiset	Alkalisen fosfataasiarvon suureneminen, LDH-arvon suureneminen
	Melko harvinaiset	ASAT-arvon suureneminen, hyperurikemia
<i>Hermosto</i>	Hyvin yleiset	Päänsärky
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Hyvin yleiset	Muskuloskeletaalin kipu
	Melko harvinaiset	Nivelreuman pahaneminen
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Melko harvinaiset	Vakava allerginen reaktio

Vakavaa kroonista neutropeniaa sairastavat potilaat

Vakavaa kroonista neutropeniaa sairastavilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen filgrastiimihoitoon liittyviä haittavaikutuksia, joiden esiintymistiheys näyttää joillakin potilailla ajan mittaan harventuvan.

Yleisimmät filgrastiimista johtuvat haittavaikutukset olivat luukipu ja yleinen muskuloskeletaalin kipu.

Muita havaittuja haittavaikutuksia ovat pernan suureneminen, joka vähemmistöllä potilaista saattaa olla progressiivista, ja trombosytopenia. Päänsärkyä ja ripulia on ilmoitettu esiintyneen filgrastiimihoidon alkuvaiheessa tyypillisesti alle 10 %:lla potilaista. Anemiaa ja nenäverenvuotoa on myös ilmoitettu esiintyneen.

Ohimenevää, kliinisesti oireetonta seerumin virtsahapon, laktaattidehydrogenaasin ja alkalisen fosfataasin lisääntymistä on havaittu. Myös ohimenevää, keskivaikeaa veren glukoosiarvojen pienenemistä on havaittu muiden kuin paastoarvojen osalta.

Mahdollisesti filgrastiimihoitoon liittyviä haittavaikutuksia, joita esiintyy tyypillisesti alle 2 %:lla vakavaa kroonista neutropeniaa sairastavista potilaista, ovat pistokohdan reaktio, päänsärky, hepatomegalia, nivelkipu, hiustenlähtö, osteoporoosi ja ihottuma.

Pitkäaikaishoidon aikana 2 %:lla vakavaa kroonista neutropeniaa sairastavista potilaista on ilmoitettu esiintyneen ihon vaskuliittia. Myös hyvin harvinaisia proteinuria/hematuriatapauksia on esiintynyt.

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
<i>Veri ja imukudos</i>	Hyvin yleiset	Anemia, splenomegalia
	Yleiset	Trombosytopenia
	Melko harvinaiset	Pernahäiriö
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Hyvin yleiset	Glukoosiarvon pieneneminen, alkalisen fosfataasiarvon suureneminen, LDH-arvon suureneminen, hyperurikemia
<i>Hermosto</i>	Yleiset	Päänsärky
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	Hyvin yleiset	Nenäverenvuoto
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Yleiset	Ripuli
<i>Maksa ja sappi</i>	Yleiset	Hepatomegalia
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>	Yleiset	Hiustenlähtö, ihon vaskuliitti, pistokohdan kipu, ihottuma
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Hyvin yleiset	Muskuloskeletaalin kipu
	Yleiset	Osteoporoosi
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	Melko harvinaiset	Hematuria, proteinuria

HIV-potilaat

Ainoat haittavaikutukset, joiden kliinisissä tutkimuksissa katsottiin säännönmukaisesti liittyneen filgrastiimin antoon, olivat muskuloskeletaalin kipu, pääasiassa lievä tai keskivaikea luukipu ja lihaskipu. Näiden tapahtumien ilmaantuvuus oli samankaltainen kuin syöpäpotilailla.

Filgrastiimihoidon ilmoitettiin liittyneen pernan suurenemista alle 3 %:lla potilaista. Tämä oli kaikissa tapauksissa palpaation perusteella lievää tai keskivaikeaa ja taudinkulku oli hyvänlaatuinen; yhdelläkään potilaalla ei todettu hypersplenismia eikä pernaa jouduttu poistamaan yhdeltäkään potilaalta. Pernal suurenemista havaitaan yleisesti HIV-infektiopotilailla, ja sitä esiintyy vaihtelevassa määrin useimmilla AIDS-potilailla, ja siksi syy-yhteys filgrastiimihoidon on epäselvä.

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
<i>Veri ja imukudos</i>	Yleiset	Pernahäiriö
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Hyvin yleiset	Muskuloskeletaalin kipu

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

Filgrastiimihoidon lopettaminen pienentää yleensä neutrofiilien määrää verenkierrossa 50 % 1–2 päivässä, ja neutrofiilien määrä palautuu yleensä normaaliksi 1–7 päivässä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: kasvutekijät, ATC-koodi: L03AA02

Ihmisen granulositytti kasvutekijä (G-CSF) on glykoproteiini, joka säätelee toimintakykyisten neutrofiilien tuotantoa ja vapautumista luuytimestä. Filgrastim ratiopharm sisältää r-metHuG-CSF-kasvutekijää (filgrastiimia), joka suurentaa perifeerisen veren neutrofiilien määrää huomattavasti ja monosyyttien määrää hieman 24 tunnin kuluessa. Joillakin vakavaa kroonista neutropeniaa sairastavilla potilailla filgrastiimi voi suurentaa myös verenkierrossa olevien eosinofiilien ja basofiilien määrää hieman lähtötilanteeseen verrattuna; osalla näistä potilaista eosinofiliaa tai basofiliaa on saattanut esiintyä jo ennen hoitoa. Neutrofiilien lisääntyminen riippuu suositellulla

annosalueella annoksesta. Filgrastiimin vaikutuksesta muodostuneet neutrofiilit toimivat normaalisti tai normaalia tehokkaammin, mikä on osoitettu kemotaksiaa ja fagosytoosia mittaavilla testeillä. Filgrastiimihoidon päätyttyä verenkierrassa olevien neutrofiilien määrä pienenee 50 % 1–2 päivässä ja palautuu normaaliksi 1–7 päivässä.

Filgrastiimin käyttö solunsalpaajahoidoa saavilla potilailla vähentää merkitsevästi neutropenian ja kuumeisen neutropenian ilmaantuvuutta sekä lieventää niiden vaikeusastetta ja lyhentää kestoja. Filgrastiimihoido lyhentää merkitsevästi kuumeisen neutropenian, mikrobilääkkeiden käytön ja sairaalahoitoa akuutin myelogeenisin leukemian induktiohoidon jälkeen sekä myeloablatiivisen hoidon ja luuytimensiirron jälkeen. Kuumeen ja dokumentoitujen infektioiden ilmaantuvuus ei vähentynyt kummassakaan tilanteessa. Kuumeen kesto ei lyhentynyt potilailla, joille tehtiin luuytimensiirto myeloablatiivisen hoidon jälkeen.

Filgrastiimin käyttö yksinään tai solunsalpaajahoidon jälkeen mobilisoi hematopoettisia progenitori soluja perifeeriseen vereen. Nämä autologiset perifeerisen veren kantasolut (PBPC-solut) voidaan kerätä talteen ja infusoida takaisin suuriannoksisen sytotoksisen hoidon jälkeen joko luuytimensiirron asemesta tai yhdistettynä siihen. PBPC-solujen infuusio nopeuttaa hematopoettista toipumista ja siten lyhentää verenvuotokomplikaatioille altista ajanjaksoa ja vähentää trombosyyttisiirtojen tarvetta.

Filgrastiimilla mobilisoitujen allogeenisten PBPC-solujen siirron jälkeen vastaanottajan hematologinen toipuminen oli merkitsevästi nopeampaa, ja sen seurauksena myös trombosytopenian korjautuminen tukihoidoita tarvitsemattomaan tilaan oli merkitsevästi nopeampaa kuin allogeenisen luuytimensiirron jälkeen.

Retrospektiivinen eurooppalainen tutkimus, jossa arvioitiin granulosityttikasvutekijän (G-CSF) käyttöä allogeenisen luuytimensiirron jälkeen akuuttien leukemioiden hoidossa, viittasi käännteishyljinnän (GvHD), hoitoon liittyvien kuolemantapausten ja kuolleisuuden lisääntymiseen granulosityttikasvutekijöitä annettaessa. Erillisessä retrospektiivisessä kansainvälisessä tutkimuksessa, jossa potilailla oli akuutteja ja kroonisia myeloisia leukemioita, ei havaittu vaikutusta käännteishyljinnän eikä hoitoon liittyvien kuolemantapausten riskiin eikä kuolleisuuteen. Allogeenisia siirtoja koskevien tutkimusten meta-analyysissä, joka kattoi yhdeksän prospektiivisen satunnaistetun tutkimuksen, kahdeksan retrospektiivisen tutkimuksen ja yhden tapaus-verrokkitutkimuksen tulokset, ei havaittu vaikutuksia akuutin eikä kroonisen käännteishyljinnän riskiin eikä varhaiseen hoitoon liittyvään kuolleisuuteen.

Käännteishyljinnän (GvHD) ja hoitoon liittyvän kuolleisuuden suhteellinen riski (95 prosentin luottamusväli) luuytimensiirtoa seuranneen granulosityttikasvutekijöiden käytön jälkeen					
<i>Julkaistu</i>	<i>Tutkimusjakso</i>	<i>N</i>	<i>Akuutti asteen 2–4 GvHD</i>	<i>Krooninen GvHD</i>	<i>Hoitoon liittyvä kuolleisuus</i>
Meta-analyysi (2003)	1986-2001 ^a	1 198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Eurooppalaisen retrospektiivinen tutkimus (2004)	1992-2002 ^b	1 789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Kansainvälinen retrospektiivinen tutkimus (2006)	1995-2000 ^b	2 110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)
^a Analyysiin sisältyvät tutkimukset, joissa oli tänä ajanjaksona tehty luuytimensiirto; joissakin tutkimuksissa käytettiin granulositytti-makrofagikasvutekijää (GM-CSF).					
^b Analyysiin sisältyvät potilaat, jotka saivat luuytimensiirron tänä ajanjaksona.					

Kun terveiden luovuttajien PBPC-soluja mobilisoidaan filgrastiimin avulla ennen allogeenista PBPC-solujen siirtoa, suurimmalta osalta luovuttajista voidaan kerätä 4×10^6 CD34⁺-solua vastaanottajan painokiloa kohti kahdessa leukafereesissa. Terveille luovuttajille annettava annos on 10 mikrog/kg/vrk ihon alle 4–5 peräkkäisenä päivänä.

Vakavaa kroonista neutropeniaa (vakavaa synnynnäistä, syklistä tai idiopaattista neutropeniaa) sairastavilla lapsi- ja aikuispotilailla filgrastiimihoito suurentaa perifeerisen veren neutrofiilien absoluuttista määrää pitkäaikaisesti, ja infektioiden ja niihin liittyvien tapahtumien määrä pienenee.

Filgrastiimin käyttö HIV-infektiopotilailla ylläpitää normaalia neutrofiilimäärää ja mahdollistaa antiviraalisen ja/tai muun myelosuppressiivisen lääkityksen antamisen suunnitellussa aikataulussa. Filgrastiimihoidon ei ole osoitettu lisäävän HI-viruksen replikaatiota HIV-infektiopotilailla.

Kuten muutkin hematopoeettiset kasvutekijät, G-CSF-kasvutekijällä on osoitettu olevan stimuloiva vaikutus ihmisen endoteelisoluihin *in vitro*.

Filgrastim ratiopharmin tehokkuutta ja turvallisuutta on tutkittu satunnaistetuissa, kontrolloiduissa III vaiheen tutkimuksissa, joiden indikaatiot olivat rintasyöpä, keuhkasyöpä ja non-Hodgkin-lymfooma. Filgrastim ratiopharmin ja vertailuvalmisteeseen välillä ei ollut oleellisia eroja vaikean neutropenian keston eikä kuumeisen neutropenian ilmaantuvuuden osalta.

5.2 Farmakokinetiikka

Satunnaistetuissa, yksöissokkoutetuissa, vaihtovuoroisissa kerta-annostutkimuksissa, joihin osallistui 196 tervettä vapaaehtoista, osoitettiin, että Filgrastim ratiopharmin farmakokineettinen profiili oli samankaltainen vertailuvalmisteeseen kanssa annettaessa lääkettä ihon alle (s.c) ja laskimoon (i.v).

Filgrastiimin puhdistuman on osoitettu noudattavan ensimmäisen kertaluvun farmakokinetiikkaa sekä ihon alle (s.c) että laskimoon (i.v) annettaessa. Filgrastiimin eliminaation puoliintumisaika seerumissa on noin 3,5 h ja puhdistuma noin 0,6 ml/min/kg. Autologisesta luuytimensiirrosta toipuville potilaille annettu jatkuva, enintään 28 vuorokauden pituinen filgrastiimi-infuusio ei aiheuttanut lääkeaineen kumuloitumista, ja eliminaation puoliintumisaika oli samaa luokkaa. Filgrastiimin annos on suoraan verrannollinen pitoisuuteen seerumissa sekä laskimoon että ihon alle annettaessa. Ihon alle annetuilla suositusannoksilla pitoisuus seerumissa pysyi suurempana kuin 10 ng/ml 8–16 tuntia. Jakautumistilavuus veressä on noin 150 ml/kg.

Syöpäpotilailla Filgrastim ratiopharmin ja vertailuvalmisteeseen farmakokineettiset profiilit olivat samankaltaiset, kun lääkettä annettiin kerta-annoksina ja toistuvasti ihon alle.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, genotoksisuutta ja paikallista siedettävyyttä koskevien konventionaalisten tutkimusten ei-kliiniset tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten prekliiniset tulokset osoittivat odotettuja farmakologisia vaikutuksia, kuten leukosyyttien lisääntymistä, myelooista hyperplasiaa luuytimessä, ekstramedullaarista hematopoesia ja pernan suurenemista.

Uros- tai naaraspuolisten rottien hedelmällisyyteen tai rottien tiineyteen kohdistuvia vaikutuksia ei ole havaittu. Rotilla ja kaniineilla tehdyissä tutkimuksissa ei ole saatu todisteita siitä, että filgrastiimi olisi teratogeeninen. Kaniineilla on havaittu keskenmenojen lisääntymistä, mutta epämuodostumia ei ole havaittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Jäätikkahappo
Natriumhydroksidi
Sorbitoli (E 420)
Polysorbaatti 80

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Filgrastim ratiopharmia ei pidä laimentaa natriumkloridiliuoksella.

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Filgrastiimi voi adsorboitua laimennetusta liuoksesta lasiin ja muoviin, jos laimennusta ei ole tehty kohdan 6.6 mukaisesti.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Laimentamisen jälkeen: Laimennetun infuusioliuoksen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tunnin ajan 2–8 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää heti. Jos liuosta ei käytetä heti, käyttöönvalmistuksen jälkeiset säilytysajat ja -olot ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne yleensä saisi olla enempää kuin 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei laimennusta ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä oloissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.6 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tyyppin I lasia oleva esitäytetty ruisku, jossa on kiinteä, ruostumattomasta teräksestä valmistettu neula.

Pakkaus sisältää 1, 5 tai 10 esitäytettyä ruiskua, joissa on 0,8 ml injektio- tai infuusionestettä, liuos tai kerrannaispakkaus, jossa on 10 (2 pakkausta, jossa kummassakin 5 esitäytettyä ruiskua) esitäytettyä ruiskua, joissa on 0,8 ml injektio- tai infuusionestettä, liuos.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Filgrastim ratiopharm voidaan tarvittaessa laimentaa glukoosi-infuusioliuoksella 50 mg/ml (5 %).

Lopullisen laimennoksen pitoisuuden tulee aina olla vähintään 0,2 MIU (2 mikrog)/ml.

Liuos on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Vain kirkasta liuosta, jossa ei näy hiukkasia, saa käyttää.

Jos filgrastiimia halutaan antaa laimeampana liuoksena kuin 1,5 MIU (15 mikrog)/ml, liuokseen on lisättävä ihmisen seerumialbumiinia siten, että lopulliseksi pitoisuudeksi tulee 2 mg/ml.

Esimerkki: Jos lopullinen injisoitava tilavuus on 20 ml ja filgrastiimin kokonaisannos alle 30 MIU (300 mikrog), tulee 200 mg/ml (20-prosenttista) ihmisen albumiiniliuosta lisätä 0,2 ml.

Kun Filgrastim ratiopharm laimennetaan glukoosi-infuusioliuoksella 50 mg/ml (5 %), se on yhteensopiva lasin ja erilaisten muovien, kuten PVC:n, polyolefiinin (polypropeenin ja polyeteenin kopolymeeri) ja polypropeenin, kanssa.

Filgrastim ratiopharm ei sisällä säilytysaineita. Mahdollisen mikrobikontaminaation estämiseksi Filgrastim ratiopharm -ruiskut on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Lyhytaikainen altistus alle 0 °C:n lämpötilalle ei vaikuta haitallisesti Filgrastim ratiopharmin stabiiliuteen.

Mahdollinen käyttämättä jäänyt valmiste tai muu jäte tulee hävittää paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 15.9.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA
JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA
VALMISTUSLUVAN HALTIJA**
- B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSLUVAN HALTIJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Merckle Biotech GmbH
Dornierstraße 10
DE-89079 Ulm
Germany

B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT

- **MYYNTILUVAN HALTIJAA KOSKEVAT TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Rajoitettu lääkemääräys (ks. Liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2)

- **EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT KYSEISEN LÄÄKKEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

Ei oleellinen.

- **MUUT EHDOT**

Lääketurvajärjestelmä

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että myyntilupahakemuksen moduulin 1.8.1 versiossa 1.3. kuvailtu lääketurvajärjestelmä on toimintavalmiina ja toiminnassa, ennen kuin valmiste tuodaan markkinoille sekä tuotteen markkinoillaolon ajan.

Riskienhallintasuunnitelma

Myyntiluvan haltija sitoutuu tekemään lääketurvasuunnitelmassa mainitut tutkimukset ja lääketurvatoiminnan lisätoimenpiteet, kuten on sovittu riskienhallintasuunnitelman versiossa 1.3, joka sisältyy myyntilupahakemuksen moduuliin 1.8.2, ja päivittämään tämän jälkeen riskienhallintasuunnitelmaa ihmislääkekomitean (CHMP) mahdollisten esitysten mukaisesti.

Päivitetty riskienhallintasuunnitelma, joka noudattaa ihmislääkekomitean (CHMP) ohjeistoa ihmisille tarkoitettuja lääkevalmisteita koskevista riskienhallintajärjestelmistä, on toimitettava samanaikaisesti seuraavan turvallisuuskatsauksen kanssa.

Lisäksi päivitetty riskienhallintasuunnitelma on toimitettava

- jos saadaan uutta tietoa, joka voisi vaikuttaa tähänhetkisiin turvallisuustietoihin, lääketurvasuunnitelmaan tai riskienminimointitoimiin
- 60 päivän kuluessa tärkeän (lääketurvatoimintaan tai riskienminimointiin liittyvän) tapahtuman saavuttamisesta
- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Filgrastim ratiopharm 30 MIU/0,5 ml injektio- tai infuusioneste, liuos

filgrastiimi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 30 miljoonaa kansainvälistä yksikköä (MIU) (300 mikrogrammaa) filgrastiimia 0,5 ml:ssa (60 MIU/ml, 600 mikrogrammaa/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumhydroksidi, jääetikkahappo, sorbitoli, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektio- tai infuusioneste, liuos

1 esitäytetty ruisku, jossa 0,5 ml

5 esitäytettyä ruiskua, joissa 0,5 ml

10 esitäytettyä ruiskua, joissa 0,5 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ihon alle ja taskimoon.

Vain kertakäyttöön.

Käyttöohje:

Määrätylle annokselle varattu laatikko

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

Kesto aika laimennettuna 24 tuntia.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/449/001 1 esitötetty ruisku
EU/1/08/449/002 5 esitötettyä ruiskua
EU/1/08/449/004 10 esitötettyä ruiskua

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Filgrastim ratiopharm 30 MIU/0,5 ml

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Filgrastim ratiopharm 48 MIU/0,8 ml injektio- tai infuusioneste, liuos

filgrastiimi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 48 miljoonaa kansainvälistä yksikköä (MIU) (480 mikrogrammaa) filgrastiimia 0,8 ml:ssa (60 MIU/ml, 600 mikrogrammaa/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumhydroksidi, jäätikkahappo, sorbitoli, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektio- tai infuusioneste, liuos

1 esitäytetty ruisku, jossa 0,8 ml

5 esitäytettyä ruiskua, joissa 0,8 ml

10 esitäytettyä ruiskua, joissa 0,8 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ihon alle ja taskimoon.

Vain kertakäyttöön.

Käyttöohje:

Määrätylle annokselle varattu laatikko

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

Kesto aika laimennettuna 24 tuntia.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/449/005 1 esitäytetty ruisku
EU/1/08/449/006 5 esitäytettyä ruiskua
EU/1/08/449/008 10 esitäytettyä ruiskua

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Filgrastim ratiopharm 48 MIU/0,8 ml

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus – kerrannaispakkauksen päällysetiketti – pakattu läpinäkyvään folioon- sisältää Blue box:n

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Filgrastim ratiopharm 30 MIU/0,5 ml injektio- tai infuusioneste, liuos

filgrastiimi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 30 miljoonaa kansainvälistä yksikköä (MIU) (300 mikrogrammaa) filgrastiimia 0,5 ml:ssa (60 MIU/ml, 600 mikrogrammaa/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumhydroksidi, jäätikkahappo, sorbitoli, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektio- tai infuusioneste, liuos

10 esitäytettyä ruiskua, jossa 0,5 ml

Kerrannaispakkaus, joka sisältää 2 pakkausta, jossa kummassakin on 5 esitäytettyä ruiskua

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ihon alle ja laskimoon.

Vain kertakäyttöön.

Käyttöohje:

Määrätylle annokselle varattu laatikko

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

Kesto aika laimennettuna 24 tuntia.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/449/003 2 x 5 esitäytettyä ruiskua

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus kerrannaispakkauksen päällysetiketti – pakattu läpinäkyvään folioon-sisältää Blue box:n

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Filgrastim ratiopharm 48 MIU/0,8 ml injektio- tai infuusioneste, liuos
filgrastiimi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 48 miljoonaa kansainvälistä yksikköä (MIU) (480 mikrogrammaa) filgrastiimia 0,8 ml:ssa (60 MIU/ml, 600 mikrogrammaa/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumhydroksidi, jäätikkahappo, sorbitoli, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektio- tai infuusioneste, liuos

10 esitäytettyä ruiskua, joissa 0,8 ml

Kerrannaispakkaus, joka sisältää 2 pakkausta, joissa kummassakin on 5 esitäytettyä ruiskua

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ihon alle ja laskimoon.

Vain kertakäyttöön.

Käyttöohje:

Määrätylle annokselle varattu laatikko

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

Kesto aika laimennettuna 24 tuntia.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/449/007 2 x 5 esitäytettyä ruiskua

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**Ulkopakkaus – kerrannaispakkaus – ilman blue boxia****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Filgrastim ratiopharm 30 MIU/0,5 ml injektio- tai infuusioneste, liuos

filgrastiimi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 30 miljoonaa kansainvälistä yksikköä (MIU) (300 mikrogrammaa) filgrastiimia 0,5 ml:ssa (60 MIU/ml, 600 mikrogrammaa/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumhydroksidi, jääetikkahappo, sorbitoli, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektio- tai infuusioneste, liuos

5 esitäytettyä ruiskua, jossa 0,5 ml

Kerrannaispakkaus, joka sisältää 2 pakkausta, joissa kummassakin on 5 esitäytettyä ruiskua

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ihon alle ja laskimoon.

Vain kertakäyttöön.

Käyttöohje:

Määrätylle annokselle varattu laatikko

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

Kesto aika laimennettuna 24 tuntia.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/449/003 2 x 5 esitetyä ruiskua

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Filgrastim ratiopharm 30 MIU/0,5 ml

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus kerrannaispakkaus- ilman blue boxia

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Filgrastim ratiopharm 48 MIU/0,8 ml injektio- tai infuusioneste, liuos

filgrastiimi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 48 miljoonaa kansainvälistä yksikköä (MIU) (480 mikrogrammaa) filgrastiimia 0,8 ml:ssa (60 MIU/ml, 600 mikrogrammaa/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumhydroksidi, jäätikkahappo, sorbitoli, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektio- tai infuusioneste, liuos

5 esitäytettyä ruiskua, joissa 0,8 ml

Kerrannaispakkaus, joka sisältää 2 pakkausta, joissa kummassakin on 5 esitäytettyä ruiskua

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ihon alle ja laskimoon.

Vain kertakäyttöön.

Käyttöohje:

Määrätylle annokselle varattu laatikko

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

Kesto aika laimennettuna 24 tuntia.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/449/007 2 x 5 esitötettyä ruiskua

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Filgrastim ratiopharm 48 MIU/0,8 ml

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Esitäytetty ruisku

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Filgrastim ratiopharm 30 MIU/0,5 ml injektio- tai infuusioneste, liuos

filgrastiimi

sc

iv

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

0,5 ml

6. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Esitötetty ruisku

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Filgrastim ratiopharm 48 MIU/0,8 ml injektio- tai infuusioneste, liuos

filgrastiimi

sc

iv

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

0,8 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

PAKKAUSSELOSTE

Filgrastim ratiopharm 30 MIU/0,5 ml injektio- tai infuusioneste, liuos
Filgrastim ratiopharm 48 MIU/0,8 ml injektio- tai infuusioneste, liuos

Filgrastiimi

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos Sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain Sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin Sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä Filgrastim ratiopharm on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät Filgrastim ratiopharmia
3. Miten Filgrastim ratiopharmia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Filgrastim ratiopharmin säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ FILGRASTIM RATIOPHARM ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Mitä Filgrastim ratiopharm on

Filgrastim ratiopharmin vaikuttava aine on filgrastiimi. Filgrastiimi on proteiini, joka tuotetaan bioteknisin menetelmin *Escherichia coli* -nimisissä bakteereissa. Se kuuluu sytokiineiksi kutsuttujen proteiinien ryhmään ja muistuttaa hyvin paljon elimistön tuottamaa luonnollista proteiinia (granulosyytti kasvutekijää [G-CSF]). Filgrastiimi vaikuttaa siten, että luuytimessä (kudos, jossa syntyy uusia verisoluja) muodostuu enemmän verisoluja, etenkin tiettytyypisiä valkosoluja. Valkosolut ovat tärkeitä, koska ne ovat mukana suojaamassa elimistöä infektioita vastaan.

Mihin Filgrastim ratiopharmia käytetään

Lääkärisi on määrännyt sinulle Filgrastim ratiopharmia jotta elimistösi tuottaisi enemmän valkosoluja. Lääkärisi kertoo Sinulle, miksi saat Filgrastim ratiopharm -hoitoa. Filgrastim ratiopharmia käytetään useiden eri sairauksien hoitoon, jotka ovat:

- solunsalpaajahoido
- luuytimensiirto
- vakava krooninen neutropenia
- HIV-infektiopotilaiden neutropenia
- perifeerisen veren kantasolujen (PBPC) mobilisoiminen.

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT FILGRASTIM RATIOPHARMIA

Älä käytä Filgrastim ratiopharmia

- jos olet allerginen (yliherkkä) filgrastiimille tai Filgrastim ratiopharmin jollekin muulle aineelle.

Ole erityisen varovainen Filgrastim ratiopharmin suhteen

- jos Sinulla ilmenee yskää, kuumetta ja hengitysvaikeuksia. Nämä oireet voivat johtua keuhkosairaudesta (ks. kohta 4 Haittavaikutukset).
- jos Sinulla on sirppisolusairaus

- jos Sinulla ilmenee kipua vasemmalla ylävatsassa tai hartiassa. Nämä oireet voivat johtua pernan häiriötilasta (ks. kohta 4 Haittavaikutukset)

Filgrastim ratiopharm -hoidon aikana täytyy käydä säännöllisesti verikokeissa veren neutrofiilien ja muiden valkosolujen määrän selvittämiseksi. Tämän perusteella lääkäri voi seurata hoidon tehoa ja myös päätellä, tarvitseeko hoitoa jatkaa.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Kerro lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Raskaus ja imetys

Kysy lääkäriltäsi tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

Filgrastim ratiopharmia ei ole tutkittu raskaana olevilla naisilla. Jos olet raskaana tai epäilet tai suunnittelet raskautta, on tärkeää, että kerrot siitä lääkärillesi, sillä lääkäri saattaa päättää, ettei Sinun pidä käyttää tätä lääkettä.

Ei tiedetä, erittykö filgrastiimi äidinmaitoon. Lääkäri saattaa siksi päättää, ettei Sinun pidä käyttää tätä lääkettä, jos imetät.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Jos sinulla ilmenee väsymystä, älä aja autoa äläkä käytä mitään työvälineitä tai koneita.

Tärkeää tietoa Filgrastim ratiopharmin sisältämistä aineista

Tämä lääke sisältää sorbitolia (erästä sokeria). Jos Sinulla on todettu jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen käyttämistä.

3. MITEN FILGRASTIM RATIOPHARMIA KÄYTETÄÄN

Käytä Filgrastim ratiopharmia juuri sen verran kuin lääkärisi on määrännyt. Tarkista lääkäriltäsi tai apteekistasi, mikäli olet epävarma.

Tavanomainen annos on...

Tarvitsemasi Filgrastim ratiopharmin määrä riippuu sairaudesta, jonka hoitoon käytät Filgrastim ratiopharmia, sekä painostasi. Lääkärisi kertoo Sinulle, milloin Filgrastim ratiopharmin käyttö tulee lopettaa. On aivan tavallista, että Filgrastim ratiopharm -hoitoa käytetään usean hoitajakson verran.

Filgrastim ratiopharm ja solunsalpaajahoido

Tavanomainen annos on 0,5 miljoonaa kansainvälistä yksikköä (MIU) painokiloa kohti vuorokaudessa. Jos esimerkiksi painat 60 kg, vuorokausiannoksesi on 30 miljoonaa kansainvälistä yksikköä (MIU). Hoito kestää tavallisesti noin 14 vuorokautta. Joidenkin sairaustyyppien hoito saattaa kuitenkin edellyttää pitempiaikaista hoitoa, joka kestää enimmillään noin kuukauden.

Filgrastim ratiopharm ja luuytimensiirto

Tavanomainen aloitusannos on 1 miljoonaa kansainvälistä yksikköä (MIU) painokiloa kohti vuorokaudessa. Jos esimerkiksi painat 60 kg, vuorokausiannoksesi on 60 miljoonaa kansainvälistä yksikköä (MIU). Ensimmäinen Filgrastim ratiopharm -annos annetaan tavallisesti aikaisintaan 24 tuntia solunsalpaajahoidon jälkeen mutta 24 tunnin kuluessa luuytimensiirron saamisesta. Tämän jälkeen lääkäri selvittää verikokeiden avulla päivittäin hoidon tehoa ja löytääkseen sinulle sopivan annoksen. Hoito keskeytetään, kun valkosoluarvosasi saavuttavat tietyn rajan.

Filgrastim ratiopharm ja vakava krooninen neutropenia

Tavanomainen aloitusannos on 0,5 - 1,2 miljoonaa kansainvälistä yksikköä (MIU) painokiloa kohti vuorokaudessa joko kerta-annoksena tai useampaan antokertaan jaettuna. Tämän jälkeen lääkäri selvittää verikokeiden avulla hoidon tehoa ja määrittää Sinulle parhaiten sopivan annoksen. Neutropenian hoito edellyttää pitkäaikaista Filgrastim ratiopharm -hoitoa.

Filgrastim ratiopharm ja HIV-infektiopotilaiden neutropenia

Tavanomainen aloitusannos on 0,1 - 0,4 miljoonaa kansainvälistä yksikköä (MIU) painokiloa kohti vuorokaudessa. Tämän jälkeen lääkäri selvittää säännöllisin väliajoin verikokeiden avulla hoidon tehoa. Kun veren valkosoluarvot ovat palanneet normaaleiksi, lääkkeen antokertoja saatetaan vähentää alle yhteen kertaan vuorokaudessa. Lääkäri määrää edelleen säännöllisesti verikokeita ja suosittelee Sinulle parhaiten sopivaa annosta. Veren normaalin valkosoluarvon ylläpitäminen saattaa edellyttää pitkäaikaista Filgrastim ratiopharm -hoitoa.

Filgrastim ratiopharm ja perifeerisen veren kantasolujen (PBPC) mobilisaatio

Jos luovutat kantasoluja itsellesi, tavanomainen annos on 0,5 - 1 miljoonaa kansainvälistä yksikköä (MIU) painokiloa kohti vuorokaudessa. Filgrastim ratiopharm -hoito kestää enimmillään 2 viikkoa ja poikkeustapauksissa pidempään. Lääkäri seuraa veriarvojasi sen määrittämiseksi, milloin on paras aika ottaa kantasoluja talteen.

Jos luovutat kantasoluja toiselle henkilölle, tavanomainen annos on 1 miljoonaa kansainvälistä yksikköä (MIU) painokiloa kohti vuorokaudessa. Filgrastim ratiopharm -hoito kestää 4 - 5 vuorokautta.

Antotapa

Tämä lääke annetaan pistoksena joko laskimoon annettavana infuusiona (tiputus) tai aivan ihon alla olevaan kudokseen. Tästä ihon alle annettavasta pistoksesta käytetään myös nimitystä subkutaaninen injektio. Jos saat tämän lääkkeen pistoksena ihon alle, lääkäri saattaa ehdottaa, että opettelet itse pistämään lääkkeen. Lääkäri tai sairaanhoitaja opastaa Sinua lääkkeen pistämisessä. Älä yritä pistää lääkettä itse ilman tätä opastusta. Osa tarvitsemistasi tiedoista on kerrottu tämän pakkausselosteen lopussa, mutta sairautesi asianmukainen hoito edellyttää tiivistä ja jatkuvaa yhteistyötä lääkärin kanssa.

Esitetyt ruiskut ovat kertakäyttöisiä.

Jos käytät enemmän Filgrastim ratiopharmia kuin Sinun pitäisi

Jos käytät enemmän Filgrastim ratiopharmia kuin Sinun pitäisi, ota yhteys lääkäriisi tai apteekkiin mahdollisimman pian.

Jos unohdat käyttää Filgrastim ratiopharmia

Älä pistä kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi pistoksen.

Jos lopetat Filgrastim ratiopharmin käytön

Keskustele lääkärisi kanssa, ennen kun lopetat Filgrastim ratiopharmin käytön.

Jos Sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Filgrastim ratiopharmkin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Haittavaikutusten arviointi perustuu seuraaviin esiintymistiheyttä koskeviin tietoihin:

Hyvin yleinen:	yli yhdellä potilaalla kymmenestä
Yleinen:	1-10 potilaalla sadasta
Melko harvinainen:	1-10 potilaalla tuhannesta
Harvinainen:	1-10 potilaalla kymmenestä tuhannesta
Hyvin harvinainen:	vähemmän kuin yhdellä potilaalla kymmenestä tuhannesta
Tuntematon:	yleisyyttä ei ole pystytty arvioimaan saatavilla olevan tiedon perusteella

Filgrastiimin aiheuttamia allergistyyppisiä reaktioita, mm. ihottumaa, kutiavia ihon kohouma-alueita ja anafylaksia (heikkous, verenpaineen huomattava lasku, hengitysvaikeudet ja kasvojen turpoaminen),

on ilmoitettu esiintyneen. Jos epäilet, että Sinulla on tällainen reaktio, keskeytä Filgrastim ratiopharm-pistosten käyttö ja hakeudu heti lääkärin hoitoon.

Pernan suurentumista ja hyvin harvinaisissa tapauksissa pernan repeämiä on ilmoitettu esiintyneen.. Pernan repeämä on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan.

On tärkeää, että otat **heti** yhteyden **lääkäriisi**, jos Sinulla ilmenee **kipua ylävatsan vasemmalla puolella tai kipua vasemmassa hartiassa**, koska tämä saattaa johtua pernan toimintaan liittyvästä ongelmasta.

On erittäin tärkeää kertoa lääkärille, jos epäilet saaneesi infektion. Infektio voi ilmetä monella eri tavalla. Sinun tulee seurata seuraavia merkkejä: kehon lämpö 37,8 °C tai sen yli, vilunväristykset tai muut infektion merkit kuten ihottuma, kipeä kurkku, ripuli, korvasärky, hengitysvaikeus tai kivulias hengitys kuten yskä tai hengityksen vinkuminen. Nämä oireet voivat merkkejä vakavasta keuhkoihin kohdistuvasta haittavaikutuksesta, kuten keuhkokuumeesta ja aikuisilla esiintyvistä hengitysvaikeusoireyhtymästä, joka voi johtaa kuolemaan. Jos sinulla on kuumetta tai mikä tahansa yllä mainituista oireista, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai mene suoraan sairaalaan.

Jos sairastat sirppisolusairautta, muista kertoa siitä lääkärillesi, ennen kuin aloitat Filgrastim ratiopharmin käytön. Joillekin sirppisolusairautta sairastaville potilaille, jotka ovat saaneet filgrastiimia, on kehittynyt sirppisolukriisi.

Filgrastiimi saattaa aiheuttaa joillekuille hyvin yleisenä haittavaikutuksena luu- ja lihaskipua.. Kysy lääkäriltäsi, mitä lääkettä voit ottaa näiden oireiden lievittämiseksi.

Lisäksi sinulla saattaa ilmetä seuraavia haittavaikutuksia:

- punasolujen vähenemistä, joka saa ihon näyttämään kalpealta ja aiheuttaa heikkoutta tai hengenahdistusta, verihutaleiden vähenemistä, mikä lisää verenvuotojen ja mustelmien riskiä, valkosolujen määrän lisääntymistä
- luuydinsiirteen hyljintä (esiintymistiheys tuntematon)
- veri- tai maksaentsyymiarvojen nousu, veren virtsahapon runsaus, verensokerin lasku
- päänsärky
- väliaikainen verenpaineen lasku, verisuonihäiriö (joka voi aiheuttaa kipua, punaisuutta ja raajojen turvotusta)
- nenäverenvuoto, yskä, kipeä kurkku
- yskä, kuume ja hengitysvaikeudet tai veren yskiminen (esiintymistiheys tuntematon)
- sairauden tunne, oksentelu, ummetus, ripuli, ruokahalun menetys, limakalvotulehdus (kivulias ruuansulatuskanavan limakalvojen tulehdus ja haavautuminen)
- kipuja virtsatessa tai virtsaamisvaikeus (hyvin harvinainen), verivirtsaisuus, proteiinia virtsassa
- suurentunut maksa
- verisuonitulehdus, johon usein liittyy ihottuma (hyvin harvinainen), luumunväristen, kohonneiden ja kivuliaiden vaurioiden ilmestymisen raajoihin (toisinaan kasvoihin ja kaulaan), mihin liittyy kuumetta (Sweetin oireyhtymä, hyvin harvinainen), hiusten lähtö, injektioaikan kipu, ihottuma
- myelkipu, rintakipu, reumasairauksien paheneminen, luuston kalsiumkato, kihtiä muistuttava kipu ja turvotus nivelissä (esiintymistiheys tuntematon)
- väsymys, yleinen heikkous, epämääräinen kipu.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

5. FILGRASTIM RATIOPHARMIN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä ulkopakkauksessa ja esitötetyssä ruiskussa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 - 8°C).

Älä käytä Filgrastim ratiopharmia, jos huomaat sen olevan sameaa tai jos siinä näkyy hiukkasia.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä kysy apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Filgrastim ratiopharm sisältää

- Vaikuttava aine on filgrastiimi. Yksi ml injektio- tai infuusionestettä, liuos sisältää 60 miljoonaa kansainvälistä yksikköä [MIU] (600 mikrog) filgrastiimia
Filgrastim ratiopharm 30 MIU/0,5 ml: Yksi esitötetty ruisku sisältää 30 miljoonaa kansainvälistä yksikköä [MIU] (300 mikrogrammaa) filgrastiimia 0,5 ml:ssa liuosta
Filgrastim ratiopharm 48 MIU/0,8 ml: Yksi esitötetty ruisku sisältää 48 miljoonaa kansainvälistä yksikköä [MIU] (480 mikrogrammaa) filgrastiimia 0,8 ml:ssa liuosta
- Muut aineet ovat natriumhydroksidi, jäätikkahappo, sorbitoli, polysorbaatti 80, injektioneiteisiin käytettävä vesi.
Tarkempaa tietoa sorbitolista (eräs sokeri), ks. kohta 2, otsikko ”Tärkeää tietoa Filgrastim ratiopharmin sisältämistä aineista”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Filgrastim ratiopharm on injektio- tai infuusioneste, liuos, esitötetyssä ruiskussa. Filgrastim ratiopharm on kirkas ja väritön liuos. Yksi esitötetty ruisku sisältää 0,5 ml tai 0,8 ml liuosta.

Filgrastim ratiopharmia on saatavilla 1, 5 tai 10 esitötetyn ruiskun pakkauksissa tai 10 esitötetyn ruiskun kerrannaispakkauksissa (2 pakkausta, jossa kummassakin 5 esitötettyä ruiskua). Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Merckle Biotec GmbH
Dornierstraße 10
D-89079 Ulm
Saksa

Lisätietoja tästä lääkkeestä antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Malta

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

Danmark

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

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 731 402 02

Eesti

ratiopharm Eesti büroo
Tel: +372 6838 006

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

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi {pvm}

TIETOA LÄÄKKEEN PISTÄMISESTÄ

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

Nederland

ratiopharm Nederland bv
Tel: +31 75 653 00 00

Norge

ratiopharm AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

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

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

Tässä osiossa on tietoa siitä, kuinka Filgrastim ratiopharm -pistos annetaan itse. On tärkeää, ettet yritä pistää lääkettä itse, jos et ole saanut siihen nimenomaista opastusta lääkäriltäsi tai hoitajalta. On myös tärkeää, että panet käytetyt ruiskut niille erikseen tarkoitettuun pistonkestävään säiliöön. Jollet ole varma, kuinka Sinun pitäisi toimia, kun pistät lääkkeen itse, tai jos Sinulla on kysyttävää, käänny lääkärisi tai sairaanhoitajan puoleen.

Kuinka pistän Filgrastim ratiopharmin itse?

Sinun on pistettävä lääke aivan ihon alla olevaan kudokseen. Tästä ihon alle annettavasta pistoksesta käytetään myös nimitystä subkutaaninen injektio. Lääke on pistettävä aina suunnilleen samaan aikaan päivästä.

Tarvittavat välineet

Kun annat itsellesi pistoksen ihon alle, tarvitset:

- Filgrastim ratiopharmia sisältävän esitäytetyn ruiskun
- alkoholilla kostutettuja puhdistuspyyhkeitä tai vastaavia
- pistonkestävän säiliön (sairaalasta tai apteekista saatu muovisäiliö), jotta voit hävittää käytetyt ruiskut turvallisesti.

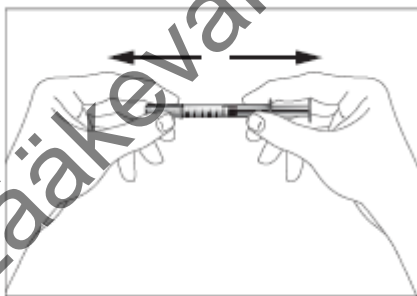
Mitä minun tulee tehdä, ennen kuin annan itselleni Filgrastim ratiopharm -pistoksen ihon alle?

1. Pyri pistämään lääke aina suunnilleen samaan aikaan päivästä.
2. Ota esitäytetty Filgrastim ratiopharm -ruisku jääkaapista.
3. Tarkasta viimeinen käyttöpäivämäärä esitäytetyn ruiskun etiketistä (Käyt. viim.). Älä käytä lääkettä, jos merkityn kuukauden viimeinen päivä on jo mennyt.
4. Tarkasta Filgrastim ratiopharmin ulkonäkö. Sen on oltava kirkasta ja väritöntä nestettä. Älä käytä lääkettä, jos siinä näkyy hiukkasia.
5. Jotta pistos tuntuisi miellyttävämmältä, anna esitäytetyn ruiskun lämmetä 30 minuutin ajan huoneenlämpöiseksi tai pidä esitäytettyä ruiskua kevyesti kädessäsi muutaman minuutin ajan. Älä lämmitä Filgrastim ratiopharmia millään muulla tavoin (älä esimerkiksi lämmitä sitä mikrouunissa tai kuumassa vedessä).
6. **Älä** poista suojusta ruiskusta, ennen kuin olet valmis antamaan pistoksen.
7. **Pese kätesi huolellisesti.**
8. Etsi mukava, valoisa paikka ja aseta kaikki tarpeellinen käden ulottuville (esitäytetty Filgrastim ratiopharm -ruisku, puhdistuspyyhkeet ja pistonkestävä säiliö).

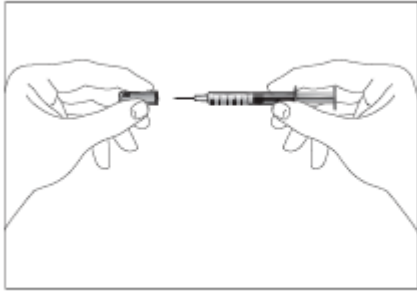
Kuinka valmistan Filgrastim ratiopharm -pistokseni?

Ennen kuin pistät Filgrastim ratiopharmin, Sinun on toimittava seuraavasti:

1. Pidä kiinni ruiskun säiliöosasta ja poista neulansuojus varovasti vääntämättä. Vedä suoraan, kuten kuvissa 1 ja 2. Älä koske neulaan äläkä paina mäntää.



1



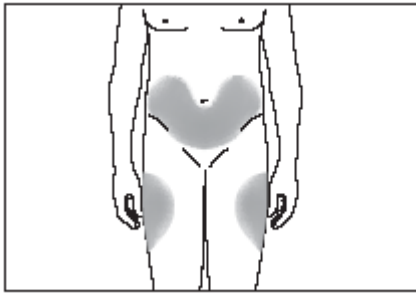
2

2. Saatat huomata pienen ilmakuplan esitäytetyssä ruiskussa. Jos ruiskussa on ilmakuplia, napauta ruiskua varovasti sormin, kunnes ilmakuplat nousevat ruiskun yläosaan. Pidä ruiskua niin, että neula osoittaa ylöspäin, ja poista ilma ruiskusta painamalla mäntää ylös.
3. Ruiskun säiliöosassa on asteikko. Paina mäntää siihen ruiskuun merkittyyn numeroon (ml) saakka, joka vastaa lääkärin määräämää Filgrastim ratiopharm -annosta.
4. Tarkista uudelleen varmistaaksesi, että ruiskussa on oikea Filgrastim ratiopharm -annos.
5. Voit nyt käyttää esitäytettyä ruiskua.

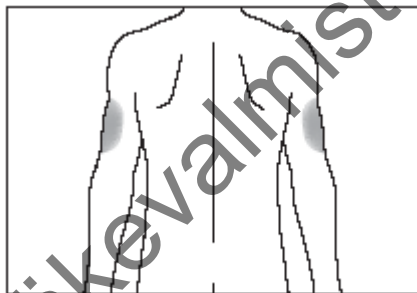
Mihin pistän lääkkeen?

Kun pistät lääkkeen itse, sopivimmat pistoskohdat ovat:

- reisien yläosat
- vatsa, lukuun ottamatta navan ympärillä olevaa aluetta (ks. kuva 3).



3



4

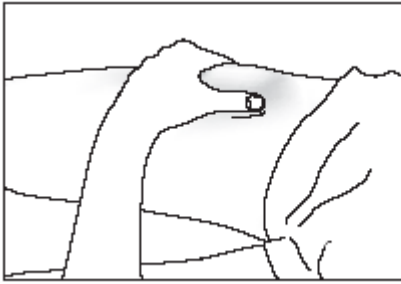
Jos joku muu antaa pistoksen Sinulle, hän voi pistää sen myös käsivarren takaosaan (ks. kuva 4).

Pistoskohtaa kannattaa vaihtaa päivittäin, jottei yksi kohta kipeytyisi.

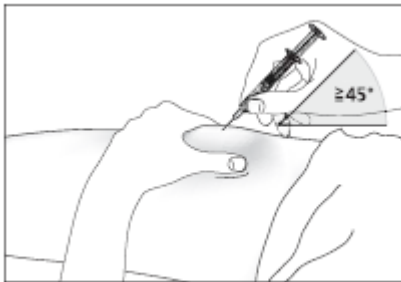
Kuinka pistän lääkkeen?

1. Desinfioi iho puhdistuspyyhkeellä ja ota ihopoimu peukalon ja etusormen väliin puristamatta sitä (ks. kuva 5).
2. Työnnä neula kokonaan ihon sisään hoitajan tai lääkärin näyttämällä tavalla (ks. kuva 6).
3. Vedä mäntää kevyesti ulos ja tarkista näin, ettei neula ole osunut verisuoneen. Jos ruiskussa näkyy verta, vedä neula ulos ja pistä se uudelleen toiseen kohtaan.
4. Pistä neste hitaasti ja tasaisesti, ja pidä ihopoimu koko ajan sormien välissä.
5. Pistä vain sensuuruinen annos, jonka lääkäri on määrännyt.

6. Kun olet pistänyt nesteen, vedä neula ulos ja irrota ote ihopoimusta.
7. Käytä yhtä ruiskua vain yhden pistoksen antamiseen. Älä käytä ruiskuun mahdollisesti jäänyttä Filgrastim ratiopharmia.



5



6

Muista

Jos Sinulla on ongelmia, kysy apua ja neuvoja lääkäriltä tai hoitajalta.

Käytettyjen ruiskujen hävittäminen

- Älä pane suojusta takaisin käytetyn neulan päälle.
- Pane käytetyt ruiskut pistonkestävään säiliöön ja pidä säiliö poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.
- Hävitä täysi pistonkestävä säiliö lääkärin, hoitajan tai apteekin ohjeiden mukaan.
- Älä koskaan pane käyttämiäsi ruiskuja tavalliseen talousjätteen roska-astiaan.

SEURAAVAT TIEDOT ON TARKOITETTU VAIN HOITOALAN AMMATILAISILLE:

Filgrastim ratiopharm ei sisällä säilytysaineita. Mahdollisen mikrobikontaminaation estämiseksi Filgrastim ratiopharm -ruiskut on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Lyhytaikainen altistus alle 0 °C:n lämpötilalle ei vaikuta haitallisesti Filgrastim ratiopharm in stabiiliuteen.

Filgrastim ratiopharmia ei tule laimentaa natriumkloridiliuokseen. Tätä lääkevalmistetta ei tule sekoittaa muiden kuin alla mainittujen valmisteiden kanssa. Laimennettu filgrastiimi voi imeytyä lasi- tai muovimateriaaleihin paitsi siinä tapauksessa, että se laimennetaan kuten alla on mainittu.

Filgrastim ratiopharm voidaan tarvittaessa laimentaa glukoosi-infuusioliuoksella 50 mg/ml (5 %). Käyttövalmiin, lopullisen laimennoksen pitoisuuden tulee aina olla vähintään 0,2 MIU (2 mikrog)/ml. Liuos on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Vain kirkasta liuosta, jossa ei näy hiukkasia, saa käyttää.

Jos filgrastiimia halutaan antaa laimeampana liuoksena kuin 1,5 MIU (15 mikrog)/ml, liuokseen on lisättävä ihmisen seerumialbumiinia siten, että lopulliseksi pitoisuudeksi tulee 2 mg/ml.

Esimerkiksi: Jos lopullinen injisoitava tilavuus on 20 ml ja filgrastiimin kokonaisannos alle 30 MIU (300 mikrog), tulee 20-prosenttista ihmisen albumiini-infuusionestettä lisätä 0,2 ml. Kun Filgrastim ratiopharm laimennetaan glukoosi-infuusioliuksella 50 mg/ml (5 %), se on yhteensopiva lasin ja erilaisten muovien, kuten PVC:n, polyolefiinin (polypropeenin ja polyeteenin kopolymeeri) ja polypropeenin, kanssa.

Laimentamisen jälkeen: Laimennetun infuusioliuksen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tunnin ajan 2–8 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää heti. Jos liuosta ei käytetä heti, käyttöönvalmistuksen jälkeiset säilytysajat ja -olot ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne yleensä saisi olla enempää kuin 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei laimennusta ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä oloissa.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa