

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nivestim 12 MU/0,2 ml injektio/infuusioneste, liuos  
Nivestim 30 MU/0,5 ml injektio/infuusioneste, liuos  
Nivestim 48 MU/0,5 ml injektio/infuusioneste, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Nivestim 12 MU/0,2 ml injektio/infuusioneste, liuos

Yksi millilitra liuosta sisältää 60 miljoonaa yksikköä [MU] (vastaa 600 mikrogrammaa [mikrog]) filgrastiimia\*.

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 12 miljoonaa yksikköä [MU] (vastaa 120 mikrogrammaa [mikrog]) filgrastiimia 0,2 ml:ssa (0,6 mg/ml).

Nivestim 30 MU/0,5 ml injektio/infuusioneste, liuos

Yksi millilitra liuosta sisältää 60 miljoonaa yksikköä [MU] (vastaa 600 mikrogrammaa [mikrog]) filgrastiimia\*.

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 30 miljoonaa yksikköä [MU] (vastaa 300 mikrogrammaa [mikrog]) filgrastiimia 0,5 ml:ssa (0,6 mg/ml).

Nivestim 48 MU/0,5 ml injektio/infuusioneste, liuos

Yksi millilitra liuosta sisältää 96 miljoonaa yksikköä [MU] (vastaa 960 mikrogrammaa [mikrog]) filgrastiimia\*.

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 48 miljoonaa yksikköä [MU] (vastaa 480 mikrogrammaa [mikrog]) filgrastiimia 0,5 ml:ssa (0,96 mg/ml).

\* rekombinantti metionyloitu ihmisen granulosityttikasvutekijä [G-CSF] tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikan avulla *Escherichia coli* -bakteereissa (BL21).

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan: Yksi millilitra liuosta sisältää 50 mg sorbitolia. Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektio/infuusioneste, liuos. (Injektio/infuusioneste)  
Kirkas, väritön liuos.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Filgrastiimi on tarkoitettu neutropenian keston lyhentämiseen ja kuumeisen neutropenian ilmaantuvuuden vähentämiseen potilaille, jotka saavat vakiintunutta solunsalpaajahoitoa pahanlaatuisen kasvaimen hoitoon (lukuun ottamatta kroonista myelooista leukemiaa ja myelodysplastisia oireyhtymiä) ja neutropenian keston lyhentämiseen potilaille, joille myeloablatiivisen hoidon jälkeen tehdään luuytimensiirto ja joilla pitkittyneen vaikean neutropenian vaara katsotaan suurentuneeksi.

Filgrastiimin turvallisuus ja tehokkuus solunsalpaajahoitoa saavilla aikuisilla ja lapsilla on samankaltainen.

Filgrastiimi on tarkoitettu perifeerisen veren kantasolujen (PBPC) mobilisoimiseen.

Filgrastiimia voidaan käyttää pitkäaikaisesti vaikeaa synnynnäistä, syklistä tai idiopaattista neutropeniaa sairastaville aikuis- ja lapsipotilaille, joilla absoluuttinen neutrofiilien määrä (ANC) on  $\leq 0,5 \times 10^9/l$  ja joilla on esiintynyt vaikeita tai toistuvia infektioita, silloin kun pyritään nostamaan neutrofiilien määrää ja vähentämään infektioihin liittyvien tapahtumien ilmaantuvuutta ja lyhentämään niiden kestoja.

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

## **4.2 Annostus ja antotapa**

Filgrastiimihoidon tulee antaa ainoastaan yhteistyössä onkologisen keskuksen kanssa, jolla on kokemusta G-CSF -hoidosta ja hematologiasta ja jolla on tarvittavat diagnostiset valmiudet. Mobilisaatio- ja afereesitoimenpiteet tulee suorittaa yhteistyössä sellaisten onkologiaan ja hematologiaan perehtyneiden yksiköiden kanssa, joilla on riittävä alan kokemus ja joissa hematopoeettisten esisolujen seuranta voidaan suorittaa asianmukaisesti.

### Vakiintunut solunsalpaajahoito

#### *Annostus*

Filgrastiimin suositusannos on 0,5 MU/kg/vrk (5 mikrog/kg/vrk). Ensimmäinen filgrastiimiannos tulee antaa aikaisintaan 24 tunnin kuluttua solunsalpaajahoidon antamisesta. Satunnaistetuissa kliinisissä tutkimuksissa on käytetty ihon alle (s.c.) annettavaa annosta 230 mikrog/m<sup>2</sup>/vrk (4,0–8,4 mikrog/kg/vrk).

Päivittäisen filgrastiimin annon tulee jatkua, kunnes odotettu neutrofiilien pohjalukema ohitetaan ja neutrofiilien määrä on palautunut normaalitasolle. Kiinteiden kasvainten, lymfoomien ja lymfaattisen leukemian hoitoon annetun vakiintuneen solunsalpaajahoidon jälkeen neutrofiilimäärän normalisoituminen kestää jopa 14 vuorokautta. Akuutin myeloosin leukemian induktio- ja jatkohoidon jälkeen hoito saattaa kestää huomattavasti pidempään (jopa 38 vuorokautta) riippuen käytetystä solunsalpaajahoidosta, sen annoksesta ja annosteluajataulusta.

Solunsalpaajahoitoa saavilla potilailla on tyypillisesti havaittavissa ohimenevää neutrofiilimäärän nousua 1–2 vuorokauden kuluttua filgrastiimihoidon aloittamisesta. Pitkäaikaisen terapeutin vasteen saavuttamiseksi filgrastiimihoidon ei kuitenkaan pidä keskeyttää, ennen kuin odotettu pohjalukema on ohitettu ja neutrofiilien määrä on palautunut normaalille tasolle. Ennenaikaista filgrastiimihoidon keskeyttämistä, ennen odotettua neutrofiilien pohjalukemaa, ei suositella.

#### *Antotapa*

Filgrastiimia voidaan antaa päivittäin pistoksena ihon alle tai päivittäin 30 minuutin pituisena laskimonsisäisenä infuusiona laimennettuna 5-prosenttisellä glukoosiliuoksella (ks. kohta 6.6). Useimmissa tapauksissa on suositeltavaa antaa lääke ihon alle (s.c.). Eräissä kerta-annostutkimuksissa on saatu jonkin verran näyttöä siitä, että lääkkeen antaminen laskimoon saattaa lyhentää vaikutuksen kestoja. Tämän löydöksen kliininen merkitys toistuvien annosten yhteydessä on epäselvä. Antoreitti tulee valita yksilöllisesti kliinisen tilanteen perusteella.

### Myeloablatiivisen hoidon jälkeen luuytimensiirron saaneet potilaat

#### *Annostus*

Filgrastiimin suositeltu aloitusannos on 1,0 MU/kg/vrk (10 mikrog/kg/vrk).

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

Kun neutrofiilien pohjalukema on ohitettu, filgrastiimin päivittäinen annos on sovittettava neutrofiilivasteen mukaan seuraavasti:

<b>Absoluuttinen neutrofiilien määrä</b>	<b>Filgrastiimiannoksen sovittaminen</b>
ANC > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l kolmena peräkkäisenä päivänä	Pienennä annos 0,5 MU (5 mikrog)/kg/vrk
Jos ANC pysyy > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l kolmena seuraavana päivänä	Lopeta filgrastiimin anto
Jos ANC laskee < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l hoidon aikana, filgrastiimiannos tulee jälleen asteittain nostaa yllämainittujen ohjeiden mukaan.	

ANC = absoluuttinen neutrofiilien määrä

#### *Antotapa*

Filgrastiimia voidaan antaa 30 minuutin pituisena laskimonsisäisenä infuusiona tai 24 tunnin pituisena laskimonsisäisenä infuusiona tai jatkuvana 24 tunnin pituisena ihonalaisena infuusiona. Filgrastiimiliuos tulee laimentaa 20 ml:lla 5-prosenttista glukoosiliuosta (ks. kohta 6.6).

Perifeerisen veren kantasolujen (PBPC) mobilisoiminen potilailla, jotka saavat myelosuppressiivisen tai myeloablatiivisen hoidon sekä sen jälkeisen autologisen PBPC-siirron

#### *Annostus*

Filgrastiimin suositusannos PBPC-mobilisaatioon yksin käytettynä on 1,0 MU/kg/vrk (10 mikrog/kg/vrk) 5–7 peräkkäisenä päivänä. Leukafereesin ajankohta: yleensä riittää 1 tai 2 leukafereesiä päivinä 5 ja 6. Muissa tapauksissa saatetaan tarvita useampia leukaferesejä. Filgrastiimin antoa tulee jatkaa viimeiseen leukafereesiin asti.

Filgrastiimin suositusannos PBPC-mobilisaatioon myelosuppressiivisen kemoterapian jälkeen on 0,5 MU/kg/vrk (5 mikrog/kg/vrk) ensimmäisestä päivästä lähtien kemoterapian päättymisen jälkeen, kunnes odotettu neutrofiilien pohjalukema on ohitettu ja neutrofiilien määrä on palautunut normaalitasolle. Leukafereesi tulisi suorittaa ajankohtana, jolloin neutrofiilien absoluuttinen määrä nousee tasolta < 0,5 x 10<sup>9</sup>/l tasolle > 5,0 x 10<sup>9</sup>/l. Potilaille, joille aiemmin ei ole annettu mittavaa kemoterapiaa, riittää yleensä yksi leukafereesi. Muissa tilanteissa suositellaan useampia leukaferesejä.

#### *Antotapa*

Filgrastiimi PBPC-mobilisaatioon yksinään käytettynä:

Filgrastiimi voidaan antaa jatkuvana 24 tunnin pituisena ihonalaisena infuusiona tai ihonalaisena injektiona. Infusioita varten filgrastiimi tulee laimentaa 20 ml:lla 5-prosenttista glukoosiliuosta (ks. kohta 6.6).

Filgrastiimi PBPC-mobilisaatioon myelosuppressiivisen kemoterapian jälkeen:

Filgrastiimi tulee antaa ihonalaisena injektiona.

PBPC-solujen mobilisoiminen terveillä luovuttajilla ennen allogeenista PBPC-siirtoa

#### *Annostus*

Terveiden luovuttajien PBPC-mobilisaatiossa filgrastiimia tulee antaa 1,0 MU (10 mikrog)/kg/vrk 4–5 peräkkäisenä päivänä. Leukafereesi tulee aloittaa 5. päivänä ja sitä tulee tarvittaessa jatkaa 6. päivään saakka, jotta saadaan kerättyä 4 x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup>-solua vastaanottajan painokiloa kohti.

### *Antotapa*

Filgrastiimi tulee antaa ihonalaisena injektiona.

### Vaikea krooninen neutropenia (SCN)

#### *Annostus*

Synnynnäinen neutropenia: suositeltu aloitusannos on 1,2 MU/kg/vrk (12 mikrog/kg/vrk) kerta-annoksena tai jaettuna useampaan annokseen.

Idiopaattinen tai syklinen neutropenia: suositeltu aloitusannos on 0,5 MU/kg/vrk (5 mikrog/kg/vrk) kerta-annoksena tai jaettuna useampaan annokseen.

Annoksen sovittaminen: filgrastiimi tulee antaa päivittäin ihonalaisena injektiona, 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 vaikeita infektioita sairastavilla potilailla. Kliinisissä tutkimuksissa 97 %:lla hoitoon reagoineista potilaista täydellinen vaste saavutettiin annoksella  $\leq 24$  mikrog/kg/vrk. Filgrastiimin turvallisuutta pitkäaikaisessa käytössä SCN:ää sairastavilla potilailla ei ole osoitettu 24 mikrog/kg/vrk ylittävillä annoksilla.

### *Antotapa*

Synnynnäinen, idiopaattinen tai syklinen neutropenia: filgrastiimi tulee antaa ihonalaisena injektiona.

### HIV-infektio

#### *Annostus*

Neutropenian korjaaminen:

Filgrastiimin suositusaloitusannos on 0,1 MU/kg/vrk (1 mikrog/kg/vrk) pistoksena ja annosta voidaan nostaa asteittain enintään annokseen 0,4 MU (4 mikrog)/kg/vrk saakka, kunnes normaali neutrofiilien määrä on saavutettu ja sitä voidaan ylläpitää ( $ANC > 2,0 \times 10^9/l$ ). Kliinisissä tutkimuksissa  $> 90 \%$  potilaista reagoi hoitoon näillä annoksilla ja neutropenian korjautumiseen kulunut mediaaniaika saavutetaan 2 vuorokaudessa.

Pienellä osalla potilaista ( $< 10 \%$ ) neutropenian korjaamiseksi tarvittiin jopa 1,0 MU/kg/vrk (10 mikrog/kg/vrk).

Normaalin neutrofiilien määrän ylläpito:

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

### *Antotapa*

Neutropenian korjaaminen tai normaalin neutrofiilien määrän ylläpito: filgrastiimi tulee antaa ihonalaisena injektiona.

### *Iäkkäät*

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

### *SCN:n ja syövän hoito lapsilla*

Vaikeaa 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 SCN:ää.

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

Lapsipotilaiden annossuositukset ovat samat kuin myelosuppressiivista solunsalpaajahoitoa saavien aikuisten.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### Kaikkiin käyttöaiheisiin liittyvät varoitukset ja varotoimet

#### *Yliherkkyys*

Filgrastiimihoitoa saavilla potilailla on raportoitu yliherkkyysoireita, myös anafylaktisia reaktioita, ensimmäisen tai myöhempien hoitajaksojen yhteydessä. Filgrastiimihoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalla havaitaan kliinisesti merkittävää yliherkkyyttä. Filgrastiimia ei saa antaa potilaille, joilla on aikaisemmin esiintynyt filgrastiimi- tai pegfilgrastiimiyliherkkyyttä.

#### *Keuhkoihin kohdistuneet haittavaikutukset*

G-CSF-kasvutekijän antamisen jälkeen on ilmoitettu esiintyneen keuhkoihin kohdistuneita haittavaikutuksia, erityisesti interstitiaalista keuhkosairautta. Näiden vaikutusten riski saattaa olla suurempi potilailla, joilla on esiintynyt hiljattain keuhkoinfiltraatteja tai keuhkokuumetta. Keuhko-oireiden, kuten yskän, kuumeen ja hengenahdistuksen, ilmaantuminen yhdessä radiologisten keuhkoinfiltraattilöydösten ja heikentyneen keuhkojen toiminnan kanssa saattaa olla akuutin hengitysvaikeusoireyhtymän (ARDS) ensilöydös. Tällaisissa tapauksissa filgrastiimin käyttö tulee lopettaa ja potilasta tulee hoitaa asianmukaisesti.

### *Glomerulonefriitti*

Glomerulonefriittiä on raportoitu filgrastiimia ja pegfilgrastiimia saaneilla potilailla. Yleensä glomerulonefriittitapahtumat korjaantuivat filgrastiimin ja pegfilgrastiimin annoksen pienentämisen tai hoidon keskeyttämisen jälkeen. Virtsa-analyyseillä tehtävää seuranta suositellaan.

### *Kapillaarivuoto-oireyhtymä*

Kapillaarivuoto-oireyhtymää, joka voi olla hengenvaarallinen, jos hoito viivästyy, on raportoitu granulosityttikasvutekijöiden (G-CSF) antamisen jälkeen. Sen tyypillisiä oireita ovat hypotensio, hypoalbuminemia, turvotus ja hemokonsentraatio.

Jos potilaalle kehittyy kapillaarivuoto-oireyhtymän oireita, hänen tilaansa on seurattava tarkoin ja annettava oireenmukaista hoitoa, tarvittaessa myös tehohoitoa (ks. kohta 4.8).

### *Splenomegalia ja pernan repeämä*

Terveillä luovuttajilla ja potilailla on ilmoitettu filgrastiimin antamisen jälkeen splenomegaliaa, joka on kuitenkin yleensä ollut oireetonta, ja pernan repeämiä. Pernal repeämä johti joissakin tapauksissa 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. Filgrastiimiannoksen pienentämisen on havaittu hidastavan pernan suurenemista tai pysäyttävän sen kokonaan vaikeaa kroonista neutropeniaa sairastavilla potilailla, mutta 3 %:lla potilaista perna jouduttiin poistamaan.

### *Pahanlaatuinen solukasvu*

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

### *Myelodysplastinen oireyhtymä tai krooninen myeloinen leukemia*

Filgrastiimin tehoa ja turvallisuutta ei ole vahvistettu myelodysplastista oireyhtymää tai kroonista myelogeenista leukemiaa sairastavilla potilailla.

Nämä sairaudet eivät ole filgrastiimin käyttöaiheita. Erityisen tärkeää on erottaa kroonisen myelooisen leukemian blastitransformaatio akuutista myelooisesta leukemiasta.

### *Akuutti myeloinen leukemia*

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 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)).

### *Trombosytopenia*

Trombosytopeniaa on raportoitu filgrastiimia saaneilla potilailla. Trombosyyttien määrää tulee seurata huolellisesti, varsinkin ensimmäisten filgrastiimihoitoviikkojen aikana. Filgrastiimihoidon väliaikaista keskeyttämistä tai annoksen pienentämistä on syytä harkita vaikeaa kroonista neutropeniaa sairastaville potilaille, joilla ilmenee trombosytopeniaa (trombosyyttien määrä  $< 100 \times 10^9/l$ ).

### *Leukosytoosi*

Yli 0,3 MU/kg/vrk (3 mikrog/kg/vrk) filgrastiimia saaneista syöpäpotilaista alle 5 %:lla on havaittu veren valkosolujen määrän nousua  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Tämänasteisesta leukosytoosista suoranaisesti

johtuvia haittavaikutuksia ei ole raportoitu. Vaikeaan leukosytoosiin liittyvien potentiaalisten vaarojen 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-mobilisaatioissa filgrastiimin käyttö tulee lopettaa tai annosta pienentää, jos valkosolujen määrä nousee  $> 70 \times 10^9/l$ .

### *Immunogeenisuus*

Immunogeenisuuden mahdollisuus on olemassa, kuten kaikkia proteiinilääkkeitä käytettäessä. Filgrastiimin vasta-aineiden muodostuminen on yleensä vähäistä. Sitoutuvia vasta-aineita esiintyy, kuten on odotettavissa kaikkia biologisia lääkkeitä käytettäessä, mutta toistaiseksi niillä ei ole havaittu olevan neutraloivaa vaikutusta.

### *Aortiitti*

Aortiittia on raportoitu granulosityttikasvutekijöiden (G-CSF) antamisen jälkeen terveillä henkilöillä ja syöpäpotilailla. Oireita ovat olleet muun muassa kuume, vatsakipu, huonovointisuus, selkäkipu ja tulehdusmarkkereiden kohoaminen (esim. C-reaktiivisen proteiinin ja valkoisten verisolujen arvot). Aortiitti diagnosoitiin useimmissa tapauksissa CT-kuvauksella, ja se parani yleensä, kun G-CSF:n antaminen lopetettiin (ks. kohta 4.8).

### Samanaikaisiin sairauksiin liittyvät erityiset varoitukset ja varotoimet

#### *Erityiset varoitukset sirppisolupoikkeavuuden ja sirppisolusairauden yhteydessä*

Sirppisolupoikkeavuutta tai sirppisolusairautta sairastavilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen filgrastiimin käytön aikana sirppisolukriisejä, jotka ovat joissakin tapauksissa johtaneet kuolemaan. Hoitavan lääkärin tulee noudattaa varovaisuutta määrätessään filgrastiimia potilaalle, jolla on sirppisolupoikkeavuus tai sirppisolusairaus.

### *Osteoporoosi*

Luuntiheyden seuranta voi olla aiheellista osteoporoosia sairastavilla potilailla, jotka saavat filgrastiimihoitoa keskeytyksettä yli 6 kuukauden ajan.

### Varotoimet syöpäpotilailla

Filgrastiimia ei pidä käyttää solunsalpaajahoidon annostuksen suurentamiseen yli vakiintuneiden annossuosittelusten.

#### *Suurennettuihin solunsalpaaja-annoksiin liittyvät vaarat*

Erityistä varovaisuutta tulee 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 valmisteyhteenveto).

#### *Solunsalpaajahoidon vaikutus punasoluihin ja trombosyytteihin*

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



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

#### *Muut varoitukset*

Filgrastiimin vaikutuksia ei ole tutkittu potilailla, joiden myelooisten kantasolujen määrä on huomattavasti pienentynyt. Filgrastiimin 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).

Verenkiertohäiriöitä, kuten veno-okklusivista sairautta ja nestetilavuuden häiriöitä, on ilmoitettu esiintyneen satunnaisesti potilailla, jotka ovat saaneet suuriannoksista solunsalpaajahoidoa ja sen jälkeen siirron.

Käänteishyljintäreaktioita (GvHD) ja kuolemantapauksia on raportoitu, kun granulosityttien kasvutekijää (G-CSF) on annettu allogeenisen luuytimensiirron jälkeen (ks. kohta 4.8 ja 5.1).

Kasvutekijähoidon aiheuttamaan luuytimen hematopoeettisen aktiivisuuden lisääntymiseen on liittynyt ohimeneviä poikkeavia luustokuvia. Tämä on otettava huomioon luuston kuvantamistuloksia tulkittaessa.

#### Varoitimet potilaille, joille suoritetaan PBPC-mobilisoiminen

##### *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 ( $\geq 2,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-solua/kg) keräämiseksi tai 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 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 trombosyyttien lisääntymisnopeuden välillä on monimutkainen mutta jatkuva riippuvuussuhde.

Suosittelun kerättyjen CD34+-solujen vähimmäismäärä  $\geq 2,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-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.

#### Varotoimet terveiden luovuttajien PBPC-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 trombosytopeniaa (trombosyyttien määrä  $< 100 \times 10^9/l$ ). Kahdessa näistä tapauksista trombosyyttien määrän ilmoitettiin olleen  $< 50 \times 10^9/l$ , minkä katsottiin johtuneen leukafereesista.

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

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

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 poikkeamia. Näiden muutosten merkitystä ei tunneta.

Pahanlaatuisen myeloidikloonin promootion riskiä ei voida poissulkea. Afereesin suorittavaa tahoa suositellaan pitämään systemaattisesti kirjaa kantasolujen luovuttajista vähintään 10 vuoden ajan turvallisuuden pitkäaikaisseurannan varmistamiseksi.

#### *Varotoimet filgrastiimilla mobilisoidujen PBPC-solujen vastaanottajilla*

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

#### Varotoimet SCN-potilaille

Filgrastiimia ei pidä antaa potilaille, joilla on vaikea synnynnäinen neutropenia ja jotka sairastuvat leukemiaan tai joilla ilmenee merkkejä leukemian kehittymisestä.

### *Veriarvot*

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

### *Transformaatio leukemiaksi tai myelodysplastiseksi oireyhtymäksi*

SCN täytyy diagnosoida huolellisesti, jotta se voidaan erottaa muista hematopieettisista häiriöistä, kuten aplastisesta anemiasta, myelodysplasiasta ja myelooisesta leukemiasta. Ennen hoidon aloittamista potilaalta tulee tutkia täydellinen verenkuva mukaan lukien valkosolujen erittelylaskenta ja trombosyyttiarvo, ja lisäksi on tutkittava luuytimen morfologia ja karyotyyppi.

Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, jotka sairastivat vaikeaa 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. Tällä hetkellä on epäselvää, altistaako pitkäaikainen hoito SCN-potilaat sytogeneettisille poikkeamille, myelodysplastiselle oireyhtymälle tai leukeemiselle transformaatiolle. Potilaille suositellaan morfologisia ja sytogeneettisiä luuydintutkimuksia säännöllisin väliajoin (noin 12 kuukauden välein).

### *Muut varoitukset*

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

Hematuria oli yleistä ja proteinuriaa esiintyi pienellä määrällä potilaita. Virtsa-analyyseja tulee tehdä säännöllisesti näiden tapahtumien havaitsemiseksi.

Turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole vahvistettu vastasyntyneillä lapsilla eikä autoimmuunineutropeniapotilailla.

### Varotoimet HIV-infektiopotilailla

#### *Veriarvot*

Absoluuttista neutrofiilien määrää (ANC) on seurattava tarkoin, erityisesti filgrastiimihoidon ensimmäisten viikkojen aikana. Jotkut potilaat voivat reagoida hyvin nopeasti ja neutrofiilien määrä voi nousta huomattavasti filgrastiimin aloitusannoksen jälkeen. On suositeltavaa, että absoluuttinen neutrofiilien määrä määritetään päivittäin ensimmäisten 2–3 päivän aikana filgrastiimihoidon aloittamisesta. Sen jälkeen suositellaan määrittystä vähintään kahdesti viikossa kahden ensimmäisen viikon aikana ja sen jälkeen kerran viikossa tai joka toinen viikko ylläpito-hoidon aikana. Käytettäessä filgrastiimiannosta 30 MU/vrk (300 mikrog/vrk) harvemmin kuin joka päivä saattaa potilaiden absoluuttisessa neutrofiilien määrässä olla suurta vaihtelua määritysajankohdasta riippuen. Jotta voitaisiin määrittää potilaan absoluuttisen neutrofiilien määrän pohjalukema, verinäytteen ottoa suositellaan välittömästi ennen suunniteltua filgrastiimin antoa.

#### *Myelosuppressiivisten lääkkeiden suurennettuihin annoksiin liittyvät vaarat*

Filgrastiimihoito ei yksinään estä myelosuppressiivisten lääkkeiden aiheuttamaa trombosytopeniaa eikä anemiaa. Mahdollisuus tällaisten lääkkeiden suurempien annosten antamiseen tai useampien lääkkeiden käyttöön filgrastiimihoidon kanssa saattaa johtaa trombosytopenian ja anemian suurentuneeseen riskiin. Veriarvojen säännöllistä seurantaa 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. Filgrastiimihoidon vaikutusta luuytimeen infiltroituneen infektion tai syöpäsairauden aiheuttamaan neutropeniaan ei tunneta tarkoin.

### Kaikki potilaat

Nivestim-ruiskun männän tulpan ja neulansuojuksen valmistuksessa ei ole käytetty luonnonkumia eli lateksia.

Nivestim-liuos sisältää sorbitolia (E420). Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei pidä ottaa tätä lääkettä.

Nivestim sisältää natriumia < 1 mmol (23 mg) per 0,6 mg/ml tai 0,96 mg/ml annos eli on käytännössä natriumiton.

Granulosyyttikasvutekijöiden (G-CSF) jäljitettävyyden parantamiseksi annetun valmisteen kauppanimi tulee merkitä selvästi potilaan sairauskertomukseen.

### **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 sytokiiniin kanssa ei ole vielä selvitetty kliinisissä tutkimuksissa.

Koska litium edistää neutrofiilien vapautumista, on todennäköistä, että litium voimistaa filgrastiimin vaikutusta. Vaikka tätä yhteisvaikutusta ei ole selvitetty kliinisissä tutkimuksissa, ei ole olemassa näyttöä, että tämä yhteisvaikutus olisi haitallinen.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja filgrastiimin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta. Kaniineilla on havaittu alkionmenetysten lisääntyneen suuren, toistuvan kliinisen altistuksen sekä emoon kohdistuvan toksisuuden yhteydessä (ks. kohta 5.3). Kirjallisuudessa on raportteja, joissa filgrastiimin on osoitettu kulkeutuvan istukan läpi raskaana olevilla naisilla.

Filgrastiimin käyttöä raskauden aikana ei suositella.

#### Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö filgrastiimi/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneisiin/imeväisiin kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko filgrastiimihoidon ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

## Hedelmällisyys

Filgrastiimi ei vaikuttanut uros- eikä naarasrottien lisääntymiseen eikä hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Nivestim-valmisteella saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Heitehuimausta voi esiintyä filgrastiimin annon jälkeen (ks. kohta 4.8).

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### a. Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Filgrastiimihoidon aikana mahdollisesti ilmenevät vakavimmat haittavaikutukset ovat anafylaktinen reaktio, vakavat keuhkoihin kohdistuvat haittatapahtumat (myös interstitiaalinen keuhkokuume ja ARDS), kapillaarivuoto-oireyhtymä, vaikea splenomegalia / pernan repeämä, transformaatio myelodysplastiseksi oireyhtymäksi tai leukemiaksi SCN-potilailla, käänteishyljintä (GvHD) allogeenisen luuydinsiirron tai perifeerisen veren progenitorisiirteen saaneilla potilailla ja sirppisolukriisi sirppisoluanemiaa sairastavilla potilailla.

Yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset ovat pyreksia, muskuloskeletaalin kipu (joka sisältää luukivun, selkävun, artralgian, myalgian, raajakivun, muskuloskeletaalin kivun, muskuloskeletaalin rintakivun, niskakivun), anemia, oksentelu ja pahoinvointi. Kliinisissä tutkimuksissa syöpäpotilailla muskuloskeletaalin kipu oli lievää tai kohtalaista 10 %:lla ja vaikeaa 3 %:lla potilaista.

#### b. Haittavaikutustaulukko

Alla olevien taulukkojen tiedot koskevat haittavaikutuksia, jotka on ilmoitettu kliinisissä tutkimuksissa ja spontaanisti. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

MedDRA-elinjärjestelmäluokitus	Haittavaikutukset				
	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)
<b>Infektiot</b>		Sepsis Bronkiitti Ylähengitysteiden infektio Virtsatieinfektio			
<b>Veri ja imukudos</b>	Trombosytopenia Anemia <sup>c</sup>	Splenomegalia <sup>a</sup> Hemoglobiiniarvon pieneneminen <sup>e</sup>	Leukosytoosi <sup>a</sup>	Pernan repeämä <sup>a</sup> Sirppisoluanemia ja siihen liittyvä kriisi	
<b>Immuunijärjestelmä</b>			Yliherkkyys Lääkeyliherkkyys <sup>a</sup> Käänteishyljintä <sup>b</sup>	Anafylaktinen reaktio	

MedDRA- elinjärjestelmä- luokitus	Haittavaikutukset				
	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)
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>		Ruokahalu alentunut <sup>e</sup> Veren laktaattidehydrogenaasiarvon suureneminen	Hyperurikemia Veren virtsahappoarvon suureneminen	Veren glukoosiarvojen pieneneminen Valekihti <sup>a</sup> (pyrofosfaatin kertymisestä johtuva kondrokalsin oosi) Nestetilavuuden häiriöt	
<b>Psyykkiset häiriöt</b>		Unettomuus			
<b>Hermosto</b>	Päänsärky <sup>a</sup>	Heitehuimaus Hypestesia Parestesia			
<b>Verisuonisto</b>		Hypertensio Hypotensio	Veno-okklusiivinen sairaus <sup>d</sup>	Kapillaarivuo toireyhtymä <sup>a</sup> Aortiitti	
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>		Hemoptyyssi Hengenahdistus Yskä <sup>a</sup> Suunielun kipu <sup>a,e</sup> Nenäveren vuoto	Akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä <sup>a</sup> Hengitysvajaus <sup>a</sup> Keuhkopöhö <sup>a</sup> Keuhkoverenvuoto Interstitiaalinen keuhkosairaus <sup>a</sup> Keuhkoinfiltraatio <sup>a</sup> Hypoksia		
<b>Ruoansulatuselimestö</b>	Ripuli <sup>a,e</sup> Oksentelu <sup>a,e</sup> Pahoinvointi <sup>a</sup>	Suukipu Ummetus <sup>e</sup>			
<b>Maksa ja sappi</b>		Hepatomegalia Veren alkalisen fosfataasiarvon suureneminen	Aspartaattiaminotransferaasiarvon suureneminen Gammaglutamyyli transferaasiarvon suureneminen		

MedDRA- elinjärjestelmä- luokitus	Haittavaikutukset				
	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)
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	Hiustenlähtö <sup>a</sup>	Ihottuma <sup>a</sup> Eryteema	Makulopapulaarinen ihottuma	Ihon vaskuliitti <sup>a</sup> Sweetin oireyhtymä (akuutti kuumeinen neutrofiilinen dermatoosi)	
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	Muskuloskeletaalin kipu <sup>c</sup>	Lihasspasmit	Osteoporoosi	Luuntiheyden väheneminen Nivelreuman paheneminen	
<b>Munuaiset ja virtsatie</b>		Dysuria Hematuria	Proteinuria	Glomerulonefriitti Virtsaan liittyvät häiriöt	
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Väsymys <sup>a</sup> Limakalvotulehdus <sup>a</sup> Pyreksia	Rintakipu <sup>a</sup> Kipu <sup>a</sup> Heikkous <sup>a</sup> Huonovointisuus <sup>e</sup> Perifeerinen edeema <sup>e</sup>	Pistokohdan reaktio		
<b>Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot</b>		Verensiirtoreaktio <sup>e</sup>			

<sup>a</sup> Katso kohta c (Valittujen haittavaikutusten kuvaus)

<sup>b</sup> Allogeenisen luuydinsiirron jälkeen potilailla on raportoitu käännteishyljintää ja kuolemantapauksia (katso kohta c)

<sup>c</sup> Sisältää luukivun, selkävun, artralgian, myalgian, raajakivun, muskuloskeletaalin kivun, muskuloskeletaalin rintakivun, niskakivun

<sup>d</sup> Tapauksia havaittiin myyntiluvan saamisen jälkeen potilailla, joille tehtiin luuydinsiirto tai PBPC-mobilisaatio

<sup>e</sup> Haittatapahtumia, joiden ilmaantuvuus oli suurempi filgrastiimipotilailla kuin lumetta saaneilla ja joihin liittyi perussairautena olleen pahanlaatuisen kasvaimen tai solunsalpaajahoidon jälkitiloja

### c. Valittujen haittavaikutusten kuvaus

#### *Yliherkkyys*

Yliherkkyystyyppisiä reaktioita, kuten anafylaksiaa, ihottumaa, nokkosihottumaa, angioedeemaa, hengenahdistusta ja hypotensiota, on ilmoitettu esiintyneen kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan saamisen jälkeen 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.

#### *Keuhkoihin kohdistuvat haittatapahtumat*

Kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan saamisen jälkeen keuhkoihin kohdistuneita haittavaikutuksia, kuten interstitiaalista keuhkosairautta, keuhkopöhöä ja keuhkoinfiltraatiota, on ilmoitettu esiintyneen, ja joissakin tapauksissa nämä ovat johtaneet hengitysvajaukseen tai akuuttiin hengitysvaikeusoireyhtymään (ARDS), jotka voivat johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.4).

#### *Splenomegalia ja pernan repeämä*

Filgrastiimin antamisen jälkeen on ilmoitettu splenomegaliaa ja pernan repeämiä. Pernal repeämä on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan (ks. kohta 4.4).

#### *Kapillaarivuoto-oireyhtymä*

Granulosyyttiryhmiä stimuloivaa kasvutekijää käytettäessä on raportoitu kapillaarivuoto-oireyhtymää. Tällaista on esiintynyt pitkälle edenneitä syöpäsairauksia tai sepsistä sairastavilla, monia solunsalpaajia tai afereesihoitoa saavilla potilailla (ks. kohta 4.4).

#### *Ihon vaskuliitti*

Filgrastiimihoidon saaneilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen ihon vaskuliittitapauksia. Vaskuliitin syntymekanismia filgrastiimia saavilla potilailla ei tunneta. Pitkäaikaishoidon aikana 2 %:lla vaikeaa kroonista neutropeniaa sairastavista potilaista on ilmoitettu esiintyneen ihon vaskuliittia.

#### *Leukosytoosi*

Filgrastiimin annon ja leukafereesin jälkeen 41 %:lla terveistä luovuttajista todettiin leukosytoosia (valkosolujen määrä  $> 50 \times 10^9/l$ ) ja 35 %:lla luovuttajista todettiin ohimenevää trombosytopeniaa (trombosyyttien määrä  $< 100 \times 10^9/l$ ) (ks. kohta 4.4).

#### *Sweetin oireyhtymä*

Sweetin oireyhtymän (akuutti kuumeinen neutrofiilinen dermatoosi) tapauksia on ilmoitettu filgrastiimilla hoidetuilla potilailla.

#### *Valekihti (pyrofosfaatin kertymisestä johtuva kondrokalsinoosi)*

Valekihtiä (pyrofosfaatin kertymisestä johtuva kondrokalsinoosi) on raportoitu filgrastiimia saaneilla syöpäpotilailla.

#### *Käänteishyljintä (GvHD)*

Granulosyyttiryhmiä stimuloivaa kasvutekijää allogeenisen luuydinsiirron jälkeen saaneilla potilailla on raportoitu käänteishyljintää (GvHD) ja kuolemantapauksia (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

#### d. Pediatriset potilaat

Pediatrisilla potilailla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot osoittavat, että filgrastiimin turvallisuus ja teho on sytotoksista solunsalpaajahoitoa saavilla aikuisilla ja lapsilla samankaltainen, mikä viittaa siihen, ettei filgrastiimin farmakokinetiikassa ole ikään liittyviä eroja. Ainoa säännönmukaisesti raportoitu haittavaikutus oli muskuloskeletaalinen kipu, jossa ei ollut eroa aikuispotilasjoukosta saatuun kokemukseen nähden.

Pediatristen tutkittavien filgrastiimihoidosta ei ole riittävästi tietoa muiden arvioiden tekemiseksi.



e. Muut erityispotilasjoukot

Iäkkäät potilaat

Turvallisuudessa ja tehossa ei yleisesti havaittu eroja yli 65-vuotiaiden ja nuorempien (> 18-vuotiaiden) sytotoksista solunsalpaajahoitoa saavien aikuisten tutkittavien välillä eikä kliinisessä käytössä ole todettu eroja iäkkäiden ja nuorempien aikuispotilaiden saamassa vasteessa. Iäkkäiden potilaiden filgrastiimihoidosta ei ole riittävästi tietoa filgrastiimin muiden hyväksytyjen käyttöaiheiden arvioimiseksi.

Pediatriset potilaat, joilla on vaikea krooninen neutropenia

Filgrastiimia pitkäaikaishoitona saavilla pediatrisilla potilailla, joilla on vaikea krooninen neutropenia, on raportoitu luuntiheyden vähenemistä ja osteoporoosia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

#### **4.9 Yliannostus**

Filgrastiimin yliannostuksen vaikutuksia ei tunneta.

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sytokiinit, ATC-koodi: L03AA02

Nivestim on ns. biosimilaari lääkevalmiste. Yksityiskohtaisempaa tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta: <http://www.ema.europa.eu>.

Ihmisen granulosityttikasvutekijä (G-CSF) on glykoproteiini, joka säätelee toimintakykyisten neutrofiilien tuotantoa ja vapautumista luuytimestä. Nivestim sisältää r-metHuG-CSF-kasvutekijää (filgrastiimia), joka suurentaa perifeerisen veren neutrofiilien määrää huomattavasti ja monosyyttien määrää hieman 24 tunnin kuluessa. Joillakin vaikeaa 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 on suositellulla annosalueella annoksesta riippuvainen. Filgrastiimin vaikutuksesta muodostuneet neutrofiilit toimivat normaalisti tai normaalia tehokkaammin, mikä on osoitettu kemotaksiaa ja fagosytoosia mittaavilla testeillä. Filgrastiimihoidon päätyttyä verenkierrossa olevien neutrofiilien määrä pienenee 50 % 1–2 päivässä ja palautuu normaaliksi 1–7 päivässä.

Filgrastiimin käyttö solunsalpaajahoitoa saavilla potilailla vähentää merkittävästi neutropenian ja kuumeisen neutropenian ilmaantuvuutta sekä lieventää niiden vaikeusastetta ja lyhentää kestoja. Filgrastiimihoidon lyhentää merkittävästi kuumeisen neutropenian, mikrobilääkkeiden käytön ja sairaalahoidon kestoja akuutin myelogeeneisen 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 hematopoeettisia progenitorisoluja perifeeriseen vereen. Nämä autologiset PBPC-solut voidaan kerätä talteen ja infusoida takaisin suuriannoksisen sytotoksisen hoidon jälkeen joko luuytimensiirron asemesta tai yhdistettynä siihen. PBPC-solujen infusio nopeuttaa hematopoeettista toipumista ja siten lyhentää verenvuotokomplikaatioille altista ajanjaksoa ja vähentää trombosyyttisiirtojen tarvetta.

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

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

<b>Käänteishyljinnän (GvHD) ja hoitoon liittyvän kuolleisuuden suhteellinen riski (95 % luottamusväli) luuytimensiirtoa seuranneen granulosityttikasvutekijöiden käytön jälkeen</b>					
<b>Julkaisu</b>	<b>Tutkimusjakso</b>	<b>N</b>	<b>Akuutti asteen 2–4 GvHD</b>	<b>Krooninen GvHD</b>	<b>Hoitoon liittyvä kuolleisuus</b>
Meta-analyysi (2003)	1986 - 2001 <sup>a</sup>	1198	1,08 (0,87, 1,33)	1,02 (0,82, 1,26)	0,70 (0,38, 1,31)
Eurooppalainen retrospektiivinen tutkimus (2004)	1992 - 2002 <sup>b</sup>	1789	1,33 (1,08, 1,64)	1,29 (1,02, 1,61)	1,73 (1,30, 2,32)
Kansainvälinen retrospektiivinen tutkimus (2006)	1995 - 2000 <sup>b</sup>	2110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)

<sup>a</sup>Analyysiin sisältyvät tutkimukset, joissa oli tänä ajanjaksona tehty luuytimensiirto; joissakin tutkimuksissa käytettiin granulositytti-makrofagikasvutekijää (GM-CSF)

<sup>b</sup>Analyysiin sisältyvät potilaat, jotka saivat luuytimensiirron tänä ajanjaksona

Terveiden luovuttajien PBPC-solujen mobilisointi filgrastiimin avulla ennen allogeenista PBPC-solujen siirtoa

Terveille luovuttajille annettava annos 10 mikrog/kg/vrk ihon alle 4–5 peräkkäisenä päivänä mahdollistaa kahden leukafereesin jälkeen suurimmalta osalta luovuttajista keräilyn  $\geq 4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-solua/vastaanottajan painokilo.

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

Filgrastiimin käyttö HIV-infektiopotilailla ylläpitää normaalia neutrofilimäärää 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*.

## 5.2 Farmakokinetiikka

46 terveellä vapaaehtoisella suoritettu satunnaistettu, avoin, vaihtovuoroinen kerta-annostutkimus osoitti, että Nivestim-valmisteen farmakokineettinen profiili oli samankaltainen vertailuvalmisteen kanssa annettaessa valmistetta ihon alle (s.c.) ja laskimoon (i.v.). Toisessa satunnaistetuissa, kaksoissokkoutetussa, vaihtovuoroisessa moniannostutkimuksissa, joihin osallistui 50 tervettä vapaaehtoista, osoitettiin, että Nivestim-valmisteen farmakokineettinen profiili oli samankaltainen vertailuvalmisteen kanssa annettaessa lääkettä ihon alle (s.c.).

Filgrastiimin puhdistuman on osoitettu noudattavan ensimmäisen kerraluvun farmakokinetiikkaa sekä ihon alle (s.c) että laskimoon (i.v) annettaessa. Filgrastiimin eliminaation puoliintumisaika seerumissa on noin 3,5 tuntia ja puhdistuma noin 0,6 ml/min/kg. Lääkeaineen kumuloitumista ei ole osoitettu annettaessa filgrastiimia jatkuvana infuusiona 28 vuorokauden ajan autologisesta luuytimensiirrosta toipuville potilaille. Myöskään eliminaation puoliintumisajassa ei ollut eroa. 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.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Filgrastiimia tutkittiin toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta selvittäneissä enimmillään 1 vuoden kestäneissä tutkimuksissa, joissa todettiin odotettuihin farmakologisiin vaikutuksiin liittyviä muutoksia, kuten leukosyyttien lisääntymistä, luuytimen myelooista hyperplasiaa, ekstramedullaarista granulopoeesia ja pernan suurenemista. Kaikki nämä muutokset hävisivät hoidon lopettamisen jälkeen.

Filgrastiimin vaikutuksia prenataaliseen kehitykseen on tutkittu rotilla ja kaniineilla. Kaniinille organogeneesin aikana laskimoon annettu filgrastiimi (80 mikrog/kg/vrk) oli emolle toksista ja sen havaittiin lisäävän keskenmenoja ja alkionmenetyksiä implantaation jälkeen sekä vähentävän eloonjääneiden poikueiden keskimääräistä kokoa ja sikiöiden painoa.

toisesta, alkuperäisvalmisteen kaltaisesta filgrastiimivalmisteesta raportoitujen tietojen perusteella löydökset ovat olleet verrannollisia, minkä lisäksi sikiöepämuodostumien havaittiin lisääntyneen emolle toksisella annoksella 100 mikrog/kg/vrk. Systeminen altistus annoksesta 100 mikrog/kg/vrk on noin 50–90-kertainen verrattuna kliinistä annosta 5 mikrog/kg/vrk potilaiden hoitoon käytettäessä saatavaan altistukseen. Alkio- ja sikiötoksisuuden suhteen haitaton annos (NOAEL) tässä tutkimuksessa oli 10 mikrog/kg/vrk, joka vastaa noin 3–5-kertaista systeemistä altistusta verrattuna potilailla todettuun altistukseen, kun hoitoon käytettiin kliinistä annostusta.

Tiineillä rotilla ei havaittu emoon tai sikiöön kohdistuvaa toksisuutta, kun annos oli enimmillään 575 mikrog/kg/vrk. Kun rottien jälkeläisille annettiin filgrastiimia perinataali- ja laktaatiojaksojen aikana, ulkoisen erilaistumisen ja kasvun todettiin viivästyneen ( $\geq 20$  mikrog/kg/vrk) sekä eloonjäännin heikentyneen hieman (100 mikrog/kg/vrk).

Filgrastiimin ei havaittu vaikuttavan uros- tai naarasrottien hedelmällisyyteen.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Etikkahappo, väkevä  
Natriumhydroksidi  
Sorbitoli (E420)

Polysorbaatti 80  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

Nivestim-valmistetta ei saa laimentaa natriumkloridiliuoksilla.

Laimennettua filgrastiimi saattaa adsorboitua lasi- ja muovimateriaaleihin, ellei sitä ole laimennettu 50 mg/ml (5 %) glukosiliuoksella (ks. kohta 6.6).

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

## 6.3 Kestoaika

Esitäytetty ruisku  
30 kuukautta

### Liuottamisen jälkeen

Laimennetun infuusioliuoksen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys käytössä on osoitettu 24 tunnin ajan 2°C–8°C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste pitää käyttää heti. Ellei valmistetta käytetä heti, säilytysaika ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä yleensä saa ylittää 24 tuntia 2°C–8°C:ssa, ellei laimentamista ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

## 6.4 Säilytys

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2°C–8°C).

Ei saa jäätää. Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Altistuminen vahingossa jäätymiselle enintään 24 tunnin ajan ei vaikuta Nivestim-valmisteen säilyvyyteen. Jäätynyt esitäytetty ruisku voidaan sulattaa ja sitten säilyttää jääkaapissa tulevaa käyttöä varten. Jos altistuminen jäätymiselle kestää kauemmin kuin 24 tuntia tai jäätyy useammin kuin kerran, Nivestim-valmistetta EI pidä käyttää.

Avohoitokäytössä lääkevalmistetta voi sen kestoaikana säilyttää enintään yhden 15 päivän jakson ajan huoneenlämmössä (alle 25 °C). Tämän jakson päättyessä lääkevalmistetta ei pidä enää laittaa takaisin jääkaappiin ja se tulee hävittää.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Nivestim 12 MU/0,2 ml injektio/infusioneste, liuos

Esitäytetty ruisku (tyyppi I lasia), jossa injektioneula (ruostumatonta terästä) sekä neulansuojus, sisältää 0,2 ml injektio/infusionestettä.

Nivestim 30 MU/0,5 ml injektio/infusioneste, liuos, Nivestim 48 MU/0,5 ml injektio/infusioneste, liuos

Esitäytetty ruisku (tyyppi I lasia), jossa injektioneula (ruostumatonta terästä) sekä neulansuojus, sisältää 0,5 ml injektio/infusionestettä.

Pakkauskoot ovat 1, 5, 8 tai 10 esitäytettyä ruiskua.  
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Nivestim voidaan tarvittaessa laimentaa 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuoksella.

Lopullisen laimennoksen pitoisuuden suositellaan aina olevan vähintään 0,2 MU/ml (2 mikrog/ml).

Liuos on tarkistettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Vain kirkasta liuosta, jossa ei ole hiukkasia, tulee käyttää.

Jos potilaita hoidetaan laimeammilla filgrastiimiliuoksilla kuin 1,5 MU/ml (15 mikrog/ml), ihmisen seerumialbumiinia on lisättävä liuokseen siten, että lopulliseksi pitoisuudeksi tulee 2 mg/ml.

Esimerkki: Jos lopullinen injisoitava tilavuus on 20 ml ja filgrastiimin kokonaisannos alle 30 MU (300 mikrog), tulee 20 % ihmisen albumiiniliuosta (Ph. Eur.) lisätä 0,2 ml.

Nivestim ei sisällä säilytysainetta. Mahdollisen mikrobikontaminaatiovaaran vuoksi Nivestim-ruiskut ovat vain kertakäyttöön.

50 mg/ml (5 %) glukoosiliuoksella laimennettuna filgrastiimi on yhteensopiva lasin sekä monien muovilaatujen kanssa, kuten PVC, polyolefiini (polypropyleenin ja polyetyleenin kopolymeeri) ja polypropyleeni.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

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

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 08. kesäkuuta 2010  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 27. toukokuuta 2015

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

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

## **LIITE II**

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA  
(VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA  
VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI  
RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

**A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

**B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

**C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan haltijan on toimitettava ensimmäinen tätä valmistetta koskeva määräaikainen turvallisuuskatsaus 6 kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä. Sen jälkeen myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

**D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

• **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty riskinhallintasuunnitelma tulee toimittaa vuosittain ennen uusimista.

Kun määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne on toimitettava samanaikaisesti.

Lisäksi päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).



**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

## **ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

### **KARTONKIKOTELO**

#### **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Nivestim 12 MU/0,2 ml injektio/infuusioneste, liuos filgrastiimi

#### **2. VAIKUTTAVA AINE**

Yksi esitötetty ruisku sisältää 12 miljoonaa yksikköä (MU) (vastaa 120 mikrog) filgrastiimia 0,2 ml:ssa (0,6 mg/ml).

#### **3. LUETTELO APUAINEISTA**

Väkevää etikkahappoa, natriumhydroksidia, polysorbaatti 80, sorbitolia (E420) ja injektionesteisiin käytettävää vettä. Ks. lisäohjeet pakkausselosteesta.

#### **4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektio/infuusioneste, liuos  
1 esitötetty ruisku, jossa 0,2 ml  
5 esitötettyä ruiskua, joissa 0,2 ml  
8 esitötettyä ruiskua, joissa 0,2 ml  
10 esitötettyä ruiskua, joissa 0,2 ml

#### **5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITIT**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Vain kertakäyttöön.  
Laskimoon tai ihon alle.

#### **6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

#### **7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN**

Neulasuojus esitötetyssä ruiskussa suojaa neulanpistovammoilta. Ks. pakkausselosteesta neulasuojuksen käyttöohjeet.

#### **8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.:  
Laimentamisen jälkeen käytettävä 24 tunnin aikana.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2°C-8°C). Ei saa jäätyä.  
Pidä esitötetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

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

**12. MYYNTILUVAN NUMEROT**

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

**13. ERÄNUMERO**

Erä:

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Nivestim 12 MU/0,2 ml

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****KARTONKIKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Nivestim 30 MU/0,5 ml injektio/infuusioneste, liuos

filgrastiimi

**2. VAIKUTTAVA AINE**

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 30 miljoonaa yksikköä (vastaa 300 mikrog) filgrastiimia 0,5 ml:ssa (0,6 mg/ml).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Väkevää etikkahappoa, natriumhydroksidia, polysorbaatti 80, sorbitolia (E420) ja injektionesteisiin käytettävää vettä. Ks. lisäohjeet pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektio/infuusioneste, liuos

1 esitäytetty ruisku, jossa 0,5 ml

5 esitäytettyä ruiskua, joissa 0,5 ml

8 esitäytettyä ruiskua, joissa 0,5 ml

10 esitäytettyä ruiskua, joissa 0,5 ml

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITIT**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Vain kertakäyttöön.

Laskimoon tai ihon alle.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN**

Neulasuojus esitäytetyssä ruiskussa suojaa neulanpistovammoilta. Ks. pakkausselosteesta neulasuojuksen käyttöohjeet.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.:

Laimentamisen jälkeen käytettävä 24 tunnin aikana.

#### **9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2°C-8°C). Ei saa jäätyä.  
Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

#### **11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

#### **12. MYYNTILUVAN NUMEROT**

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

#### **13. ERÄNUMERO**

Erä:

#### **14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

#### **15. KÄYTTÖOHJEET**

#### **16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Nivestim 30 MU/0,5 ml

#### **17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****KARTONKIKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Nivestim 48 MU/0,5 ml injektio/infuusioneste, liuos

filgrastiimi

**2. VAIKUTTAVA AINE**

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 48 miljoonaa yksikköä (vastaa 480 mikrog) filgrastiimia 0,5 ml:ssa (0,96 mg/ml).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Väkevää etikkahappoa, natriumhydroksidia, polysorbaatti 80, sorbitolia (E420) ja injektionesteisiin käytettävää vettä. Ks. lisäohjeet pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektio/infuusioneste, liuos

1 esitäytetty ruisku, jossa 0,5 ml

5 esitäytettyä ruiskua, joissa 0,5 ml

8 esitäytettyä ruiskua, joissa 0,5 ml

10 esitäytettyä ruiskua, joissa 0,5 ml

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITIT**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Vain kertakäyttöön.

Laskimoon tai ihon alle.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN**

Neulasuojus esitäytetyssä ruiskussa suojaa neulanpistovammoilta. Ks. pakkausselosteesta neulasuojuksen käyttöohjeet.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.:



Laimentamisen jälkeen käytettävä 24 tunnin aikana.

#### **9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2°C-8°C). Ei saa jäätyä.  
Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

#### **11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

#### **12. MYYNTILUVAN NUMEROT**

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

#### **13. ERÄNUMERO**

Erä:

#### **14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

#### **15. KÄYTTÖOHJEET**

#### **16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Nivestim 48 MU/0,5 ml

#### **17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
RUISKUN ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Nivestim 12 MU/0,2 ml injektio/infuusioneste, liuos  
Filgrastiimi

s.c./i.v.

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:

**4. ERÄNUMERO**

Lot:

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

0,2 ml

**6. MUUTA**

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
RUISKUN ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Nivestim 30 MU/0,5 ml injektio/infuusioneste, liuos  
filgrastiimi

s.c./i.v.

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:

**4. ERÄNUMERO**

Lot:

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

0,5 ml

**6. MUUTA**

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
RUISKUN ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITIT**

Nivestim 48 MU/0,5 ml injektio/infuusioneste, liuos  
filgrastiimi

s.c./i.v.

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:

**4. ERÄNUMERO**

Lot:

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

0,5 ml

**6. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

**Nivestim 12 MU/0,2 ml injektio/infuusioneste, liuos**  
**Nivestim 30 MU/0,5 ml injektio/infuusioneste, liuos**  
**Nivestim 48 MU/0,5 ml injektio/infuusioneste, liuos**  
filgrastiimi

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, sairaanhoitajan tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen, vaikka kokemasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Nivestim on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Nivestim-valmistetta
3. Miten Nivestim-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Nivestim-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### **1. Mitä Nivestim on ja mihin sitä käytetään**

Nivestim on valkosolujen kasvutekijä (granulosyyttikasvutekijä) ja kuuluu sytokiineiksi kutsuttujen lääkkeiden ryhmään. Kasvutekijät ovat proteiineja, joita elimistö tuottaa luonnostaan mutta joita voidaan myös tuottaa bioteknologian avulla käytettäväksi lääkkeenä. Nivestim auttaa luuydintä tuottamaan enemmän valkosoluja.

Valkosolujen määrä voi pienentyä (neutropenia) useista syistä, ja tällöin elimistö pystyy torjumaan huonommin infektioita. Nivestim stimuloi luuydintä tuottamaan nopeasti uusia valkosoluja.

Nivestim-valmistetta voidaan käyttää:

- lisäämään valkosolujen määrää solunsalpaajahoidon jälkeen infektioiden estämiseksi;
- lisäämään valkosolujen määrää luuydinsiirron jälkeen infektioiden estämiseksi;
- ennen hoitoa suurella solunsalpaaja-annoksella, jotta luuydin tuottaisi enemmän kantasoluja, jotka voidaan kerätä ja antaa takaisin sinulle hoidon jälkeen. Ne voidaan ottaa sinulta tai luovuttajalta. Kantasolut kulkeutuvat takaisin luuytimeen ja tuottavat verisoluja;
- lisäämään valkosolujen määrää infektioiden estämiseksi, jos sinulla on vaikea krooninen neutropenia;
- infektioriskin pienentämiseksi potilaille, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio.

### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Nivestim-valmistetta**

**Älä käytä Nivestim-valmistetta**

- jos olet allerginen filgrastiimille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

## **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Nivestim-valmistetta.

Kerro lääkärille ennen hoidon aloittamista, **jos sairastat**

- sirppisoluanemiaa, koska Nivestim saattaa aiheuttaa sirppisolukriisin
- osteoporoosia (luusairaus).

Kerro lääkärille heti Nivestim-hoidon aikana, jos:

- jos sinulla ilmenee äkillisiä allergian merkkejä, kuten ihottumaa, kutinaa tai nokkosihottumaa, kasvojen, huulten, kielen tai kehon muiden osien turvotusta, hengenahdistusta, hengityksen vinkumista tai hengitysvaikeuksia, koska nämä voivat olla vaikean allergisen reaktion (yliherkkyyden) merkkejä
- sinulla ilmenee kasvojen tai nilkkojen turvotusta, virtsassasi on verta tai virtsa on värjäytynyt ruskeaksi, tai jos huomaat virtsaavasi tavallista vähemmän (munuaistulehdus).
- tunnet kipua mahan (vatsan) vasemmassa yläosassa, vasemmanpuoleisten kylkiluiden alapuolella tai vasemman olkapään kärjessä (nämä voivat olla laajentuneen pernan (splenomegalia) tai mahdollisesti pernan repeämän oireita)
- huomaat epätavallista verenvuotoa tai epätavallisia mustelmia (nämä voivat olla oire verihituleiden määrän pienenemisestä (trombosytopenia), jolloin veri hyytyy tavallista huonommin)

Aortan (päävaltimo, joka kuljettaa verta sydäimestä elimistöön) tulehdusta on raportoitu harvoin syöpäpotilailla ja terveillä luovuttajilla. Oireita voivat olla kuume, vatsakipu, huonovointisuus, selkäkipu ja tulehdusmarkkereiden kohoaminen. Kerro lääkärille, jos sinulla ilmenee tällaisia oireita.

## **Filgrastiimihoidon tehon häviäminen**

Jos filgrastiimihoito ei tehoa tai hoidon teho häviää, lääkärin on selvitettävä siihen syy. Tällöin on selvitettävä myös, onko sinulle muodostunut vasta-aineita, jotka neutraloivat filgrastiimin vaikutuksen.

Lääkäri saattaa haluta seurata sinua tarkasti, katso pakkausselosteen kohta 4.

Jos sairastat vaikeaa kroonista neutropeniaa, sinulla voi olla riski saada verisyöpä (leukemia, myelodysplastinen oireyhtymä (MDS)). Keskustele lääkärin kanssa riskistäsi saada verisyöpiä, ja mitä testejä sinulle pitäisi tehdä. Jos saat verisyöpiä tai niiden saaminen on todennäköistä, Nivestim-valmistetta ei pidä käyttää, ellei lääkäri niin kehota.

Jos olet kantasolujen luovuttaja, sinun pitää olla 16–60-vuotias.

## **Ole erityisen varovainen muiden valkosoluja stimuloivien valmisteiden suhteen**

Nivestim kuuluu valkosolujen tuotantoa stimuloivien valmisteiden ryhmään. Terveystieteiden ammattilaisen on aina kirjattava ylös, mitä valmistetta tarkkaan ottaen käytät.

## **Muut lääkevalmisteet ja Nivestim**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä.

## **Raskaus ja imetys**

Nivestim-valmistetta ei ole tutkittu raskaana olevilla tai imettävillä naisilla.

On tärkeää, että kerrot lääkärille:

- jos olet raskaana tai imetät



- jos epäilet olevasi raskaana tai
- jos suunnittelet lapsen hankkimista.

Jos tulet raskaaksi Nivestim-hoidon aikana, kerro siitä lääkärille.

Ellei lääkäri toisin neuvo, imettäminen on keskeytettävä Nivestim-hoidon aikana.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Nivestim-valmisteella saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Tämä lääke saattaa aiheuttaa heitehuimausta. Nivestim-valmisteen käytön jälkeen on hyvä odottaa ja selvittää vointi ennen autolla ajamista tai koneiden käyttöä.

### **Nivestim sisältää natriumia**

Nivestim sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per 0,6 mg/ml tai 0,96 mg/ml annos eli on käytännössä natriumiton.

### **Nivestim sisältää sorbitolia**

Tämä lääkevalmiste sisältää 50 mg sorbitolia per ml.

Sorbitoli on fruktoosin lähde. Jos sinulla (tai lapsellasi) on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI, harvinainen geneettinen sairaus), sinulle (tai lapsellesi) ei saa antaa tätä lääkettä. Potilaat, joilla on HFI, eivät kykene hajottamaan fruktoosia, mikä voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia.

Sinun on kerrottava lääkärillesi ennen tämän lääkevalmisteen käyttöä, jos sinulla (tai lapsellasi) on HFI tai jos lapsesi ei voi enää käyttää makeita ruokia tai juomia, koska ne aiheuttavat pahoinvointia, oksentelua tai epämiellyttäviä tunteita, kuten vatsan turpoamista, vatsan kouristuksia tai ripulia.

## **3. Miten Nivestim-valmistetta käytetään**

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, sairaanhoitajalta tai apteekista, jos olet epävarma.

### **Miten Nivestim-valmiste annetaan ja kuinka paljon sitä pitää käyttää?**

Nivestim annetaan tavallisesti päivittäisenä pistoksena ihonalaiseen kudokseen (tätä kutsutaan ihonalaiseksi injektioksi). Se voidaan myös antaa päivittäisenä hitaana pistoksena laskimoon (tätä kutsutaan laskimoinfuusioksi). Tavallinen annos vaihtelee sairaudestasi ja painostasi riippuen. Lääkäri kertoo sinulle, paljonko Nivestim-valmistetta sinun pitää käyttää.

Potilaat, joille on tehty luuydinsiirto solunsalpaajahoidon jälkeen:

Saat normaalisti ensimmäisen Nivestim-annoksesi vähintään 24 tuntia solunsalpaajahoidon jälkeen ja vähintään 24 tuntia luuydinsiirron jälkeen.

Jotta voit jatkaa hoitoa kotona, sinulle tai sinua hoitaville henkilöille voidaan opettaa lääkkeen pistäminen ihon alle. Älä yritä pistää lääkettä ennen kuin olet saanut kunnan opastuksen terveydenhuollon ammattilaiselta.

### **Kuinka kauan Nivestim-valmistetta pitää käyttää?**

Sinun on käytettävä Nivestim-valmistetta, kunnes valkosolumääräsi on normaali. Valkosolujen määrää elimistössäsi seurataan säännöllisillä verikokeilla. Lääkäri kertoo sinulle, kuinka kauan sinun on tarpeen käyttää Nivestim-valmistetta.

## Käyttö lapsille

Nivestim-hoitoa annetaan lapsille, jotka saavat solunsalpaajahoitoa tai joiden veren valkosolumäärä on hyvin pieni (neutropenia). Solunsalpaajahoitoa saavien lasten annos on sama kuin aikuisilla.

### **Jos käytät enemmän Nivestim-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Älä suurena lääkärin sinulle määräämää annosta. Jos epäilet pistäneesi lääkettä enemmän kuin sinun pitäisi, ota yhteyttä lääkäriin niin pian kuin mahdollista.

### **Jos unohdat ottaa Nivestim-valmistetta**

Jos pistos on jäänyt väliin tai jos olet pistänyt lääkettä liian vähän, ota yhteyttä lääkäriin mahdollisimman pian. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi mahdollisesti unohtamasi annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän valmisteen käytöstä, käänny lääkärin, sairaanhoitajan tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

## 4. Mahdolliset haittavaikutukset

**Kerro lääkärille heti** hoidon aikana:

- jos sinulla ilmenee allerginen reaktio, mukaan lukien heikotusta, verenpaineen laskua, hengitysvaikeuksia, kasvojen turvotusta (anafylaksia), ihottumaa, kutisevaa ihottumaa (nokkosihottuma), kasvojen, huulten, suun, kielen tai nielun turvotusta (angioedeema) ja hengenahdistusta (dyspnea).
- jos sinulla ilmenee yskää, kuumetta ja hengitysvaikeuksia (dyspnea), koska tämä voi olla akuutin hengitysvaikeusoireyhtymän (ARDS) merkki.
- jos sinulla on munuaisvaurio (glomerulonefriitti). Munuaisvaurioita on esiintynyt filgrastiimia saaneilla potilailla. Soita heti lääkärille, jos huomaat kasvojesi tai nilkkojesi pöhöttymistä, verta virtsassa tai virtsan värjäytymistä ruskeaksi tai jos huomaat virtsaavasi tavallista vähemmän.
- jos sinulla on mikä tahansa seuraavista haittavaikutuksista tai ne esiintyvät samanaikaisesti:
  - o turvotusta tai pöhöttyneisyyttä, joihin saattaa liittyä harventunutta virtsaamistarvetta, hengitysvaikeuksia, vatsan turpoamista ja täysinäisyyden tunnetta sekä yleistä väsymyksen tunnetta. Nämä oireet kehittyvät yleensä nopeasti.Oireet voivat liittyä tilaan nimeltä kapillaari- eli hiussuonivuoto-oireyhtymä, joka aiheuttaa veren tiiksumista pienistä verisuonista (hiussuonista) kudoksiin. Tila vaatii kiireellistä hoitoa.
- jos sinulla esiintyy mitä tahansa seuraavista oireista samanaikaisesti:
  - o kuume tai vilunväristykset tai voimakas kylmyudentunne, nopea sydämen syke, sekavuus tai ajan ja paikan tajun hämärtyminen (desorientaatio), hengenahdistus, hyvin voimakas kipu tai epämiellyttävä olo ja nihkeä tai hikinen iho.Oireet voivat liittyä tilaan nimeltä ”sepsis” (jota nimitetään myös ”verenmyrkytykseksi”). Se on vaikea infektio, johon liittyy mahdollisesti hengenvaarallinen koko elimistön tulehdusvaste ja joka vaatii kiireellistä hoitoa.
- jos tunnet kipua mahan (vatsan) vasemmassa yläosassa, vasemmanpuoleisten kylkiluiden alla tai olkapään kärjessä, koska kyseessä voi olla pernaan liittyvä ongelma (pernan suurentuminen (splenomegalia) tai pernan repeämä).
- jos sinua hoidetaan vaikean kroonisen neutropenian vuoksi ja sinulla on verta virtsassa (hematuria). Lääkäri voi tehdä sinulle säännöllisiä virtsakokeita, jos sinulla on tämä haittavaikutus tai jos virtsassasi on valkuaista (proteinuria).

Filgrastiimin käytön yleinen haittavaikutus on lihas- tai luukipu (muskuloskeletaalinen kipu), johon tavanomaisista kipulääkkeistä voi olla apua. Kantasolu- tai luuydinsiirron saaneilla potilailla saattaa esiintyä käänneishyljintää, jossa luovutetut solut reagoivat siirteen saaneen potilaan kudoksiin. Oireita ja merkkejä ovat mm. ihottuma kämmenissä tai jalkapohjissa sekä haavat ja haavaumat suussa, suolistossa, maksassa, ihossa tai silmissä, keuhkoissa, emättimessä ja nivelissä.

Terveillä kantasoluluovuttajilla voi ilmetä valkosolujen määrän lisääntymistä (leukosytoosi) ja verihiutaleiden määrän vähenemistä. Lääkärisi seuraa näitä. Verihiutaleiden määrän väheneminen heikentää veresi hyytymiskykyä (trombosytopenia).

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

**Hyvin yleiset haittavaikutukset** (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä käyttäjällä 10:stä):

- verihiutaleiden määrän aleneminen, joka heikentää veren hyytymiskykyä (trombosytopenia)
- alhainen punasolumäärä (anemia)
- päänsärky
- ripuli
- oksentelu
- pahoinvointi
- epätavallinen hiustenlähtö tai hiusten harveneminen (alopesia)
- väsymys (uupumus)
- suusta peräaukkoon ulottuvan ruoansulatuskanavan limakalvon arkuus ja turpoaminen (limakalvotulehdus)
- kuume (pyreksia).

**Yleiset haittavaikutukset** (saattavat esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- keuhkojen tulehdus (bronkiitti)
- ylähengitysteiden infektiot
- virtsatieinfektio
- vähentynyt ruokahalu
- univaikkeudet (unettomuus)
- heitehuimaus
- tuntoaistin heikentyminen, erityisesti ihossa (hypestesia)
- käsien tai jalkojen kihelmöinti tai puutuminen (parestesia)
- matala verenpaine (hypotensio)
- korkea verenpaine (hypertensio)
- yskä
- veriyskökset (hemoptyysi)
- kipu suussa ja nielussa (suunielun kipu)
- nenäverenvuoto (epistaksis)
- ummetus
- suukipu
- suurentunut maksa (hepatomegalia)
- ihottuma
- ihon punoitus (eryteema)
- lihasnykäys
- virtsaamisen yhteydessä esiintyvä kipu (dysuria)
- rintakipu
- kipu
- yleinen heikkous (astenia)
- yleinen huonovointisuus
- käsien ja jalkojen turvotus (perifeerinen edeema)
- tiettyjen veren entsyymiarvojen nousu
- muutokset veren kemiallisessa koostumuksessa
- verensiirtoreaktio.

**Melko harvinaiset haittavaikutukset** (saattavat esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä 100:sta):

- valkosolujen määrän suureneminen (leukosytoosi)
- allerginen reaktio (yliherkkyys)
- luuydinsiirteen hyljintä (käänteishyljintä)

- veren suuri virtsahappopitoisuus, mikä voi aiheuttaa kihdin (hyperurikemia) (veren virtsahappoarvon suureneminen)
- maksan pienten verisuonten tukkeutumisesta aiheutuva maksavaurio (maksan veno-okklusiivinen tauti)
- keuhkojen toimintahäiriö, joka aiheuttaa hengästymistä (hengitysvajaus)
- turvotusta ja/tai nestettä keuhkoissa (keuhkopöhö)
- keuhkojen tulehdus (interstitiaalinen keuhkosairaus)
- poikkeavuudet keuhkojen röntgenkuvauksessa (keuhkoinfiltraatio)
- verenvuoto keuhkoista (keuhkoverenvuoto)
- hapen imeytymishäiriö keuhkoissa (hypoksia)
- paukamainen ihottuma (makulopapulaarinen ihottuma)
- tauti, joka aiheuttaa luiden ohentumista, heikentymistä ja haurastumista ja suurentaa murtumariskiä (osteoporoosi)
- pistoskohdan kipu.

**Harvinaiset haittavaikutukset** (saattavat esiintyä enintään 1 käyttäjällä 1000:sta):

- voimakas kipu luissa, rintakehässä, suolistossa tai nivelissä (sirppisoluanemia ja siihen liittyvä kriisi)
- äkillinen hengenvaarallinen allerginen reaktio (anafylaktinen reaktio)
- kihtiä muistuttava nivelten kipu ja turvotus (valekihti)
- elimistön nesteensäätelyhäiriö, josta saattaa aiheutua turvotusta
- ihon verisuonten tulehdus (ihon vaskuliitti)
- luumunväriset, koholla olevat, kivuliaat haavat raajoissa ja toisinaan kasvoissa ja niskassa, joihin liittyy kuumetta (Sweetin oireyhtymä)
- nivelreuman paheneminen
- epätavalliset virtsan muutokset
- luuntiheyden väheneminen
- aortan (päävaltimo, joka kuljettaa verta sydäimestä elimistöön) tulehdus, ks. kohta 2.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta](#). Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Nivestim-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja esitötetyssä ruiskussa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2°C-8°C). Ei saa jäätyä. Pidä esitötetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Ruisku voidaan ottaa jääkaapista ja pitää huoneenlämmössä enintään yhden 15 päivän jakson ajan (mutta säilytä alle 25 °C:ssa).

Älä käytä Nivestim-valmistetta, jos huomaat sameutta tai hiukkasia liuoksessa.

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

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Nivestim-valmiste sisältää

- Vaikuttava aine on filgrastiimi. Yksi millilitra sisältää 60 miljoonaa yksikköä [MU] (vastaa 600 mikrog) tai 96 miljoonaa yksikköä [MU] (vastaa 960 mikrog).
- Nivestim 12 MU/0,2 ml injektio/infuusioneste, liuos: yksi esitäytetty ruisku sisältää 12 miljoonaa yksikköä (MU), 120 mikrog filgrastiimia 0,2 ml:ssa (vastaa 0,6 mg/ml)
- Nivestim 30 MU/0,5 ml injektio/infuusioneste, liuos: yksi esitäytetty ruisku sisältää 30 miljoonaa yksikköä (MU) 300 mikrog filgrastiimia 0,5 ml:ssa (vastaa 0,6 mg/ml)
- Nivestim 48 MU/0,5 ml injektio/infuusioneste, liuos: yksi esitäytetty ruisku sisältää 48 miljoonaa yksikköä (MU) 480 mikrog filgrastiimia 0,5 ml:ssa (vastaa 0,96 mg/ml)
- Muut aineet ovat väkevä etikkahappo, natriumhydroksidi, sorbitoli (E420), polysorbaatti 80 ja injektioneisteisiin käytettävä vesi.

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost

Nivestim-liuos on kirkas, väritön injektio/infuusioneste lasisessa esitäytetyssä ruiskussa, mukana injektioneula (ruostumatonta terästä) ja neulansuojus. Yksi pakkaus sisältää 1, 5, 8 tai 10 ruiskua. Kaikkia pakkauskoostia ei välttämättä ole myynnissä.

### Myyntiluvan haltija

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

### Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

#### **België/Belgique/Belgien**

Pfizer SA/NV  
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

#### **Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. + 370 52 51 4000

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer SA/NV  
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 20 11 00

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

Pfizer Pharma PFE GmbH  
Tel: + 49 (0)800 8535555

#### **Nederland**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

Aenorasis S.A.  
Τηλ: + 30 210 6136332

**España**

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

**France**

Pfizer  
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer Italia Srl  
Tel: +39 06 33 18 21

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Hospira UK Limited  
Tel: + 44 (0) 1628 515500

**Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}**

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

---

**Tietoa potilaan itsensä antamaa lääkitystä varten**

Tässä osiossa on tietoa siitä, miten annat Nivestim-pistoksen itsellesi. On tärkeää, ettet yritä pistää lääkettä itse, jos et ole saanut siihen nimenomaista opastusta lääkäriltäsi tai hoitajalta. On myös tärkeää että hävität ruiskun läpäisemättömässä astiassa. Jollet ole varma, miten sinun pitäisi itse antaa pistos tai jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärisi tai sairaanhoitajan puoleen saadaksesi apua.

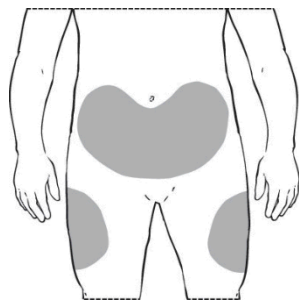
### ***Miten pistät Nivestim-lääkettä itse?***

Nivestim annetaan tavallisesti kerran päivässä pistoksena, yleensä aivan ihon alla olevaan kudokseen. Tästä ihon alle annettavasta pistoksesta käytetään nimitystä subkutaanien injektio.

Mikäli opettelet antamaan pistoksen itse ei sinun tarvitse odottaa sairaanhoitajan kotikäyntiä, eikä sinun tarvitse mennä joka päivä sairaalaan tai lääkäriasemalle saadaksesi pistoksen.

Sinun on pistettävä lääke päivittäin suunnilleen samaan aikaan päivästä. Sopivimmat pistoskohdat ovat:

- reisien ylätuosat
- vatsa, lukuun ottamatta navan ympärillä olevaa aluetta



Pistoskohtaa kannattaa vaihtaa päivittäin, jottei yksi kohta kipeytyisi.

### ***Pistämiseen tarvittavat välineet***

Kun annat itsellesi pistoksen ihon alle, tarvitset seuraavat tarvikkeet:

- uusi, esitäytetty Nivestim-ruisku
- neulasäiliö (pistonkestävä säiliö) käytettyjen neulojen turvallista hävittämistä varten
- puhdistuspyyhkeitä (jos lääkäri tai sairaanhoitaja suosittelee)

### ***Miten annan itselleni Nivestim-pistoksen ihon alle?***

1. Pyri pistämään lääke aina suunnilleen samaan aikaan päivästä.
2. Ota Nivestim-ruisku jääkaapista ja anna sen lämmetä huoneenlämpöiseksi (noin 25 °C). Siihen menee 15–30 minuuttia. Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä pakkauksesta ja varmista, ettei viimeinen käyttöpäivä ole jo mennyt. Varmista, että neulasäiliö on lähelläsi.
3. Etsi mukava, valoisa paikka pistoksen antoa varten ja tarkista annoksesi, joka sinulle on määrätty.
4. Pese kädet huolellisesti saippualla ja vedellä.
5. Poista ruisku suojapakkauksesta ja tarkista silmämääräisesti, että liuos on kirkas, väritön ja ettei siinä näy hiukkasia. Älä käytä Nivestim-ruiskua, jos liuoksessa on leijailevia hiukkasia tai jos liuos on vuotanut ruiskusta.
6. Pidä ruiskun neula ylöspäin suunnattuna. Poista injektioneulan suojuus. Ruisku on nyt käyttövalmis. Ruiskussa voi olla pieni ilmakupla, jota ei tarvitse poistaa ennen injektion pistämistä. Liuoksen, jossa on ilmakupla, voi vaaratta pistää.
7. Päätä mihin pistät Nivestim-valmisteen – etsi sopiva pistoalue vatsasta tai reisien ylätuosasta. Valitse eri lääkkeenantokerroilla eri pistospaikka. Älä käytä alueita, jotka ovat aristavia, punoittavia, joissa on mustelmia tai iho on rikkoutunut. Jos sairaanhoitaja tai lääkäri suosittelee, puhdista ihoalue antiseptisellä puhdistusliinalla.
8. Ota sormien väliin iso ihoalue varoen koskettamasta puhdistamaasi aluetta.
9. Työnnä neula toisella kädellä noin 45 asteen kulmassa ihon läpi.



10. Vedä mäntää kevyesti ulos ja tarkista, ettei neula ole osunut verisuoneen. Jos ruiskussa näkyy verta, vedä neula ulos ja pistä se uudelleen toiseen kohtaan. Työnnä mäntää hitaasti kunnes koko ruiskun sisältö on tyhjä.
  11. Pistoksen jälkeen vedä neula ulos ihosta.
  12. Varmista, että neulansuojus peittää neulan alla olevien aktiivisen tai passiivisen neulansuojuksen ohjeiden mukaisesti.
  13. Laita ruisku pistonkestävään neulasäiliöön. Älä yritä uudelleen asettaa suojustantta ruiskuun.
- Pidä käytetyt ruiskut poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.
  - Älä **KOSKAAN** laita käytettyjä ruiskuja tavalliseen talousjäteastiaan.

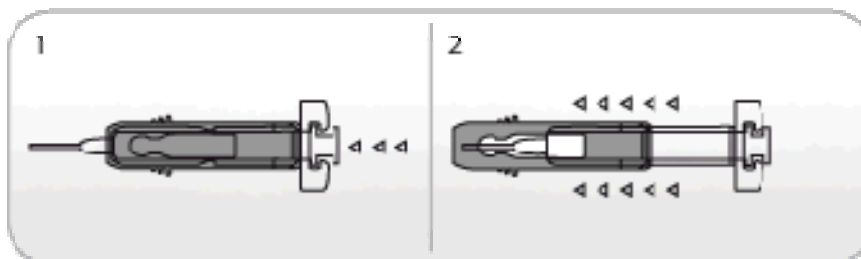
### **Muista**

Useimmat ihmiset oppivat antamaan pistoksen ihon alle itse, mutta jos se on sinulle hyvin vaikeaa älä epäröi pyytää apua ja neuvoja lääkäritäsi tai sairaanhoitajalta.

### **Aktiivisen UltraSafe-neulansuojuksen käyttö Nivestim 12 MU/0,2 ml injektio/infuusionesteelle**

Esitötettyssä ruiskussa on Ultrasafe-neulansuojus, joka estää neulanpistovahinkoja. Kun käytät esitötettyä ruiskua, pidä kädet neulan takana.

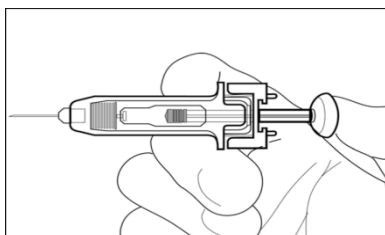
1. Suorita pistos yllä kuvatulla tavalla.
2. Kun olet pistänyt, liu'uta neulansuojus kunnes se peittää koko neulan (suojaus naksahtaa paikalleen).



### **Passiivisen UltraSafe-neulansuojuksen käyttö Nivestim 30 MU/0,5 ml injektio/infuusionesteelle ja Nivestim 48 MU/0,5 ml injektio/infuusionesteelle**

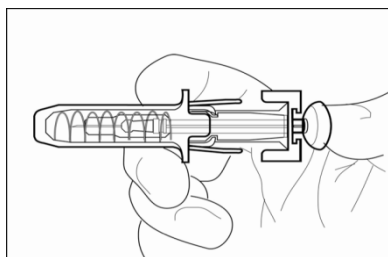
Esitötettyssä ruiskussa on Ultrasafe-neulansuojus, joka estää neulanpistovahinkoja. Kun käytät esitötettyä ruiskua, pidä kädet neulan takana.

1. Suorita pistos yllä kuvatulla tavalla.
2. Paina mäntää samalla ja tue sormesi laippaan, kunnes koko annos on annettu. Passiivinen neulansuojus EI aktivoidu, ennen kuin KOKO annos on annettu.





3. Vedä neula ulos ihosta, vapauta mäntä ja anna ruiskun nousta ylös, kunnes koko neula on suojuksen sisällä ja lukkiutuu paikalleen.



---

#### **SEURAAVAT TIEDOT ON TARKOITETTU VAIN HOITOALAN AMMATILAISILLE:**

Nivestim-valmiste ei sisällä säilytysaineita. Mahdollisen mikrobikontaminaation estämiseksi Nivestim-ruiskut on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Altistuminen vahingossa jäätymiselle enintään 24 tunnin ajan ei vaikuta Nivestim-valmisteen säilyvyyteen. Jäätynyt esitäytetty ruisku voidaan sulattaa ja sitten säilyttää jääkaapissa tulevaa käyttöä varten. Jos altistuminen jäätymiselle kestää kauemmin kuin 24 tuntia tai jäätyminen tapahtuu useammin kuin kerran, Nivestim-valmistetta EI pidä käyttää.

Nivestim-valmistetta ei saa laimentaa natriumkloridiliuoksella. Tätä lääkevalmistetta ei tule sekoittaa muiden kuin alla mainittujen valmisteiden kanssa. Laimennettu filgrastiimi voi imeytyä lasi- tai muovimateriaaleihin paitsi, jos se on laimennettu kuten alla on esitetty.

Nivestim-valmiste voidaan tarvittaessa laimentaa 50 mg/ml (5 %) glukoosi-liuoksella. Käyttövalmiin, lopullisen laimennoksen pitoisuuden tulee aina olla vähintään 0,2 MU (2 mikrog)/ml. Liuos on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Vain kirkasta liuosta, jossa ei näy hiukkasia, saa käyttää. Potilaille, joita hoidetaan filgrastiimilla, jonka liuos on laimeampaa kuin 1,5 MU (15 mikrog)/ml, liuokseen on lisättävä ihmisen seerumialbumiinia siten, että lopulliseksi pitoisuudeksi tulee 2 mg/ml. Esimerkiksi: Jos lopullinen injisoitava tilavuus on 20 ml, filgrastiimin kokonaisannos alle 30 MU (300 mikrog), tulee ihmisen albumiini-infusionestettä 200 mg/ml (20 %) lisätä 0,2 ml. Kun Nivestim-valmistetta laimennetaan 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infusioliuoksella, Nivestim on yhteensopiva lasin ja erilaisten muovien, kuten PVC:n, polyolefiinin (polypropeenin ja polyeteenin kopolymeeri) ja polypropeenin, kanssa.

Laimentamisen jälkeen: Laimennetun infusioliuoksen on osoitettu säilyvän käyttöönvalmistettuna kemiallisesti ja fysikaalisesti 24 tunnin ajan 2°C–8°C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää heti. Jos liuosta ei käytetä heti, käyttöönvalmistetun liuoksen säilytysajat ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne yleensä saa olla enempää kuin 24 tuntia 2°C–8°C:ssa, ellei laimennusta ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.