

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Filgrastim HEXAL 30 miljonit ühikut/0,5 ml süste- või infusioonilahus süstlis
Filgrastim HEXAL 48 miljonit ühikut/0,5 ml süste- või infusioonilahus süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Filgrastim HEXAL 30 miljonit ühikut/0,5 ml süste- või infusioonilahus süstlis
1 ml lahust sisaldab 60 miljonit ühikut (600 mikrogrammi (µg)) filgrastiimi*.
Üks süstel sisaldab 30 miljonit ühikut (300 µg) filgrastiimi 0,5 ml-s.

Filgrastim HEXAL 48 miljonit ühikut/0,5 ml süste- või infusioonilahus süstlis
Üks ml lahust sisaldab 96 miljonit ühikut (960 µg) filgrastiimi*.
Üks süstel sisaldab 48 miljonit ühikut (480 µg) filgrastiimi 0,5 ml-s.

* rekombinant-metionüül inimese granülotsüütide kolooniat stimuleeriv faktor (G-CSF) on toodetud r-DNA tehnoloogia abil *E. coli* bakteri tüves.

Teadaolevat toimet omav abiaine

1 ml lahust sisaldab 50 mg sorbitooli (E420).
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süste- või infusioonilahus süstlis (süstamiseks või infusiooniks).
Selge, värvitu või veidi kollakas lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

- Neutropeenia kestuse lühendamine ja febrilise neutropeenia esinemissageduse vähendamine pahaloomuliste protsesside (v.a kroonilise müeloidse leukeemia ja müelodüsplastiliste sündroomide) raviks kehtiva ravijuhendi kohast tsütotoksilist keemiaravi saanud patsientidel ning neutropeenia kestuse lühendamine patsientidel, kes saavad müeloablatiivset ravi, millele järgneb luuüdi siirdamine, ning kellel on suurenenud risk pikaajalise raske neutropeenia tekkeks.

Filgrastiimi ohutus ja efektiivsus on tsütotoksilist keemiaravi saavatel täiskasvanutel ja lastel sarnased.
- Vereloomu tüvirakkude mobiliseerimine perifeersesse verre.
- Filgrastiimi pikaajaline manustamine neutrofiilide hulga suurendamiseks ning infektsioosete tüsistuste esinemissageduse ja kestuse vähendamiseks raske kaasasündinud, tsüklilise või idiopaatilise neutropeeniaga lastel või täiskasvanud patsientidel, kelle neutrofiilide absoluutarv on $\leq 0,5 \times 10^9/l$ ja on esinenud raskekujulisi või retsidiveeruvaid infektsioone.
- Püsiva neutropeenia (neutrofiilide absoluutarv $\leq 1,0 \times 10^9/l$) ravi kauglearenenud HIV-infektsiooniga patsientidel bakteriaalsete infektsioonide riski vähendamiseks, kui teised neutropeenia ravivõimalused ei ole sobivad.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Filgrastiimi tohib manustada ainult koostöös onkoloogiakeskusega, millel on kogemusi G-CSF-ravis ja hematoloogias ning kus on vajalikud diagnostikavõimalused. Mobilisatsiooni ja afereesi protseduure tuleb teostada koostöös hematoloogia-onkoloogia keskusega, millel on piisav kogemus sellel alal ja kus on võimalik korrektselt läbi viia vereloome tüvirakkude hindamist.

Kehtiva ravijuhendi kohane tsütotoksiline keemiaravi

Annustamine

Soovitav filgrastiimi annus on 0,5 miljonit ühikut (5 µg)/kg ööpäevas. Esimene filgrastiimi annus tuleb manustada vähemalt 24 tundi pärast tsütotoksilist keemiaravi. Randomiseeritud kliinilistes uuringutes kasutati subkutaanselt annust 230 µg/m² ööpäevas (4,0...8,4 µg/kg ööpäevas).

Filgrastiimi igapäevast manustamist tuleb jätkata seni, kui neutrofiilide eeldatav madalseis on möödas ja neutrofiilide hulk on tõusnud normaalse tasemeni. Soliidtuumorite, lümfoomide ja lümfoideleukeemia puhul kasutatava keemiaravi järgselt on eeldatav ravi kestus nimetatud kriteeriumide täitmiseks kuni 14 päeva. Ägeda müeloidleukeemia puhul kasutatud induktsioon- ja konsolideeriva ravi järgselt võib ravi kestus olla oluliselt pikem (kuni 38 päeva), olenedes kasutatud tsütotoksilise keemiaravi tüübist, annustest ja manustamisskeemist.

Tsütotoksilist keemiaravi saanud patsientide puhul täheldatakse tavaliselt 1...2 päeva pärast ravi alustamist filgrastiimiga neutrofiilide arvu mõõduvat tõusu. Püsiva ravivastuse saamiseks tuleb ravi filgrastiimiga jätkata siiski seni, kui neutrofiilide eeldatav madalseis on möödas ja neutrofiilide hulk on tõusnud normaalse tasemeni. Filgrastiimiga ravi enneaegne katkestamine (enne neutrofiilide eeldatava madalseisu möödumist) ei ole soovitatav.

Manustamisviis

Filgrastiimi võib manustada subkutaanse süstena üks kord ööpäevas või intravenoosse infusioonina üks kord ööpäevas 30 minuti jooksul, lahjendatuna 5% glükoosilahuses (vt lõik 6.6). Enamikul juhtudel on eelistatav subkutaanne manustamine. Teatavad andmed uuringust ühekordse annuse manustamise kohta on näidanud, et intravenoosel manustamisel võib toime kestus lüheneda. Selle tulemuse kliiniline asjakohasus mitme annuse manustamise korral ei ole teada. Manustamine tuleb valida konkreetsest kliinilisest juhust lähtudes.

Müeloablatiivne ravi koos järgneva luuüdi siirdamisega

Annustamine

Soovitav filgrastiimi algannus on 1,0 miljon ühikut (10 µg)/kg ööpäevas. Esimene filgrastiimi annus tuleb manustada vähemalt 24 tundi pärast tsütotoksilist keemiaravi või vähemalt 24 tundi pärast luuüdi infusiooni.

Pärast neutrofiilide madalseisu ületamist tuleb filgrastiimi päevaannust tiitrida vastavalt neutrofiilide arvule järgmiselt:

Neutrofiilide arv	Filgrastiimi annuse kohandamine
> 1,0 × 10 ⁹ /l kolmel järjestikusel päeval	Vähendada 0,5 miljoni ühikuni (5 µg)/kg ööpäevas.
Kui neutrofiilide absoluutarv püsib seejärel > 1,0 × 10 ⁹ /l veel kolmel järjestikusel päeval	Katkestada filgrastiimi kasutamine
Kui neutrofiilide absoluutarv langeb raviperioodi jooksul tasemeni < 1,0 × 10 ⁹ /l, peab filgrastiimi annust taas suurendama vastavalt eelpool esitatud sammudele.	

Manustamisviis

Filgrastiimi võib manustada intravenoosse infusioonina kas 30 minuti või 24 tunni jooksul või pideva subkutaanse 24-tunnise infusioonina. Filgrastiimi tuleb lahjendada 20 ml-s 5% glükoosilahuses (vt lõik 6.6).

Vereloometüvirakkude mobiliseerimine perifeersesse verre patsientidel, kes saavad müelosupressiivset või müeloablatiivset ravi, millele järgneb perifeersest verest separeeritud vereloometüvirakkude autoloogne siirdamine

Annustamine

Vereloometüvirakkude mobiliseerimisel perifeersesse verre on filgrastiimi soovitatav annus monoterapiana 1,0 miljon ühikut (10 µg)/kg ööpäevas 5...7 järjestikuse päeva jooksul. Leukafereesi ajad: sageli piisab 1 või 2 leukafereesist, mis teostatakse 5. ja 6. päeval. Muudel juhtudel võivad olla vajalikud täiendavad leukafereesid. Filgrastiimi manustamine peab jätkuma kuni viimase leukafereesini.

Müelosupressiivsele keemiaravile järgneval vereloometüvirakkude mobiliseerimisel perifeersesse verre on soovitatav filgrastiimi annus 0,5 miljonit ühikut (5 µg)/kg ööpäevas alates esimesest keemiaravijärgsest päevast kuni neutrofiilide madalseisu ületamiseni ja neutrofiilide arvu taastumiseni. Leukaferees tuleb läbi viia perioodil, mil neutrofiilide absoluutarv on tõusnud vahemikku $< 0,5 \times 10^9/l$ kuni $> 5,0 \times 10^9/l$. Patsientide puhul, kes ei ole saanud ulatuslikku keemiaravi, piisab sageli ühest leukafereesist. Muudel juhtudel on soovitatav teha täiendavaid leukaferese.

Manustamisviis

Filgrastiimi kasutamine üksi vereloometüvirakkude mobiliseerimisel perifeersesse verre: filgrastiimi võib manustada pideva subkutaanse 24-tunnise infusioonina või subkutaanse süstina. Infusiooniks tuleb filgrastiimi lahjendada 20 ml 5% glükoosilahuses (vt lõik 6.6).

Filgrastiimi kasutamine vereloometüvirakkude mobiliseerimisel perifeersesse verre pärast müelosupressiivset keemiaravi:
Filgrastiimi tuleb manustada subkutaanse süstena.

Vereloometüvirakkude mobiliseerimisel perifeersesse verre tervetel doonoritel enne vereloometüvirakkude allogeenset siirdamist

Annustamine

Tervetele doonoritele manustatakse vereloometüvirakkude perifeersesse verre mobiliseerimiseks filgrastiimi 1,0 miljon ühikut (10 µg)/kg ööpäevas 4...5 järjestikuse päeva jooksul. Leukafereesi alustatakse 5. päeval ja jätkatakse vajadusel kuni 6. päevani, et koguda 4×10^6 CD34⁺ rakku/kg retsiendi kehakaalu kohta.

Manustamisviis

Filgrastiimi tuleb manustada subkutaanse süstena.

Raske kroonilise neutropeeniaga patsiendid

Annustamine

Kaasasündinud neutropeenia:

Soovitatav algannus on 1,2 miljonit ühikut (12 µg)/kg ööpäevas ühe annusena või jagatuna mitmeks annuseks.

Idiopaatiline või tsükliline neutropeenia:

Soovitav algannus on 0,5 miljonit ühikut (5 µg)/kg ööpäevas ühe annusena või jagatuna mitmeks annuseks.

Annuse kohandamine:

Filgrastiimi manustatakse iga päev subkutaanse süstena, kuni neutrofiilide arv on tõusnud püsivalt üle taseme $1,5 \times 10^9/l$. Kui ravivastus on saavutatud, tuleb kindlaks määrata minimaalne toimiv annus selle säilitamiseks. Piisava neutrofiilide arvu säilitamiseks on vajalik ravimi pikaajaline igapäevane manustamine. Patsiendil saavutatud ravivastusest lähtuvalt võib esialgset annust pärast ühe- kuni kahe nädalast ravi kahekordistada või poole võrra vähendada. Seejärel võib annust iga 1...2 nädala järel individuaalselt korrigeerida, et säilitada keskmist neutrofiilide arvu vahemikus $1,5 \times 10^9/l$ kuni $10 \times 10^9/l$. Raskekujuliste infektsioonidega patsientidel võib olla näidustatud kiirem annuse suurendamise ajakava. Kliinilistes uuringutes saavutati 97% ravile allunud patsientidest täielik ravivastus annusega $\leq 24 \mu g/kg$ ööpäevas. Filgrastiimi pikaajalise manustamise ohutust raske kroonilise neutropeeniaga patsientidele annustes üle $24 \mu g/kg$ ööpäevas ei ole kindlaks tehtud.

Manustamisviis

Kaasasündinud, idiopaatiline või tsükliline neutropeenia: Filgrastiimi tuleb manustada subkutaanse süstena.

HIV-infektsiooniga patsiendid

Annustamine

Neutropeenia korrigeerimine:

Filgrastiimi soovitatav algannus on 0,1 miljonit ühikut (1 µg)/kg ööpäevas, mida tiitritakse maksimaalse annuseni 0,4 miljonit ühikut (4 µg/kg ööpäevas, kuni neutrofiilide arv on tõusnud püsivalt üle taseme $2,0 \times 10^9/l$. Kliinilistes uuringutes saadi nende annuste kasutamisel ravivastus > 90% patsientidest ning mediaanaeg neutropeenia pöördumise saavutamiseks oli 2 päeva.

Väikesel arvul patsientidest (< 10%) vajati neutropeenia pöördumiseks annuseid kuni 1,0 miljon ühikut (10 µg)/kg ööpäevas.

Neutrofiilide normaalse arvu säilitamiseks:

Kui on saavutatud neutropeenia pöördumine, tuleks kindlaks teha minimaalne efektiivne annus neutrofiilide normaalse arvu säilitamiseks. Esialgse annuse kohandamisena soovitatakse manustamist üle päeva annuses 30 miljonit ühikut (300 µg) ööpäevas. Vajadusel võib annuseid edaspidi kohandada vastavalt patsiendi neutrofiilide absoluutarvule, et neutrofiilide arv püsiks $> 2,0 \times 10^9/l$. Kliinilistes uuringutes oli vaja manustada 30 miljonit ühikut (300 µg) ööpäevas 1...7 päeval nädalas, et säilitada neutrofiilide absoluutarvu tasemel $> 2,0 \times 10^9/l$. Annustamissageduse mediaan oli 3 korda nädalas. Neutrofiilide absoluutarvu säilitamiseks tasemel $> 2,0 \times 10^9/l$ võib olla vajalik pikaajaline ravi.

Manustamisviis

Neutropeenia pööramine või normaalse neutrofiilide arvu säilitamine: Filgrastiimi tuleb manustada subkutaanse süstena.

Eakad

Filgrastiimiga teostatud kliinilistes uuringutes on osalenud väike arv eakaid patsiente, kuid selle rühmaga ei ole spetsiaalseid uuringuid läbi viidud ja seetõttu ei saa spetsiifilisi annustamissoovitusi esitada.

Neerufunktsiooni kahjustus

Uuringute põhjal ei erine filgrastiimi farmakokineetiline ja farmakodünaamiline profiil raske neeru- või maksapuudulikkusega patsientidel tavapärasest. Seetõttu annuse kohandamine nimetatud asjaoludel ei ole vajalik.

Kasutamine raske kroonilise neutroopenia ja vähiravi korral lastel

Raske kroonilise neutroopenia uuringuprogrammis uuritud patsientidest oli 65% alla 18-aastased. Ravi efektiivsus ilmnis selgelt selles vanusegrupis, kuhu kuulus kõige enam kaasasündinud neutroopeniaga patsiente. Raske kroonilise neutroopenia tõttu ravi saanud laste ohutusprofiilis erinevusi ei ilmnunud.

Lastega teostatud kliiniliste uuringute andmed näitavad, et filgrastiimi ohutus ja efektiivsus on tsütotoksilist keemiaravi saavatel täiskasvanutel ja lastel sarnased.

Annustamine

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

Manustamisviis

Süstel ei ole vedrumehhanismi tõttu ette nähtud alla 0,3 ml mahtude mõõtmiseks. Alla 0,3 ml annuseid ei tohi selle süstliga manustada.

Vajaduse korral võib süstelahust lahjendada (vt lõik 6.6).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Granulotsüütide kolooniat stimuleerivate faktorite (G-CSF) jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kõikide näidustuste kohta

Ülitundlikkus

Filgrastiimiga ravitud patsientidel on teatatud ülitundlikkuse, sh anafülaktiliste reaktsioonide tekkest esmasel või järgneval ravil. Kliiniliselt olulise ülitundlikkusega patsientidel tuleb ravi Filgrastim HEXAL'iga jäädavalt lõpetada. Ärge manustage Filgrastim HEXAL'it patsientidele, kellel on esinenud ülitundlikkust filgrastiimi või pegfilgrastiimi suhtes.

Pulmonaalsed kõrvaltoimed

Pärast granulotsüüdi kolooniaid stimuleeriva faktori manustamist on teatatud pulmonaalsetest kõrvaltoimetest, eeskätt interstitsiaalsest kopsuhaigusest. Patsiendid, kellel on hiljuti olnud kopsuinfiltmaat või pneumoonia, võivad olla enam ohustatud. Hingamisteede kaebuste, näiteks köha, palaviku ja düspnoe tekkimine koos kaasneva kopsuinfiltmaatide röntgenleiuga ja kopsufunktsiooni halvenemine võivad olla ägeda respiratoorse distressi sündroomi eelnähtudeks. Neil juhtudel tuleb filgrastiimi manustamine lõpetada ja anda asjakohast ravi.

Glomerulonefriit

Filgrastiimi ja pegfilgrastiimi saavatel patsientidel on teatatud glomerulonefriidist. Üldiselt taandusid glomerulonefriidi nähud pärast annuse vähendamist või filgrastiimi ja pegfilgrastiimi ärajätmist. Soovitatakse jälgida uriinianalüüside näitajaid.

Kapillaaride lekke sündroom

Pärast granulotsüütide kolooniat stimuleeriva faktori manustamist on teatatud kapillaaride lekke sündroomist, mis võib olla eluohtlik, kui seda ei ravita õigeaegselt; seda iseloomustavad hüpotensioon, hüpoalbumineemia, ödeem ja hemokontsentratsioon. Patsiente, kellel tekivad kapillaaride lekke sündroomi sümptomid, peab hoolikalt jälgima ja nad peavad saama tavapärast sümptomaatilist ravi, mis võib hõlmata ka intensiivravi vajadust (vt lõik 4.8).

Splenomegalia ja põrnarebend

Patsientidel ja tervetel doonoritel on filgrastiimi manustamise järgselt teatatud üldiselt asümptomaatilise splenomegalia juhtudest ja põrnarebendi juhtudest. Mõned põrnarebendi juhud lõppesid surmaga. Seetõttu tuleb hoolikalt jälgida põrna suurust (nt arstlikul läbivaatusel, ultraheliuuringul). Põrnarebendit tuleks kahtlustada doonoritel ja/või patsientidel, kes kaebavad valu vasakul ülakõhus või õlas. Filgrastiimi annuse vähendamisel täheldati põrna edasise suurenemise aeglustumist või peatumist raske kroonilise neutropeeniaga patsientidel; 3% patsientidest vajab splenektomiat.

Pahaloomuliste rakkude kasv

In vitro võib granulotsüüdi kolooniaid stimuleeriv faktor soodustada müeloidsete rakkude kasvu ja samasuguseid toimeid võib *in vitro* näha mõnedel mittemüeloidsetel rakkudel.

Müelodüsplastiline sündroom või krooniline müeloidleukeemia

Müelodüsplastilise sündroomi või kroonilise müeloidleukeemiaga patsientidel ei ole filgrastiimi kasutamise ohutust ja efektiivsust tõestatud. Nendel juhtudel ei ole filgrastiimi kasutamine näidustatud. Eriline tähelepanu on vajalik kroonilise müeloidleukeemia blastse faasi eristamisel ägedast müeloidleukeemiast.

Äge müeloidleukeemia

Kuna vastavad andmed ohutuse ja efektiivsuse kohta on piiratud, tuleb sekundaarse ägeda müeloidleukeemiaga patsientidele manustada filgrastiimi ettevaatusega. Filgrastiimi ohutus ja efektiivsus ei ole tõestatud alla 55-aastastel *de novo* ägeda müeloidleukeemiaga patsientidel, kellel on head tsütogeneetilised näitajad (t(8;21), t(15;17) ja inv(16)).

Trombotsütopeenia

Filgrastiimi saavatel patsientidel on teatatud trombotsütopeeniast. Trombotsüütide hulka peab hoolikalt jälgima, eriti filgrastiimravi esimestel nädalatel. Raske kroonilise neutropeeniaga patsientidel, kellel tekib trombotsütopeenia (trombotsüütide arv on $< 100 \times 10^9/l$), peab kaaluma filgrastiimi manustamise ajutist katkestamist või annuse vähendamist.

Leukotsütoos

Vähem kui 5% filgrastiimiga (annus üle 0,3 miljoni ühiku ($3 \mu g$)/kg ööpäevas) ravitud vähipatsientidest on täheldatud leukotsütoosi $100 \times 10^9/l$ või enam. Seni ei ole teatatud ebasoovitavatest toimetest, mida võiks otseselt seostada sellise leukotsütoosi tasemega. Siiski, arvestades raske leukotsütoosiga seotud võimalikke ohte, peab ravi käigus filgrastiimiga regulaarselt kontrollima leukotsüütide arvu. Ravi filgrastiimiga tuleb lõpetada kohe, kui leukotsüütide arv tõuseb

arvatava madalseisu järgselt uuesti tasemeni üle $50 \times 10^9/l$. Kui filgrastiimi manustatakse vererakkude tüvirakkude mobiliseerimiseks, tuleks juhtudel, kui leukotsüütide arv tõuseb $> 70 \times 10^9/l$, filgrastiimi manustamine lõpetada või annuseid vähendada.

Immunogeensus

Nagu teistegi terapeutiliste valkudega, on võimalik immunogeensususe tekkimine. Filgrastiimivastaste antikehade tekke tõenäosus on enamasti väike. Nagu kõikide bioloogiliste ainete puhul on eeldatav, võivad tekkida seonduvad antikehad, kuid praeguseks ei ole neid seostatud neutraliseeriva toimega.

Erihoiatused ja ettevaatusabinõud seoses kaasuvate haigustega

Erilised ettevaatusabinõud seoses sirprakulise aneemia kandluse ja sirprakulise aneemiaga

Teatatud on sirprakuliste kriiside tekkest seoses filgrastiimi kasutamisega sirprakulise aneemia kandlusega või sirprakulise aneemiaga patsientide raviks ning need on mõnikord lõppenud surmaga. Filgrastiimi määramisel sirprakulise aneemia kandlusega või sirprakulise aneemiaga patsientide raviks peab arst olema ettevaatlik.

Osteoporoos

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

Erilised ettevaatusabinõud vähipatsientidel

Filgrastiimi ei tohi kasutada tsütotoksilise keemiaravi kehtestatud annuste ületamiseks.

Keemiaravi suurendatud annustega seotud ohud

Patsientide ravimisel keemiaravi suurte annustega peab olema eriti ettevaatlik, sest kasvajakavastase toime paranemine sel puhul on tõestamata ning kemoterapeutikumide suurendatud annused võivad lisada toksilisi kõrvaltoimeid, sh südamele, kopsudele, närvisüsteemile ja nahale (palun tutvuda kasutatava kemoterapeutikumi väljakirjutamisteabega).

Keemiaravi toime erütrotsüütidele ja trombotsüütidele

Monoteraapia filgrastiimiga ei välista müelosupressiivse keemiaravi mõjul tekkivat trombotsütopeeniat ja aneemiat. Tulenevalt keemiaravi suuremate annuste võimalikust manustamisest (nt määratud raviskeemi täisannused) on suurem oht trombotsütopeenia ja aneemia tekkeks. Soovitav on regulaarselt jälgida trombotsüütide arvu ja hematokriti väärtust. Eriti hoolikas peab olema, kui manustatakse eraldi või kombineeritult kemoterapeutikume, mis teadaolevalt põhjustavad raskekujulist trombotsütopeeniat.

On leidnud kinnitust, et müelosupressiivse või müeloablatiivse keemiaravi järgse trombotsütopeenia kestus ja raskusaste vähenevad filgrastiimiga mobiliseeritud vererakkude tüvirakkude kasutamise mõjul.

Müelodüsplastiline sündroom ja äge müeloidleukeemia rinna- ja kopsuvähiga patsientidel

Turuletulekujärgses vaatlusuuringus seostati müelodüsplastilist sündroomi (MDS) ja ägedat müeloidleukeemiat (ÄML) alternatiivse G-CSF-i ravimpreparaadi pegfilgastriimiga, juhul kui seda kasutati koos keemiaravi ja/või kiiritusraviga rinna- või kopsuvähiga patsientidel. Filgastriimi ja MDS-i/ÄML-i vahel sarnast seost ei tuvastatud. Siiski tuleb rinna- või kopsuvähiga patsiente jälgida MDS-i/ÄML-i nähtude ja sümptomite suhtes.

Teised erilised ettevaatusabinõud

Filgrastiimi mõju oluliselt vähenenud müeloidsete tüvirakkude arvuga patsientidele ei ole uuritud. Filgrastiim suurendab neutrofiilide hulka, toimides eelkõige neutrofiilide prekursoritele. Seetõttu võib vähenenud neutrofiilide prekursorite hulgaga patsientidel olla neutrofiilide hulga tõus oodatust madalam (nt patsiendid, kes on saanud ulatuslikku kiiritusravi või keemiaravi või kellel on luuüdi infiltreeritud kasvaja poolt).

Patsientidel, kes saavad suureannuselise keemiaravi, millele järgneb transplantatsioon, on aeg-ajalt esinenud vaskulaarseid häireid, sh venooklusiivne haigus ja vedelikumahu häired.

Allogeense luuüdi transplantatsiooni järgselt on G-CSF-i saavatel patsientidel esinenud transplantaat-peremehe-vastu sündroomi ja surmajuhtumeid (vt lõik 4.8 ja 5.1).

Seoses luuüdi suurenenud hematopoeetilise aktiivsusega (vastusena kasvufaktoriga ravimisele) on skaneeringutel täheldatud mööduvaid normist kõrvalekaldeid luudes. Seda tuleb luu-uuringute tulemuste tõlgendamisel arvesse võtta.

Pärast G-CSF-i manustamist on tervetel uuritavatel ja vähipatsientidel teatatud aortiidist. Esinenud sümptomite hulka kuulusid palavik, kõhuvalu, halb enesetunne, seljavalu ja põletikumarkerite (nt CRV ja leukotsüütide) sisalduse suurenemine. Enamikul juhtudel diagnoositi aortiiti kompuutertomograafiaga ja üldiselt möödus see pärast G-CSF-ravi katkestamist. Vt ka lõik 4.8.

Erilised ettevaatusabinõud patsientidega, kellele tehakse vereloome tüvirakkude mobiliseerimist perifeersesse verre

Mobiliseerimine

Kaht soovitatavat mobilisatsioonimeetodit (filgrastiim üksi või kombinatsioonis müelosupressiivse keemiaraviga) võrdlevaid randomiseeritud prospektiivseid uuringuid samas patsientide populatsioonis ei ole teostatud. Patsientide individuaalse varieeruvuse ja CD34⁺ rakkude määramiseks kasutatavate laboratoorsete uuringute varieeruvuse tõttu on uuringuid raske võrrelda. Seetõttu on optimaalset meetodit soovitada raske. Mobilisatsioonimeetod tuleb valida iga patsiendi jaoks individuaalselt tema üldisest ravieesmärgist lähtuvalt.

Eelnev tsütotoksiline keemiaravi

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

Teatavad tsütotoksilised ained on vereloome tüvirakkudele eriti toksilised ja võivad seetõttu nende mobilisatsiooni raskendada. Näiteks melfalaani, karmustiini (BCNU) ja karboplatiini pikemaajaline manustamine enne tüvirakkude mobilisatsiooni võib vähendada mobiliseeritavate tüvirakkude hulka. Sellegipoolest on tõestatud, et melfalaani, karboplatiini või BCNU manustamine koos filgrastiimiga on efektiivne tüvirakkude mobilisatsiooni seisukohalt. Juhul kui on ette näha vajadust vererakkude tüvirakkude siirdamiseks, on soovitatav kavandada tüvirakkude mobiliseerimise protseduur varases ravistaadiumis. Enne suureannuselise keemiaravi kasutamist on oluline pöörata erilist tähelepanu neil patsientidel mobiliseeritud tüvirakkude hulgale. Kui saadud kogus on väiksem eelpool mainitud kriteeriumitega mõõdetud miinimumist, tuleb kaaluda alternatiivseid ravivõimalusi, mis ei nõua tüvirakkude siirdamist.

Kogutud tüvirakkude hulga määramine

Filgrastiimiga ravitud patsientidelt kogutud tüvirakkude hulga hindamisel peab olema eriti tähelepanelik koguse määramise meetodika suhtes. CD34⁺ rakkude voolutsütoomeetrilise analüüsi

tulemused varieeruvad, sõltuvalt konkreetsest kasutatud metoodikast, ja eri laboratooriumides teostatud uuringutel põhinevaid soovitusi tuleb tõlgendada ettevaatusega.

Statistiline analüüs viitab komplekssele, kuid pidevale sõltuvusele tagasimanustatud CD34⁺ rakkude hulga ja trombotsütaarse taastumise kiiruse vahel pärast suurtes annustes keemiaravi.

Minimaalne soovitatav kogus $\geq 2,0 \times 10^6/\text{CD34}^+$ rakku/kg põhineb teaduskirjanduses avaldatud andmetel piisava hematoloogilise taastumise saavutamise kohta. Koguse suurendamisel näib taastumine olevat kiirem ja vastupidi.

Erilised ettevaatusabinõud vereloome tüvirakkude mobiliseerimisel perifeersesse verre tervetel doonoritel

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

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

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

Filgrastiimi manustamise ja leukaferese järgselt täheldati 35% uuringus osalejaist mööduvat trombotsütopeeniat (trombotsüütide arv $< 100 \times 10^9/\text{l}$). Nende seas kahel uuritava vahel vähenes trombotsüütide arv alla $50 \times 10^9/\text{l}$, mille põhjuseks loeti leukaferesi.

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

Leukaferesi ei tohi teostada doonoritel, kes saavad antikoagulantravi või kellel on teadaolev vere hemostaasi häire.

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

Erilised ettevaatusabinõud filgrastiimiga mobiliseeritud allogeensete vererakkude tüvirakkude retsipientidel

Olemasolevate andmete põhjal võivad immunoloogilised koostoimed siirdatud allogeensete vererakkude tüvirakkude ja retsiptendi vahel suurendada ägeda ja kroonilise transplantaat-peremehe-vastu sündroomi tekkeriski võrreldes luuüdi siirdamisega.

Erilised ettevaatusabinõud raske kroonilise neutropeenia puhul

Filgrastiimi ei tohi manustada raske kaasasündinud neutropeeniaga patsientidele, kellel tekib leukeemia või kellel on tõendatud leukeemia kujunemine.

Vererakkude arv

Tekib ka muid muutusi vererakkudes, sealhulgas aneemia ja mööduvad müeloidsete tüvirakkude arvu suurenemised, mis nõuavad verepildi hoolikat jälgimist.

Transformatsioon leukeemiaks või müelodüsplastiliseks sündroomiks

Raske kroonilise neutropeenia diagnoosimisel peab olema eriti hoolikas, eristamaks seda teistest hematoloogilistest haigustest nagu aplastiline aneemia, müelodüsplaasia ja müeloidleukeemia. Enne

ravi alustamist peab tegema täieliku vereanalüüsi koos „verevalemi” ja trombotsüütide hulga kindlaksmääramisega ning hindama luuüdi morfoloogiat ja karüotüüpi.

Uuringute käigus filgrastiimiga ravitud raske kroonilise neutropeeniaga patsientidel esines harva (ligikaudu 3% juhtudest) müelodüsplastilisi sündroomi (MDS) või leukeemiat. Need andmed puudutavad ainult kaasasündinud neutropeeniaga patsiente. MDS ja leukeemiad on haiguse loomulikud tüsistused ning nende seos filgrastiimiga on ebaselge. Ligikaudu 12% patsientidest, kelle tsütogeneetilised näitajad olid uuringu alustamisel normaalsed, täheldati rutiinsel korduval hindamisel rakulisi muutusi, sh monosoomiat 7. Praegu on ebaselge, kas raske kroonilise neutropeeniaga patsientidel, kes saavad pikaajalist ravi filgrastiimiga, on kalduvus tsütogeneetiliste muutuste, müelodüsplastilise sündroomi või leukeemilise transformatsiooni tekkele. Soovitav on regulaarsete intervallide (ligikaudu iga 12 kuu) järel teha morfoloogiline ja tsütogeneetiline luuüdi uuring.

Muud erilised ettevaatusabinõud

Muud mööduva neutropeenia põhjused, näiteks viirusinfektsioonid, peavad olema välistatud.

Hematuuria esines sageli ja proteiinuuria esines vähesel hulgal patsientidest. Nende muutuste jälgimiseks tuleks regulaarsete ajavahemike järel teha uriinianalüüs.

Ohutus ja efektiivsus ei ole tõestatud vastsündinute ja autoimmuunse neutropeeniaga patsientide ravi korral.

Erilised ettevaatusabinõud HIV-infektsiooniga patsientidel

Vererakkude arv

Neutrofiilide absoluutarvu (ANC) peab hoolikalt jälgima, eriti filgrastiim-ravi esimestel nädalatel. Osal patsientidest võib väga kiiresti tekkida ravivastus ja oluline neutrofiilide arvu tõus pärast filgrastiimi algannuse manustamist. Filgrastiimi manustamise esimesel 2...3 päeval soovitatakse neutrofiilide absoluutarvu määrata iga päev. Edaspidi soovitatakse neutrofiilide absoluutarvu määramist säilitusravi ajal esimesel kahel nädalal vähemalt kaks korda nädalas ja järgnevalt üks kord nädalas või üle nädala. Tsüklilise ravi korral filgrastiimi annustega 30 miljonit ühikut (300 µg)/kg ööpäevas võivad ilmnedu ulatuslikud kõikumised patsiendi neutrofiilide absoluutarvus. Madalaima neutrofiilide absoluutarvu kindlaks tegemiseks soovitatakse võtta vereanalüüsid neutrofiilide absoluutarvu määramiseks vahetult enne iga filgrastiimi annuse manustamist.

Müelosupressiivsete ravimite suurendatud annustega seotud ohud

Monoteraapia filgrastiimiga ei välista müelosupressiivsetest ravimitest tingitud trombotsütopeeniat ega aneemiat. Kuna filgrastiimi manustamisel on võimalus, et nimetatud ravimeid kasutatakse suuremates annustes või suureneb ravimite arv, suureneb oht trombotsütopeenia ja aneemia tekkeks. Soovitav on regulaarne verepildi jälgimine (vt eestpoolt).

Müelosupressiooni põhjustavad infektsioonid ja pahaloolumulised kasvaja

Neutropeeniat võivad põhjustada luuüdi infiltrerivad oportunistlikud infektsioonid (nt *Mycobacterium avium*’i kompleks) või pahaloolumulised kasvaja (nt lümfoom). Teadaoleva luuüdi infektsioosse või kasvajalise infiltratsiooniga patsientidel peab kaaluma põhihaiguse ravi lisaks neutropeenia ravile filgrastiimiga. Filgrastiimi mõju infektsioonist või pahaloolumulisest kasvajast tingitud luuüdi infiltratsiooni tagajärjel tekkinud neutropeeniale ei ole välja selgitatud.

Abiained

Filgrastim HEXAL sisaldab sorbitooli (E420). Päriliku fruktoositalumatusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada, v.a äärmisel vajadusel.

Alla 2 aasta vanustel imikutel ja väikelastel ei pruugi olla pärilikku fruktoositalumatust veel diagnoositud. Intravenoosselt manustatavad sorbitooli/fruktoosi sisaldavad ravimid võivad olla eluohtlikud ja on sellele patsientide rühmale vastunäidustatud, v.a äärmise kliinilise vajaduse ja alternatiivide puudumise korral.

Enne selle ravimi manustamist peab igalt patsiendilt võtma hoolika anamneesi, keskendudes päriliku fruktoositalumatuse sümptomitele.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Filgrastiimi ohutus ja efektiivsus manustatuna samal päeval müelosupressiivse tsütotoksilise keemiaraviga ei ole piisavalt tõestatud. Arvestades kiiresti jagunevate müeloidsete rakkude tundlikkust müelosupressiivse tsütotoksilise keemiaravi suhtes, ei soovitata ravi filgrastiimiga 24 tundi enne ja 24 tundi pärast keemiaravi. Esialgsed andmed väikese arvu patsientide kohta, kes on saanud ravi samaaegselt filgrastiimi ja 5-fluorouratsiiliga, näitavad, et neutropeenია raskusaste võib ägeneda.

Võimalikke koostoimeid teiste hematopoeetiliste kasvufaktorite ja tsütokiinidega ei ole kliiniliste uuringute käigus kindlaks tehtud.

Kuna liitium soodustab neutrofiilide vabanemist, võib liitium tugevdada filgrastiimi toimeid. Kuigi sellist koostoimet ei ole uuritud, puuduvad tõendid selle koostoime ohtlikkuse kohta.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Filgrastiimi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele. Küülikutel on mitmekordse kliinilise annuse ja emapoolse toksilisuse olemasolul tuvastatud embrüo hävinemise saagenenud juhtumeid (vt lõik 5.3). Kirjanduses on avaldatud andmeid, mille kohaselt läbib filgrastiim rasedatel platsentaarbarjääri.

Filgrastim HEXAL'it ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas filgrastiim/metaboliidid erituvad rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/jätkamine, tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Filgrastiim ei avaldanud mõju isaste ja emaste rottide reproduktiivsusele ja fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Filgrastiim võib mõjutada kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Pärast filgrastiimi manustamist võib esineda pearinglus (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

a. Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige tõsisemad kõrvaltoimed, mis võivad filgrastiimravi ajal esineda, on järgmised: anafülaktiline reaktsioon, tõsised pulmonaalsed kõrvaltoimed (sh interstitsiaalne pneumoonia ja ägeda respiratoorse

distressi sündroom), kapillaaride lekke sündroom, tõsine splenomegalia/põrnarebend, transformatsioon müelodüsplastiliseks sündroomiks või leukeemiaks kroonilise neutropeeniaga patsientidel, transplantaat-peremehe-vastu sündroom patsientidel, kes saavad allogeense luuüdi ülekannet või perifeersete vererakkude tüvirakkude ülekannet, ja sirprakulise aneemia kriis patsientidel, kellel on sirprakuline aneemia.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on pürekia, lihaste ja luustiku valu (mis hõlmab luuvalu, seljavalu, artralgiat, müalgiat, valu jäsemetes, lihaste ja luustiku valu, rindkerelihaste ja -luude valu, kaelavalu), aneemia, oksendamine ja iiveldus. Vähipatsientidega läbi viidud kliinilistes uuringutes oli lihas-skeleti valu kerge või mõõdukas 10% ja tõsine 3% patsientidest.

b. Kõrvaltoimete koondtabel

Allolevas tabelis toodud andmed kirjeldavad kliinilistes uuringutes ja spontaansetes aruannetes teatatud kõrvaltoimeid. Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud raskusastme vähenemise järjekorras.

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed			
	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)	Harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000)
Infektsioonid ja infestatsioonid		Sepsis Bronhiit Ülemiste hingamis- teede infektsioon Kusetee infektsioon		
Vere ja lümfisüsteemi häired	Trombotsüto- peenia Aneemia ^e	Spleno- megaalia ^a Hemoglobii- nitaseme vähenemine ^e	Leukotsütoos ^a	Põrnarebend ^a Sirprakuline aneemia koos kriisiga Ekstramedullaarne hematopoees
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus Ülitundlikkus ravimi suhtes ^a Transplantaat- peremehe-vastu sündroom ^b	Anafülaktiline reaktsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired		Isu vähenemine ^a Vere laktaat- dehüdro- genaasi- sisalduse suurenemine	Hüperurikeemia Vere kusi happesisalduse suurenemine	Veresuhkru taseme vähenemine Pseudopodagra ^a (pürofosfaatne kondrokaltsi-noos) Vedelikumahu häired
Psühhiaatrilised häired		Insomnia		
Närvisüsteemi häired	Peavalu ^a	Pearinglus Hüpoesteesia Paresteesia		

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed			
	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)	Harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000)
Vaskulaarsed häired		Hüper- tensioon Hüpotensioon	Venooklusiiivne haigus ^d	Kapillaaride lekke sündroom ^a Aortiit
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Veriköha Düspnoe Köha ^a Suu- neeluvalu ^{a,e} Epistaksis	Äge respiratoorse distressi sündroom ^a Hingamis- puudulikkus ^a Kopsuõdeem ^a Kopsuverejooks Interstitsiaalne kopsuhaigus ^a Kopsuinfiltratsioon ^a Hüpoksia	
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus ^a Oksendamine ^a Iiveldus ^a	Valu suus Kõhukinnisus ^e		
Maksa ja sapiteede häired		Hepato- megaalia Vere leelisfosfa- taasi sisalduse suurenemine	Aspartaatamino- transferaasi sisalduse suurenemine Gammaglutamüül- transferaasi sisalduse suurenemine	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia ^a	Lööve ^a Erüteem	Makulopapulaarne lööve	Kutaanne vaskuliit ^a Sweeti sündroom (äge febriilne neutrofiilne dermatoos)
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Lihaste ja luude valu ^c	Lihasspasmid	Osteoporoos	Luutiheduse vähenemine Reumatoid-artriidi ägenemine
Neerude ja kuseteede häired		Düsuuria Hematuuria	Proteinuuria	Glomerulonefriit Normist kõrvalekalded uriinis
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus ^a Limaskesta- põletik ^a Püreksia	Valu rindkeres ^a Valu ^a Asteenia ^a Halb enesetunne ^e Perifeerne õdeem ^e	Süstekoha reaktsioon	
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		Vereülekande reaktsioon ^e		

^a Vt lõik c (valitud kõrvaltoimete kirjeldus).

^b Allogeense luuüdi transplantatsiooni järgselt on esinenud transplantaat-peremehe-vastu sündroomi juhte ja surmajuhtumeid (vt lõik c).

^c Sh luuvalu, seljavalu, aralgia, müalgia, valu jäsemetes, lihaste ja luustiku valu, rindkerelihaste ja -luude valu, kaelavalu.

^d Juhud ilmnud turuletulekujärgsel perioodil patsientidel, kellele siirdati luuüdi või kellel mobiliseeriti vererakkude tüvirakke.

^e Kõrvaltoimed, mida filgrastiimi saavatel patsientidel esines sagedamini kui platseebot saavatel patsientidel ja mida seostatakse olemasoleva maliiguse või tsütotoksilise keemiaravi järelmõjudega.

c. Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ülitundlikkus

Kliiniliste uuringute ajal ja turuletulekujärgsel perioodil on teatatud ravi alustamisel ja järgneva ravi ajal esinevatest ülitundlikkuse tüüpi reaktsioonidest, sh anafülaksia, nahalööve, urtikaaria, angioödeem, düspnoe ja hüpotensioon. Üldiselt teatati neist kõrvaltoimetest sagedamini pärast i.v. manustamist. Mõnikord põhjustas ravi uuesti alustamine sümptomite taastekke, viidates põhjuslikule seosele. Raske allergilise reaktsiooniga patsientidel peab filgrastiimravi püsivalt lõpetama.

Pulmonaalsed kõrvaltoimed

Kliiniliste uuringute ajal ja turuletulekujärgsel perioodil on teatatud pulmonaalsetest kõrvaltoimetest, sh interstitsiaalne kopsuhaigus, kopsuödeem ja kopsuinfiltratsioon, mille järgselt tekkis mõnel juhul hingamispuudulikkus või äge respiratoorse distressi sündroom (ARDS), mis võib lõppeda surmaga (vt lõik 4.4).

Splenomegalia ja põrnarebend

Filgrastiimi manustamise järgselt on teatatud splenomegalia ja põrnarebendi juhtudest. Mõned põrnarebendi juhtumid lõppesid surmaga (vt lõik 4.4).

Kapillaaride lekke sündroom

Granulotsüütide kolooniat stimuleeriva faktori kasutamisel on teatatud kapillaaride lekke sündroomi juhtudest. Need on üldiselt tekkinud kaugelearenenud pahaloomulise haigusega, sepsisega, mitme tsütotoksilise keemiaravimiga ravitavatel või afereesi saavatel patsientidel (vt lõik 4.4).

Kutaanne vaskuliit

Filgrastiimravi saavatel patsientidel on teatatud kutaanse vaskuliidi esinemisest. Vaskuliidi mehhanism filgrastiimi saavatel patsientidel ei ole teada. Pikaajalisel kasutamisel teatati kutaansast vaskuliidist 2% raske kroonilise neutropeeniaga patsientidest.

Leukotsütoos

Leukotsütoosi ($WBC > 50 \times 10^9/l$) täheldati 41% tervetest doonoritest ja mööduvat trombotsütopeeniat (trombotsüütide arv $< 100 \times 10^9/l$) pärast filgrastiimi ja leukaafereesi täheldati 35% doonoritest (vt lõik 4.4).

Sweeti sündroom

Filgrastiimravi saavatel patsientidel on teatatud Sweeti sündroomi (ägeda febrilise neutrofiilse dermatosi) juhtumitest.

Pseudopodagra (pürofosfaatne kondrokaltsinoos)

Filgrastiimravi saavatel vähipatsientidel on teatatud pseudopodagra (pürofosfaatse kondrokaltsinoosi) esinemisest.

Transplantaat-peremehe-vastu sündroom

Allogeense luuüdi transplantatsiooni järgselt on G-CSF-i saavatel patsientidel esinenud transplantaat-peremehe-vastu sündroomi juhte ja surmajuhtumeid (vt lõigud 4.4 ja 5.1)

d. Lapsed

Kliinilistest uuringutest saadud andmed laste kohta näitavad, et filgrastiimi ohutus ja efektiivsus on tsütotoksilist keemiaravi saavatel täiskasvanutel ja lastel sarnased ega osuta vanusega seotud erinevustele filgrastiimi farmakokineetikas. Ainuke pidevalt esinev kõrvaltoime oli lihaste ja luustiku valu, mis ei erine täiskasvanutega saadud kogemustest.

Ei ole piisavalt andmeid hinnata edasi filgrastiimi kasutamist lastel.

e. Teised erirühmad

Kasutamine eakatel

Tsütotoksilist keemiaravi saavatel üle 65 aasta vanustel uuritavatel ei täheldatud üldisi erinevusi ohutuses ega efektiivsuses võrreldes nooremate täiskasvanutega (> 18 eluaastat) ja kliiniline kogemus ei näita erinevusi eakate ja nooremate täiskasvanud patsientide ravivastustes. Ei ole piisavalt andmeid, et hinnata filgrastiimi kasutamist eakatel uuritavatel muudel filgrastiimi heakskiidetud näidustustel.

Raske kroonilise neutropeeniaga lapsed

Pikaajalist filgrastiimravi saavatel raske kroonilise neutropeeniaga lastel on esinenud luutiheduse vähenemise ja osteoporoosi juhte.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Filgrastiimi üleannustamise toimeid ei ole kindlaks määratud. Filgrastiimravi katkestamise tulemusena väheneb tsirkuleerivate neutrofiilide arv 1...2 päeva jooksul tavaliselt 50%; normaalne tase taastub 1...7 päeva jooksul.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunostimulaatorid, kolooniaid stimuleerivad faktorid, ATC-kood: L03AA02

Filgrastim HEXAL on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Raviameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

Inimese G-CSF on glükoproteiin, mis reguleerib küpsete neutrofiilide produktsiooni ja vabanemist luuüdist. Filgrastim HEXAL'is sisalduv r-metHuG-CSF (filgrastiim) põhjustab 24 tunni jooksul

märkimisväärselt neutrofiilide ja vähemal määral monotsüütide arvu tõusu perifeerses veres. Mõnel raske kroonilise neutropeeniaga patsiendil võib filgrastiim esile kutsuda tsirkuleerivate eosinofiilide ja basofiilide arvu vähese relatiivse tõusu võrreldes algnäitajaga, mõnel neist patsientidest võib eosinofiilide või basofiilide hulk olla tõusnud juba enne ravi. Soovitatud annuste kasutamisel sõltub neutrofiilide hulga tõus annuse suurusest. Kemotaktilise ja fagotsütoosifunktsiooni uuringud on näidanud, et filgrastiimi mõjul produtseeritud neutrofiilid on normaalsete või võimendatud omadustega. Ravi lõpetamisel filgrastiimiga väheneb tsirkuleerivate neutrofiilide hulk 50% võrra 1...2 päeva jooksul, normaalne tase saabub 1...7 päeva jooksul.

Tsütotoksilist keemiaravi saavate patsientide ravi filgrastiimiga vähendab oluliselt neutropeenia ja febrilise neutropeenia esinemissagedust ja raskusastet ning lühendab selle kestust. Ägeda müeloidleukeemiaga patsientide induktsioonravile või müeloablatiivsele ravile koos pärastise luuüdi transplantatsiooniga järgnev ravi filgrastiimiga vähendab febrilise neutropeenia kestust, antibiootikumide kasutamist ja hospitaliseerimist. Kummalgi juhul ei vähenenud palaviku esinemissagedus ega registreeritud infektsioonide arv. Müeloablatiivse ravi järgselt luuüdi siirdamise läbi teinud patsientidel palaviku kestus ei lühenenud.

Ravi filgrastiimiga nii üks kui ka keemiaravi järgselt mobiliseerib vereloome tüvirakud perifeersesse verre. Neid autoloogseid vererakkude tüvirakke on võimalik koguda ja pärast suureannuselist tsütotoksilist keemiaravi tagasi infundeerida nii täiendavalt luuüdi siirdamisele kui ka selle asendusena. Vererakkude tüvirakkude infusioon kiirendab hematopoeetilist taastumist, lühendades hemorraagiliste tüsistuste võimaliku tekke perioodi ja vähendades trombotsüütide ülekannete vajadust.

Filgrastiimiga mobiliseeritud allogeensete vererakkude tüvirakkude retsipientidel toimus hematoloogiline paranemine oluliselt kiiremini, mille tulemusena kiirenes märkimisväärselt ka trombotsüütide toetuseta taastumine, võrreldes allogeense luuüdi transplantatsiooniga.

Euroopas läbi viidud retrospektiivses uuringus, milles hinnati G-CSF-i kasutamist ägeda leukeemiaga patsientidel allogeense luuüdi transplantatsiooni järgselt, suurenesid G-CSF-i manustamisel transplantaat-peremehe-vastu sündroomi tekkerisk, raviga seotud suremus ja üldine suremus. Teises rahvusvahelises retrospektiivses uuringus ägeda ja kroonilise müelogeense leukeemiaga patsientidel ei esinenud muutust transplantaat-peremehe-vastu sündroomi tekkeriski, raviga seotud suremuse ja üldise suremuse osas. Allogeense transplantaadi uuringute metaanalüüsis 9 prospektiivse randomiseeritud uuringu, 8 retrospektiivse uuringu ja 1 juhtumikontrolliga uuringu tulemuste kohta ei täheldatud muutust ägeda või kroonilise transplantaat-peremehe-vastu sündroomi tekkeriski või raviga seotud varajase suremuse osas.

Transplantaat-peremehe-vastu sündroomi (GvHD) tekke või raviga seotud suremuse suhteline risk (95% CI)					
G-CSF-ravi korral luuüdi transplantatsiooni järgselt					
Publikatsioon	Uuringu aeg	Arv	Äge II–IV astme GvHD	Krooniline GvHD	Raviga seotud suremus
Metaanalüüs (2003)	1986–2001 ^a	1198	1,08 (0,87, 1,33)	1,02 (0,82, 1,26)	0,70 (0,38, 1,31)
Euroopa retrospektiivne uuring (2004)	1992–2002 ^b	1789	1,33 (1,08, 1,64)	1,29 (1,02, 1,61)	1,73 (1,30, 2,32)
Rahvusvaheline retrospektiivne uuring (2006)	1995–2000 ^b	2110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)

^a Analüüs hõlmab luuüdi transplantaadi uuringuid sel perioodil, mõnes uuringus kasutati GM-CSF-i

^b Analüüs hõlmab luuüdi transplantaadiga patsiente sel perioodil.

Filgrastiimi kasutamine vererakkude tüvirakkude mobiliseerimiseks tervetel doonoritel enne allogeensete vererakkude tüvirakkude siirdamist

Tervetel doonoritel võimaldab 1 miljoni ühiku (10 µg)/kg ööpäevas annuse subkutaanne manustamine 4...5 järjestikusel päeval koguda enamikul doonoritest pärast kahte leukaferesi $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ rakku/kg retsiipiendi kehakaalu kohta.

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

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

Sarnaselt teiste hematopoeetiliste kasvufaktoritega on ka G-CSF-i puhul täheldatud *in vitro* stimuleerivaid omadusi inimese endoteelirakkudele.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Randomiseeritud, topeltpimedas, ühekordse ning mitme annusega tehtud ristuvus uuringus, kus osales 204 tervet vabatahtlikku, oli Filgrastim HEXAL'i farmakokineetiline profiil subkutaansel ja intravenoosel manustamisel võrreldav referentspreparaadiga.

Imendumine

Ühekordse subkutaanse annuse 0,5 miljonit ühikut (5 µg)/kg manustamisel saavutati maksimaalne seerumikontsentratsioon pärast $t_{\max}$ $4,5 \pm 0,9$ h möödumist (keskmine $\pm$ standardhälve).

Jaotumine

Jaotusruumala veres on ligikaudu 150 ml/kg. Pärast soovituslike annuste subkutaanset manustamist püsis seerumikontsentratsioon 8...16 tundi üle 10 ng/ml. Filgrastiimi annuse ja seerumikontsentratsiooni puhul on positiivne lineaarne korrelatsioon nii intravenoosel kui ka subkutaansel manustamisel.

Eritumine

Filgrastiimi keskmine seerumist eritumise poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) oli pärast ühekordseid subkutaanseid annuseid vahemikus 2,7 tundi (1,0 miljonit ühikut/kg, 10 µg/kg) kuni 5,7 tundi (0,25 miljonit ühikut/kg, 2,5 µg/kg) ning pikenes pärast 7-päevast ravi vastavalt 8,5...14 tunnini. Filgrastiimi kuni 28-päevase püsiinfusiooni kasutamisel autoloogse luuüdi transplantatsiooni järgses perioodis ei täheldatud ravimi kuhjumist ega ka eritumise poolväärtusaja muutusi.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Filgrastiimi uuriti kuni 1 aasta kestusega korduvtoksilisuse uuringutes, mis näitasid arvatavate farmakoloogiliste mõjudega seostatavaid muutusi, sh leukotsüütide arvu tõus, müeloidne hüperplaasia luuüdis, ekstramedullaarne granulopoees ja põrna suurenemine. Kõik need muutused taandusid pärast ravi lõpetamist.

Rottidel ja küülikutel on uuritud filgrastiimi mõju sünnieelsele arengule. Filgrastiimi intravenoosne manustamine (80 µg/kg ööpäevas) küülikutele organogeneesi perioodil oli emapoolselt toksiline ning suurendas spontaanse aborti ohtu ja implanteerumisjärgset tiinuse katkemist; peale selle täheldati elussündide arvu ja loote kaalu vähenemist.

Sarnase preparaadiga, filgrastiimi sisaldava ravimiga, on teatatud andmete põhjal täheldatud samasuguseid leide ning loote väärarengute lisandumist annusega 100 µg/kg ööpäevas, mis on

emasloomale toksiline annus ning vastab süsteemsele saadavusele, mis ületab kliiniliste annustega 5 µg/kg ööpäevas ravitud patsientidel täheldatud süsteemset saadavust 50...90 korda. Selles uuringus leiti, et vähim täheldatavat kahjulikku toimet mitteavaldav annus embrüo- ja lootetoksilisuse seisukohalt oli 10 µg/kg ööpäevas, mis vastab kliiniliste annustega ravitavatel patsientidel täheldatud süsteemset saadavust 3...5 korda ületavale süsteemsele saadavusele.

Tiinetel rottidel ei tuvastatud toksilisust emasloomale ja lootele annustega kuni 575 µg/kg ööpäevas. Filgrastiimi manustamisel rottidele perinataalses ja laktatsiooniperioodis täheldati järglastel välistunnuste väljakujunemise aeglustumist ja kasvu pidurdumist (> 20 µg/kg ööpäevas) ja elusate järglaste määra vähest langust (100 µg/kg ööpäevas).

Filgrastiim ei avaldanud tuvastatavat mõju isaste või emaste rottide viljakusele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

glutaamhape
sorbitool (E420)
polüsorbaat 80
naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)
süstevesi

6.2 Sobimatus

Filgrastim HEXAL'it ei tohi lahjendada naatriumkloriidilahusega.

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

Lahjendatud filgrastiim võib adsorbeeruda klaasile ja plastmaterjalidele, välja arvatud juhul, kui see on lahjendatud 50 mg/ml (5%) glükoosilahusega (vt lõik 6.6).

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Pärast lahjendamist: lahjendatud infusioonilahuse keemiline ja füüsikaline stabiilsus püsib temperatuuril 2 °C...8 °C tõestatult 24 tundi. Bakteriaalse saastumise vältimiseks tuleks lahus manustada kohe. Kui lahust ei manustata kohe, vastutab kasutamiseelse säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Tavaliselt ei tohiks lahust hoida temperatuuril 2 °C...8 °C kauem kui 24 tundi, v.a juhul, kui lahjendamine on läbi viidud kontrollitud ja aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Hoida süstel karbis, valguse eest kaitstult.

Kõlblikkusaja piires ja kuna tegemist on ambulatoorselt kasutatava ravimiga, võib patsient võtta ravimi ühekordselt külmkapist kuni 8 päevaks välja ja hoida seda toatemperatuuril (kuni 25 °C). Pärast seda perioodi ei tohi ravimit enam külmkappi tagasi panna ja see tuleb hävitada.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

0,5 ml lahust (I tüüpi klaasist) süstlis, millel on kolvistopper (bromobutüülkumm), roostevabast terasest 29 G nõel automaatse nõelakaitsme ja nõela kattekorgiga (termoplastiline elastomeer).

Süstlile on trükitud 0,1 ml kuni 1 ml märgistused, kuid vedrumehhanismi tõttu ei ole see ette nähtud alla 0,3 ml mahtude mõõtmiseks.

Pakendis on 1, 3, 5 või 10 süstlit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

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

Juhuslik külmumine ei mõjuta filgrastiimi stabiilsust.

Filgrastim HEXAL ei sisalda säilitusaineid. Bakteriaalse saastumise riski vähendamiseks on Filgrastim HEXAL'i süstlid mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Lahjendamine enne manustamist (soovi korral)

Vajadusel võib Filgrastim HEXAL'it lahjendada 50 mg/ml (5%) glükoosilahuses.

Lahjendamine lõpliku kontsentratsioonini < 0,2 miljonit ühikut (2 µg)/ml ei ole ühelgi juhul soovitatav.

Kui filgrastiim on lahjendatud kontsentratsioonini alla 1,5 miljoni ühiku (15 µg)/ml, tuleb lahusele lisada inimese seerumialbumiini (HSA), kuni saavutatakse lõplikuks kontsentratsiooniks 2 mg/ml.

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

50 mg/ml (5%) glükoosilahuses lahjendatud filgrastiim sobib klaasi ning mitmesuguste plastikutega, sealhulgas polüvinüülkloriidi, polüolefiini (polüpropüleen ja polüetüleen kopolümeer) ja polüpropüleeniga.

Nõelakaitse süstli kasutamine

Nõelakaitse katab nõela pärast süstimist nõelatorkega vigastuste tekitamise vältimiseks. See ei mõjuta süstli tavapärase kasutamist. Vajutage kolb aeglaselt ja sujuvalt alla, kuni kogu annus on manustatud ja kolb on lõpuni jõudnud. Kolbi all hoides tõmmake süstel patsiendi nahast välja. Kolvi vabastamisel katab nõelakaitse nõela.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Hexal AG
Industriestr. 25
83607 Holzkirchen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Filgrastim HEXAL 30 miljonit ühikut/0,5 ml süste- või infusioonilahus süstlis

EU/1/08/496/001

EU/1/08/496/002

EU/1/08/496/003

EU/1/08/496/004

Filgrastim HEXAL 48 miljonit ühikut/0,5 ml süste- või infusioonilahus süstlis

EU/1/08/496/005

EU/1/08/496/006

EU/1/08/496/007

EU/1/08/496/008

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 06. veebruar 2009

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 13. november 2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austria

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austria

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austria

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP – NÕELAKAITSMEGA SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Filgrastim HEXAL 30 mln Ü/0,5 ml süste- või infusioonilahus süstlis

filgrastiim

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 30 miljonit ühikut (300 mikrogrammi) filgrastiimi 0,5 ml-s (60 mln Ü/ml).

3. ABIAINED

Abiained: glutaamhape, polüsorbaat 80, naatriumhüdroksiid, süstevesi ja sorbitool (E420). Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süste- või infusioonilahus süstlis.

1 nõelakaitsmega süstel
3 nõelakaitsmega süstlit
5 nõelakaitsmega süstlit
10 nõelakaitsmega süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult ühekordseks kasutamiseks. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne või intravenoosne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Pärast lahjendamist kasutada 24 tunni jooksul.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Hoida süstel karbis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Hexal AG
Industriestr. 25
83607 Holzkirchen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/496/001

EU/1/08/496/002

EU/1/08/496/003

EU/1/08/496/004

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Filgrastim HEXAL 30 mln Ü/0,5 ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP – NÕELAKAITSMEGA SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Filgrastim HEXAL 48 mln Ü/0,5 ml süste- või infusioonilahus süstlis

filgrastiim

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 48 miljonit ühikut (480 mikrogrammi) filgrastiimi 0,5 ml-s (96 mln Ü/ml).

3. ABIAINED

Abiained: glutaamhape, polüsorbaat 80, naatriumhüdroksiid, süstevesi ja sorbitool (E420). Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süste- või infusioonilahus süstlis.

1 nõelakaitsmega süstel

3 nõelakaitsmega süstlit

5 nõelakaitsmega süstlit

10 nõelakaitsmega süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult ühekordseks kasutamiseks. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte. Subkutaanne või intravenoosne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Pärast lahjendamist kasutada 24 tunni jooksul.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Hoida süstel karbis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Hexal AG
Industriestr. 25
83607 Holzkirchen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/496/005

EU/1/08/496/006

EU/1/08/496/007

EU/1/08/496/008

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Filgrastim HEXAL 48 mln Ü/0,5 ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

NÕELAKAITSMEGA SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Filgrastim HEXAL 30 mln Ü/0,5 ml süst või infusioon

filgrastiim
s.c./i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

NÕELAKAITSMEGA SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Filgrastim HEXAL 48 mln Ü/0,5 ml süst või infusioon

filgrastiim
s.c./i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Filgrastim HEXAL 30 mln Ü/0,5 ml süste- või infusioonilahus süstlis
Filgrastim HEXAL 48 mln Ü/0,5 ml süste- või infusioonilahus süstlis
filgrastiim

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Filgrastim HEXAL ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Filgrastim HEXAL'i kasutamist
3. Kuidas Filgrastim HEXAL'it kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Filgrastim HEXAL'it säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Kasutusjuhend

1. Mis ravim on Filgrastim HEXAL ja milleks seda kasutatakse

Filgrastim HEXAL on vere valgeliblede kasvufaktor (granulotsüütide kolooniat stimuleeriv faktor) ja kuulub valkude rühma, mida nimetatakse tsütokiinideks. Kasvufaktorid on kehas loomulikult toodetavad valgud, kuid neid saab ravimina kasutamiseks luua ka biotehnoloogia abil. Filgrastim HEXAL stimuleerib luuüdi tootma rohkem valgeid vereliblesid.

Vere valgeliblede arv võib mitmel põhjusel väheneda (neutropeeniat) ja see muudab nakkushaigustega võitlemise teie kehale raskemaks. Filgrastim HEXAL stimuleerib luuüdi kiiremini uusi valgeid vereliblesid tootma.

Filgrastim HEXAL'it saab kasutada:

- vere valgeliblede arvu suurendamiseks pärast keemiaravi, et aidata ennetada nakkusi;
- vere valgeliblede arvu suurendamiseks pärast luuüdi siirdamist, et aidata ennetada nakkusi;
- enne suurte annustega keemiaravi, et panna luuüdi tootma rohkem tüvirakke, mida saab organismist koguda ja pärast ravi teile tagasi kanda. Neid saab võtta teilt või doonorilt. Tüvirakud lähevad siis tagasi luuüdisse ja toodavad vererakke;
- vere valgeliblede arvu suurendamiseks, kui te põete raskekujulist kroonilist neutropeeniat, et aidata ennetada nakkusi;
- kauglearenenud HIV-infektsiooniga patsientidel, et aidata vähendada nakkuste ohtu.

2. Mida on vaja teada enne Filgrastim HEXAL'i kasutamist

Filgrastim HEXAL'it ei tohi kasutada

- kui olete filgrastiimi või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Filgrastim HEXAL'i kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Rääkige oma arstile enne ravi alustamist, **kui teil on:**

- osteoporoos (luuhaigus);
- sirprakuline aneemia, sest Filgrastim HEXAL võib põhjustada sirprakulise aneemia kriisi.

Filgrastim HEXAL'iga ravi ajal rääkige oma arstile viivitamatult, kui

- teil tekib valu ülakõhus, vasakul rinnakorvi all või vasakus õlanukis [need sümptomid võivad viidata suurenenud põrnale (splenomegalia) või põrnarebendile].
- te märkate ebatavalist veritsemist või verevalumite teket [need sümptomid võivad viidata trombotsüütide arvu vähenemisele (trombotsütopeenia), mis vähendab teie vere hüübimisvõimet].
- esineb ootamatuid allergia sümptomeid, nt löövet, sügelust või nõgeslöövet nahal, paistetust näol, huultel, keelel või teistel kehaosadel, hingeldust, vilistavat hingamist või hingamisraskust, sest need võivad olla raske allergilise reaktsiooni (ülitundlikkuse) sümptomid.
- täheldate näo või pahklude paistetust, verd uriinis või pruuni värvusega uriini või märkate, et urineerite vähem kui tavaliselt (glomerulonefriit).
- teil tekivad aordi (südamest organismi verd viiva suure veresoone) põletiku sümptomid, mida on harvadel juhtudel esinenud vähipatsientidel ja tervetel doonoritel. Sümptomite hulka võivad kuuluda palavik, kõhuvalu, halb enesetunne, seljavalu ja põletikumarkerite sisalduse suurenemine. Kui teil esineb neid sümptomeid, rääkige sellest oma arstile.

Ravivastuse puudumine filgrastiimile

Kui ravivastus filgrastiimile kaob või ei ole püsiv, uurib arst selle põhjusi, sh seda, kas tekkinud on antikehad, mis neutraliseerivad filgrastiimi toimet.

Teie arst võib pidada vajalikuks teie hoolikat jälgimist, vt infolehe lõik 4.

Kui te olete raskekujulist kroonilist neutropeeniat põdev patsient, võib teil olla verevähi (leukeemia, müeloblastiline sündroom [MDS]) tekkimise risk. Te peate arstile rääkima oma verevähi tekkimise riskidest ja analüüsides, mida tuleb teha. Kui teil tekib verevähk või on selle tekkimine tõenäoline, ei tohi te Filgrastim HEXAL'it kasutada, v.a juhul, kui arst nii ütleb.

Kui olete tüvirakkude doonor, peate olema vanusevahemikus 16 kuni 60 aastat.

Eriline hoolsus on vajalik teiste preparaatide puhul, mis stimuleerivad valgeliblesid.

Filgrastim HEXAL on üks preparaatide grupid, mis stimuleerivad valgeliblede tootmist. Teie tervishoiutöötaja peab alati üles märkima konkreetse preparaadi, mida te kasutate.

Muud ravimid ja Filgrastim HEXAL

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Filgrastim HEXAL'it ei ole uuritud rasedatel ega imetavatel naistel.

Filgrastim HEXAL'it ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal.

Tähtis on öelda arstile, kui:

- olete rase või imetate;
- arvate end olevat rase;
- kavatsete rasestuda.

Kui rasestute Filgrastim HEXAL'iga ravi ajal, teatage sellest oma arstile.

Rinnaga toitmine tuleb lõpetada Filgrastim HEXAL'iga ravi ajal, kui arst ei ole teile öelnud teisiti.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Filgrastim HEXAL võib mõjutada kergelt teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. See ravim võib põhjustada pearinglust. Soovitatav on oodata ja vaadata, kuidas te tunnete ennast pärast Filgrastim HEXAL'i saamist ja enne auto juhtimist või masinate käsitlemist.

Filgrastim HEXAL sisaldab sorbitooli ja naatriumi

Filgrastim HEXAL sisaldab sorbitooli (E420).

Sorbitool on fruktoosi allikas. Kui teil (või teie lapsel) on pärilik harvaesinev fruktoositalumatus, ei tohi teie (või teie laps) seda ravimit kasutada. Päriliku fruktoositalumatusega patsientide organism ei suuda lagundada fruktoosi. See võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid.

Enne ravimi kasutamist teavitage oma arsti, kui teil (või teie lapsel) esineb pärilik fruktoositalumatus või kui teie (või teie laps) ei saa enam tarbida magusaid toiduaineid või jooke, sest esinevad iiveldus, oksendamine või ebameeldivad nähud, nt puhitustunne, kõhukrambid või kõhulahtisus.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Filgrastim HEXAL'it kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

Kuidas Filgrastim HEXAL'it manustatakse ja kui palju ma pean seda kasutama?

Filgrastim HEXAL'it manustatakse tavaliselt iga päev süstena otse nahaalusesse koesse (tuntud subkutaanse süstena). Seda võib manustada ka igapäevase aeglase süstena veeni (tuntud intravenoosse infusioonina). Tavaline annus sõltub teie haigusest ja kehakaalust. Teie arst ütleb, kui palju Filgrastim HEXAL'it te peate saama.

Patsiendid, kellele siirdatakse luuüdi pärast keemiaravi:

Teile manustatakse tavaliselt Filgrastim HEXAL'i esimene annus vähemalt 24 tundi pärast keemiaravi ja vähemalt 24 tundi pärast luuüdi siirdamist.

Teile või teid hooldavale inimesele saab õpetada nahaaluste süstide tegemist, et saaksite ravi kodus jätkata. Kuid ärge proovige seda teha, kui tervishoiutöötaja ei ole teile seda korralikult õpetanud.

Kui kaua ma pean Filgrastim HEXAL'it saama?

Te peate saama Filgrastim HEXAL'it seni, kuni teie vere valgeliblede arv normaliseerub. Vere valgeliblede arvu jälgimiseks kehas tehakse teile korrapäraselt vereanalüüse. Teie arst ütleb, kui kaua te peate Filgrastim HEXAL'it saama.

Kasutamine lastel

Filgrastim HEXAL'it kasutatakse keemiaravi saavate või väga väikese vere valgeliblede arvuga (neutropeenias) laste raviks. Lastel, kes saavad keemiaravi, on annustamine samasugune nagu täiskasvanutel.

Väikeste koguste manustamine

Ärge süstige süstliga alla 0,3 ml annust, kuna seda ei ole võimalik täpselt mõõta, sest 0,1 ja 0,2 ml märgistused ei ole nähtavad.

Vajaduse korral võib süstelahust lahjendada.

Kui te kasutate Filgrastim HEXAL'it rohkem, kui ette nähtud

Ärge suurendage arst poolt määratud annust. Kui te arvate, et süstisite Filgrastim HEXAL'it rohkem kui ette nähtud, rääkige sellest niipea kui võimalik oma arstile.

Kui te unustate Filgrastim HEXAL'it kasutada

Kui teil jäi Filgrastim HEXAL süstimata või süstisite seda liiga vähe, võtke ühendust oma arstiga niipea kui võimalik. Ärge süstige kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral süstimata. Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Rääkige ravi ajal kohe oma arstile:

- kui teil tekib allergiline reaktsioon, sh nõrkus, vererõhu langus, raskendatud hingamine, näoturse (anafülaksia), nahalööve, sügelev lööve (urtikaaria), näo-, huulte, suu-, keele- või kõriturse (angioödeem) ja õhupuudus (düspnoe).
- kui teil tekib köha, palavik ja raskendatud hingamine (düspnoe), sest see võib olla ägeda respiratoorse distressi sündroomi tunnus.
- kui teil tekib valu vasakul ülakõhus, valu vasakul rinnakorvi all või õlanukis, sest tegemist võib olla probleemiga põrnas [põrna suurenemine (splenomegalia) või põrnarebend].
- kui te saate raske kroonilise neutropeeniga vastast ravi ja teil on uriinis veri (hematuuria). Arst võib teile korrapäraselt määrata uriinianalüüsi, kui teil tekib see kõrvaltoime või kui teie uriinist leitakse valku (proteinuuria).
- kui teil on mistahes järgnev kõrvaltoime või nende kombinatsioon:
 - paistetused või tursed, millega seoses võib kaasneda harvem urineerimine, hingamisraskus, kõhu paistetused ja täitumistunne ning üldine väsimustunne; need sümptomid tekivad tavaliselt kiiresti.Need võivad olla sümptomid seisundile, mida nimetatakse kapillaaride lekke sündroomiks; see põhjustab vere lekkimist väikestest veresoontest teie kehasse ja vajab kiiresti arstiabi.
- kui teil tekib kombinatsioon mõnedest järgmistest sümptomitest:
 - palavik, värinad, suur külmatunne, kiire südame töö, segadus seisund või desorientatsioon, hingamisraskused, väga tugev valu või ebamugavustunne ja külmalt niiske või higine nahk.Need võivad olla sepsise (ehk veremürgituse) sümptomid; tegu on raske infektsiooniga koos kogu keha hõlmava põletikulise reaktsiooniga, mis võib olla eluohtlik ja vajab kiiret ravi.
- kui teil tekib neerukahjustus (glomerulonefriit). Filgrastiimi saavatel patsientidel on esinenud neerukahjustust. Võtke kohe ühendust oma arstiga, kui täheldate näo või pahklude paistetust, verd uriinis või pruuni värvusega uriini või märkate, et urineerite vähem kui tavaliselt.

Filgrastiimi kasutamisel sageli esinev kõrvaltoime on valu lihastes või luudes (lihas-skeleti valu), mida saab leevendada tavapäraste valuvaigistite (analgeetikumid) võtmisega. Patsientidel, kellele siirdatakse tüvirakke või luuüdi, võib tekkida transplantaat-peremehe-vastu sündroom (GvHD) – see on doonori rakkude reaktsioon siirikut saava patsiendi vastu; nähtude ja sümptomite hulka kuuluvad lööve peopesades või jalataldadel ning haavandid ja valusad kohad suus, soolestikus, maksas, nahal või silmades, kopsudes, tupes ja liigestes. Tervetel tüvirakudoonoritel esineb väga sageli vere valgeliblede arvu suurenemine (leukotsütoos) ja trombotsüütide arvu vähenemine, mis vähendab vere hüübimisvõimet (trombotsütopeenia); arst jälgib teid nende nähtude suhtes.

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st)

- trombotsüütide arvu vähenemine, mis vähendab vere hüübimisvõimet (trombotsütopeenia)
- vere punaliblede väike arv (aneemia)

- peavalu
- kõhulahtisus
- oksendamine
- iiveldus
- juuste tavatu väljalangemine või hõrenemine (alopeesia)
- väsimus (kurnatus)
- suust pärakuni kulgeva seedetrakti limaskesta valulikkus ja turse (limaskestapõletik)
- palavik (püreksia)

Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st)

- põletik kopsus (bronhiit)
- ülemiste hingamisteede infektsioon
- kuseteede infektsioon
- isu vähenemine
- unehäired (insomnia)
- peapööritus
- vähenenud tundlikkus, eriti nahal (hüpesteesia)
- torimistunne või tuimus labakätes ja -jalgades (paresteesia)
- madal vererõhk (hüpotensioon)
- kõrge vererõhk (hüpertensioon)
- köha
- veriköha (hemoptüüs)
- valu suus ja kurgus (suu-neelu valu)
- ninaverejooksud (epistaksis)
- kõhukinnisus
- valu suus
- maksa suurenemine (hepatomegalia)
- lööve
- naha punetus (erüteem)
- lihasspasmid
- valu urineerimisel (düsuuria)
- valu rinnus
- valu
- üldine nõrkus (asteenia)
- üldine halb enesetunne
- labakäte ja -jalgade paistetus (perifeerne turse)
- vere teatud ensüümide taseme tõus
- muutused verekeemias
- vereülekande reaktsioonid

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st)

- vere valgeliblede arvu suurenemine (leukotsütoos)
- allergiline reaktsioon (ülitundlikkus)
- siirdatud luuüdi äratõuge (transplantaat-peremehe-vastu sündroom)
- vere kõrge kusihaape sisaldus, mis võib põhjustada podagrat (hüperurikeemia) (Vere kusihaapetaseme tõus)
- maksa väikeste veenide blokeerumisest põhjustatud maksakahjustus (venooklusiivne haigus)
- kopsud ei tööta nii nagu peavad, põhjustades õhupuudust (hingamispuudulikkus)
- turse ja/või vedelik kopsus (kopsuödeem)
- kopsupõletik (interstitsiaalne kopsuhaigus)
- normist kõrvalekaldeid kopsu röntgenuuringus (kopsu infiltratsioon)
- kopsuverejooks (pulmonaalne hemorraagia)
- puudulik hapniku imendumine kopsus (hüpoksia)
- reljeefne nahalööve (makulopapulaarne lööve)

- haigus, mis põhjustab luutiheduse vähenemist ja muudab luud nõrgemaks, rabedamaks ja kergemini murduvaks (osteoporoos)
- süstekoha reaktsioon

Harvaesinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- tugev valu luudes, rindkeres, soolestikus või liigestes (sirprakuline aneemia koos kriisiga)
- äkiline eluohtlik allergiline reaktsioon (anafülaktiline reaktsioon)
- liigese valu ja paistetus, sarnane podagra (pseudopodagra)
- muutus kehavedelike reguleerimises organismis ja võib põhjustada paistetust (vedelikumahu häired)
- naha veresoontepõletik (kutaanne vaskuliit)
- ploomivärvi kõrgemad valulikud kohad jäsemetel ja mõnikord ka näol ning kaelal koos palavikuga (Sweeti sündroom)
- reumatoidartriidi ägenemine
- ebatavaline muutus uriinis
- luutiheduse vähenemine
- aordi (südamest organismi verd viiva suure veresoone) põletik; vt lõik 2
- vererakkude teke väljaspool luuüdi (ekstramedullaarne hematopoees)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Filgrastim HEXAL'it säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast „EXP” ja süstli etiketil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Hoida süstel karbis, valguse eest kaitstult.

Juhuslik külmumine ei kahjusta Filgrastim HEXAL'it.

Süstli tohib külmkapist välja võtta ja jätta toatemperatuurile ühekordselt maksimaalselt 8 päevaks (hoituna temperatuuril kuni 25 °C). Pärast seda perioodi ei tohi ravimit enam külmkappi tagasi panna ja see tuleb hävitada.

Ärge kasutage seda ravimit, kui märkate värvimuutust, hägusust või tahkeid osakesi; ravim peab olema selge värvitu või kergelt kollakas vedelik.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Filgrastim HEXAL sisaldab

- Toimeaine on filgrastiim.
Filgrastim HEXAL 30 miljonit ühikut/0,5 ml süste- või infusioonilahus süstlis: üks süstel sisaldab 30 miljonit ühikut filgrastiimi 0,5 ml-s, vastavalt 60 miljonit ühikut/ml.
Filgrastim HEXAL 48 miljonit ühikut/0,5 ml süste- või infusioonilahus süstlis: üks süstel sisaldab 48 miljonit ühikut filgrastiimi 0,5 ml-s, vastavalt 96 miljonit ühikut/ml.

- Teised koostisosad on glutaamhape, sorbitool (E420), polüsorbaat 80, naatriumhüdroksiid ja süstevesi. Vt lõik 2 „Filgrastim HEXAL sisaldab sorbitooli ja naatriumi“.

Kuidas Filgrastim HEXAL välja näeb ja pakendi sisu

Filgrastim HEXAL on selge värvitu või veidi kollakas süste- või infusioonilahus süstlis, mis sisaldab 0,5 ml lahust.

Filgrastim HEXAL'it turustatakse pakendites, mis sisaldavad 1, 3, 5 või 10 klaasist süstlit (I tüüpi klaas), millel on kolvistopper (bromobutüülkumm), roostevabast terasest 29 G nõel automaatse nõelakaitsme ja nõela kattekorgiga (termoplastiline elastomeer).

Süstlile on trükitud 0,1 ml kuni 1 ml märgistused, kuid vedrumehhanismi tõttu ei ole see ette nähtud alla 0,3 ml mahtude mõõtmiseks.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

Hexal AG
Industriestr. 25
83607 Holzkirchen
Saksamaa

Tootja

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Austria

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austria

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Hexal AG
Tél/Tel: +49 8024 908 0

Lietuva

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

България

Hexal AG
Тел.: +49 8024 908 0

Luxembourg/Luxemburg

Hexal AG
Tél/Tel: +49 8024 908 0

Česká republika

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Magyarország

Hexal AG
Tel.: +49 8024 908 0

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

Hexal AG
Tlf/Sími/Tel: +49 8024 908 0

Malta

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS MONOΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

France

Hexal AG
Tél: +49 8024 908 0

Hrvatska

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Ireland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Italia

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Κύπρος

SANDOZ HELLAS MONOΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

Latvija

Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

Nederland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska

Hexal AG
Tel.: +49 8024 908 0

Portugal

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

România

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Slovenija

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Slovenská republika

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Suomi/Finland

Hexal AG
Puh/Tel: +49 8024 908 0

United Kingdom (Northern Ireland)

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>.

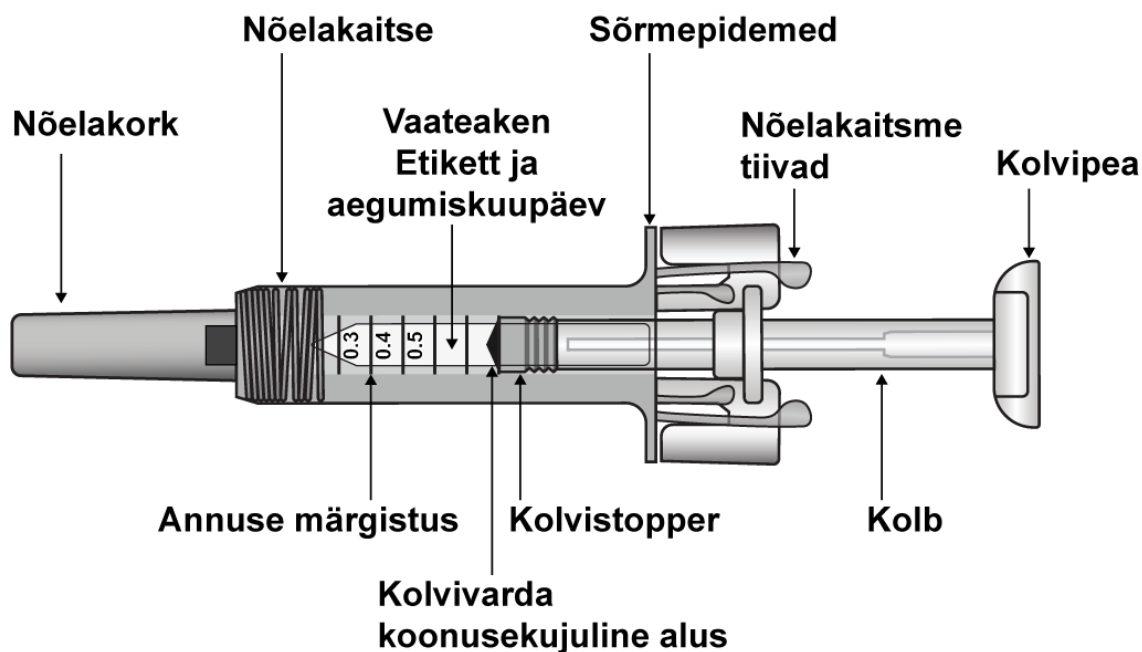
7. Kasutusjuhend

Võimaliku infektsiooni vältimiseks järgige neid juhiseid.

On tähtis, et te ei süstiks ennast ega kedagi teist enne, kui teie arst, meditsiiniõde või apteeker on teile seda õpetanud. Enne süstimist lugege läbi kõik juhised. Iga kinnine blisterpakend sisaldab ühte süstlit.

Üks süstel sisaldab 30 miljonit ühikut filgrastiimi 0,5 ml-s või 48 miljonit ühikut filgrastiimi 0,5 ml-s.

Joonis 7-1 Nõelakaitsemega Filgrastim HEXAL'i süstel



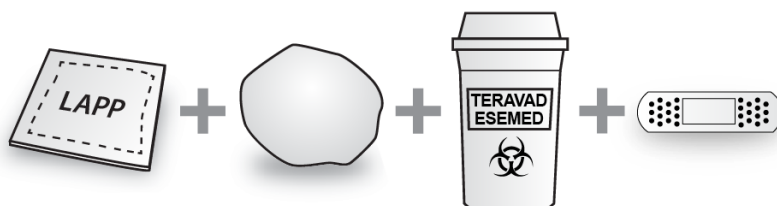
Pärast ravimi süstimist aktiveerub nõelakaitse ja katab nõela. Nõelakaitse on mõeldud tervishoiutöötajate, hooldajate ja patsientide kaitsmiseks juhuslike nõelatorgete eest pärast süstimist.

Mida te süstimiseks veel vajate:

- 1 alkoholilapp
- 1 vatitups või marli
- teravate esemete konteiner
- 1 plaaster

Joonis 7-2

Vajalikud lisatarvikud



Tähtis ohutusteave

Tähelepanu! Hoidke süstlit lastele kättesaamatus kohas.

1. Ärge avage pakendit enne, kui olete valmis süstlit kasutama.
2. Ärge kasutage süstlit, kui blistri pakend on katki, sest selle kasutamine ei pruugi olla ohutu.
3. Ärge kasutage süstlit, kui plastikalusel on vedelikku. Ärge kasutage süstlit, kui nõela kattekork puudub või ei ole kindlalt kinnitatud. Kõigil nimetatud juhtudel tagastage kogu ravimipakend apteeki.

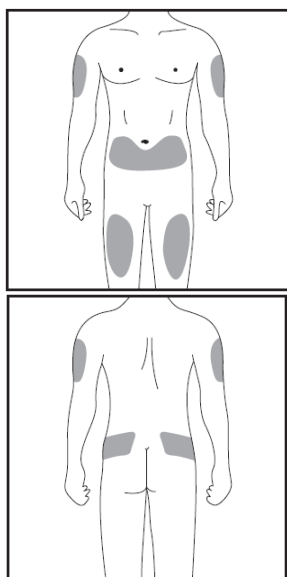
- Ärge püüdke süstlist süstida väiksemat annust kui 0,3 ml. Alla 0,3 ml annust ei saa Filgrastim HEXAL'i süstliga täpselt mõõta, sest 0,1 ja 0,2 ml märgistused süstli korpuse skaalal ei ole nähtavad.
- Ärge kunagi jätke süstlit järelevalveta kohta, kus keegi võib seda rikkuda.
- Ärge raputage süstlit.
- Olge ettevaatlik, et te ei puudutaks enne kasutamist nõelakaitsme tiibu. Puudutamise peale võib nõelakaitse liiga vara aktiveeruda.
- Ärge eemaldage nõela kattekorki varem kui vahetult enne süstimist.
- Süstlit ei tohi uuesti kasutada. Palun visake kasutatud süstel kohe pärast kasutamist teravate esemete konteinerisse.
- Ärge kasutage süstlit, kui see on kukkunud kõvale pinnale või on kukkunud pärast nõela kattekorgi eemaldamist.

Filgrastim HEXAL'i süstli säilitamine

- Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult. Hoida külmkapis temperatuuril 2 °C kuni 8 °C. **Mitte** lasta külmuda.
- Ärge unustage blisterpakendit külmkapist välja võtta ja lasta sellel soojeneda 15...30 minutit, et see jõuaks toatemperatuurini enne süstimiseks ettevalmistamist.
- Ärge kasutage süstlit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud väliskarbil või süstli sildil. Kui kõlblikkusaeg on möödunud, tagastage kogu pakend apteeki.
- Süstli võib külmkapist välja võtta ja jätta toatemperatuurile üheks kuni 8-päevaseks perioodiks (temperatuuril kuni 25 °C). Selle perioodi lõpus ei tohi ravimit külmkappi tagasi panna, vaid see tuleb hävitada.

Süstekoht

Joonis 7-3 Süstekohad



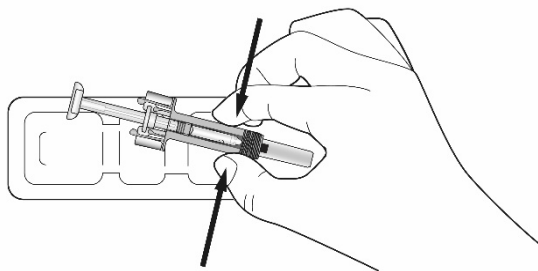
Süstekoht on koht kehal, kus te kavatsete süstlit kasutada.

- Soovitatav koht on reite esikülge. Võite kasutada ka alakõhu piirkonda, kuid **mitte** 5 cm raadiuses ümber naba.
- Kui ravimit süstib hooldaja, võib kasutada ka õlavarre välimist osa ja tuhara ülemist osa.
- Süstides valige alati erinev koht.
- Ärge süstige piirkondadesse, kus nahk on õrn, verevalumiga, punetav, ketendav või kõvastunud. Vältige armide või venitusarmidega piirkondi.

Filgrastim HEXAL'i süstli ettevalmistamine kasutamiseks

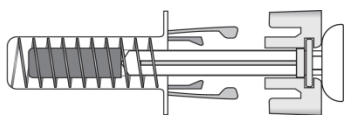
- Võtke süstlit sisaldav blister külmkapist välja ja jätke see ligikaudu 15...30 minutiks **avamata** seisma, et see soojeneks toatemperatuurini.
- Kui olete valmis süstlit kasutama, avage blister ja peske käed hoolikalt seebi ja veega.
- Puhastage süstekoht alkoholilapiga.
- Eemaldage süstel blistrist, hoides seda keskelt, nagu näidatud joonisel 7-4. Ärge võtke kinni kolvivarrest. Ärge võtke kinni nõela kattekorgist.

Joonis 7-4 Võtke süstel blistrist välja



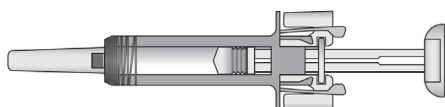
5. Kontrollige, et läbipaistev plastist nõelakaitse asetseks klaasist süstlikorpuse peal. Kui läbipaistev nõelakaitse katab nõela kattekorki (nagu näidatud joonisel 7-5), on süstel aktiveeritud, **ÄRGE** seda süstlit kasutage, vaid võtke uus. Joonisel 7-6 on kujutatud kasutusvalmis süstel.

Joonis 7-5 MITTE KASUTADA



Selles asendis on nõelakaitse **AKTIVEERITUD** – **ÄRGE KASUTAGE** süstlit.

Joonis 7-6 Kasutusvalmis

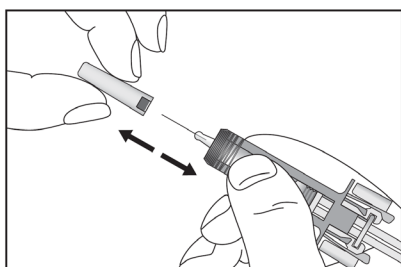


Selles asendis **EI OLE** nõelakaitse **AKTIVEERITUD** ja süstel on kasutamiseks valmis.

6. Kontrollige süstlit. Vedelik peab olema läbipaistev. Värvus võib olla värvitu kuni kergelt kollakas, **ÄRGE KASUTAGE** süstlit, kui täheldate tahkeid osakesi ja/või värvimuutusi, vaid viige süstel ja selle pakend apteeki tagasi.
7. **ÄRGE KASUTAGE**, kui süstel on katki või nõelakaitse aktiveeritud. Kõigil nimetatud juhtudel tagastage kogu ravimipakend apteeki.

Kuidas Filgrastim HEXAL'i süstlit kasutada

Joonis 7-7 Eemaldage nõela kattekork



Tõmmake nõela kattekork ettevaatlikult süstlilt otse ära. Visake nõela kattekork ära. Nõela otsas võib olla vedelikutilk. See on normaalne.

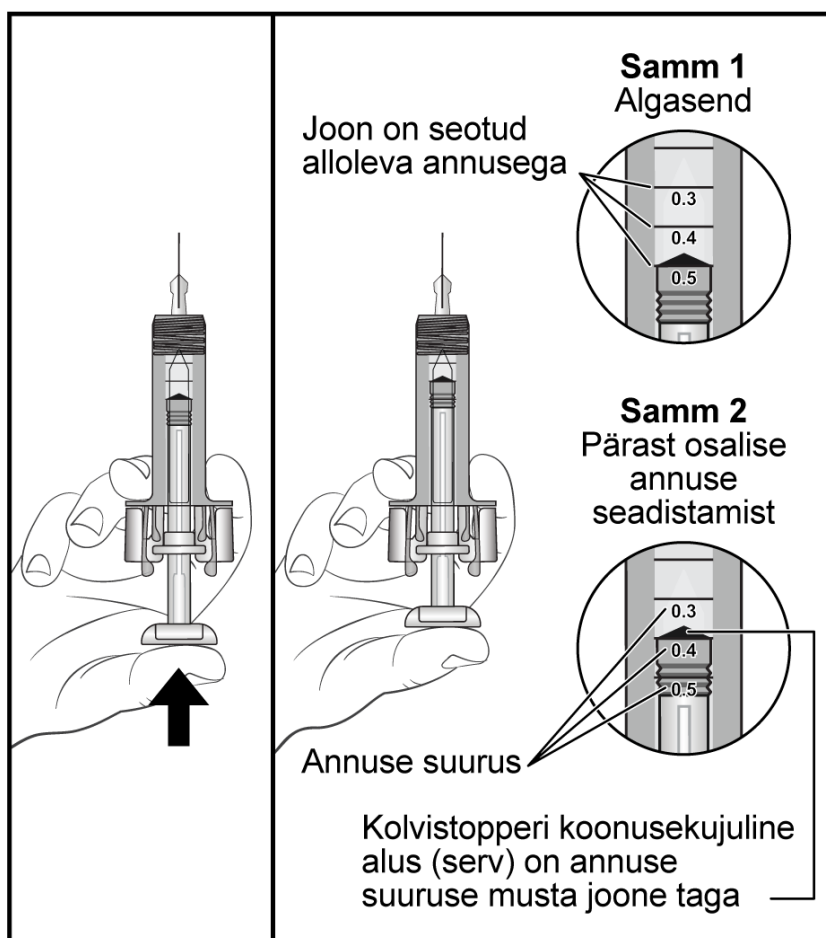
Hoidke süstlit, nagu näidatud, ja vajutage aeglaselt kolvile, et liigne ravim välja suruda, kuni kolvistopperi koonusekujulise aluse serv on kohakuti teile määratud annuse märgistusega süstlil. Allpool on 0,4 ml annuse näide.

Olge ettevaatlik, et te ei puudutaks enne kasutamist nõelakaitse tiibu. Nõelakaitse võib aktiveeruda liiga vara.

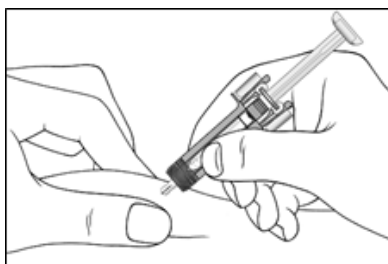
Kontrollige uuesti, kas süstlis on õige Filgrastim HEXAL'i annus.

Helistage oma tervishoiutöötajale või meditsiiniõele, kui teil on probleeme Filgrastim HEXAL'i annuse mõõtmise või süstimisega.

Joonis 7-8 Näide osalisest, 0,4 ml annusest

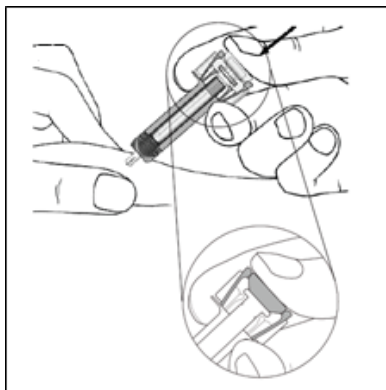


Joonis 7-9 Sisestage nõel

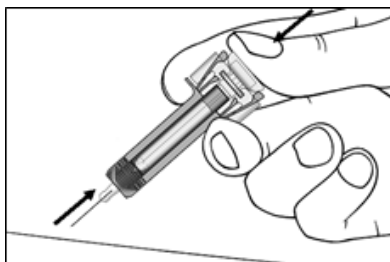


Pigistage süstekoha nahk õrnalt sõrmede vahele ja sisestage nõel, nagu näidatud. Suruge nõel lõpuni sisse, et tagada ravimi täielik manustamine.

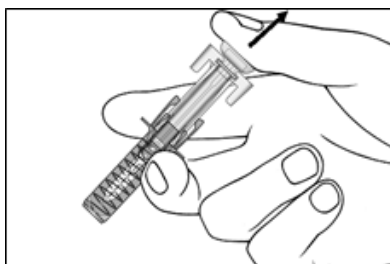
Joonis 7-10 Vajutage kolb alla



Joonis 7-11 Tõmmake nõel välja



Joonis 7-12 Vabastage kolb



Kõrvaldamisjuhised

Joonis 7-13 Kõrvaldamine



Hoides süstlit nii, nagu näidatud, suruge kolb **aeglaselt nii kaugele, kui see läheb**, nii et kolvipea on täielikult nõelakaitsme tiibade vahel.

Hoidke kolb täielikult alla surutuna, hoides süstlit 5 sekundit paigal.

Hoidke kolbi lõpuni alla surutuna, tõmmates samal ajal nõela ettevaatlikult süstekohast otse välja.

Vabastage aeglaselt kolb ja laske katmata nõel nõelakaitsmel automaatselt kinni katta.

Süstekohas võib olla väike kogus verd. Võite suruda süstekohale vatitupsu või marli ja hoida seda 10 sekundit. Ärge hõõruge süstekohta. Vajaduse korral võite süstekoha katta väikese plaastriga.

Visake kasutatud süstel teravate esemete konteinerisse (suletav torkekindel mahuti). Teie ja teiste ohutuse ja tervise huvides **ei tohi** nõelu ega kasutatud süstlaid **kunagi** uuesti kasutada.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Enne kasutamist tuleb lahust visuaalselt kontrollida. Manustada tohib ainult selget lahust, mis ei sisalda osakesi. Juhuslik külmumine ei mõjuta Filgrastim HEXAL'i stabiilsust.

Filgrastim HEXAL ei sisalda säilitusaineid. Bakteriaalse saastumise riski vähendamiseks on Filgrastim HEXAL'i süstlid mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Lahjendamine enne manustamist (soovi korral)

Vajadusel võib Filgrastim HEXAL'it lahjendada 50 mg/ml (5%) glükoosilahuses. Filgrastim HEXAL'it ei tohi lahjendada naatriumkloriidilahustes.

Lahjendamine lõpliku kontsentratsioonini $< 0,2$ miljonit ühikut (2 mikrogrammi)/ml ei ole ühelgi juhul soovitatav.

Kui filgrastiim on lahjendatud kontsentratsioonini alla 1,5 miljoni ühiku (15 mikrogrammi)/ml, tuleb lahusele lisada inimese seerumialbumiini (HSA), kuni saavutatakse lõplikuks kontsentratsiooniks 2 mg/ml.

Näide: kui 20 ml lõplikku süstelahust sisaldab filgrastiimi vähem kui 30 miljonit ühikut (300 mikrogrammi), peab sellele enne manustamist lisama 0,2 ml 200 mg/ml (20%) inimese seerumialbumiini lahust (Ph. Eur.).

50 mg/ml (5%) glükoosilahuses lahjendatud filgrastiim sobib klaasi ning mitmesuguste plastikutega, sealhulgas polüvinüülkloriidi, polüolefiini (polüpropüleen ja polüetüleen kopolümeer) ja polüpropüleeniga.

Pärast lahjendamist: lahjendatud infusioonilahuse keemiline ja füüsikaline stabiilsus püsib temperatuuril $2\text{ °C}...8\text{ °C}$ tõestatult 24 tundi. Bakteriaalse saastumise vältimiseks tuleks lahus manustada kohe. Kui lahust ei manustata kohe, vastutab kasutamiseelse säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Tavaliselt ei tohiks lahust hoida temperatuuril $2\text{ °C}...8\text{ °C}$ kauem kui 24 tundi, v.a juhul, kui lahjendamine on läbi viidud kontrollitud ja aseptilistes tingimustes.

Nõelakaitsemega süstli kasutamine

Nõelakaitse katab nõela pärast süstimist nõelatorkega vigastuste tekitamise vältimiseks. See ei mõjuta süstli tavapärasest kasutamist. Vajutage kolb aeglaselt ja sujuvalt alla, kuni kogu annus on manustatud ja kolb on lõpuni jõudnud. Kolbi all hoides tõmmake süstel patsiendi nahast välja. Kolvi vabastamisel katab nõelakaitse nõela.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.