

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Filgrastim HEXAL 30 MU/0,5 ml injektio-/infuusioneste, liuos, esitäytetty ruisku
Filgrastim HEXAL 48 MU/0,5 ml injektio-/infuusioneste, liuos, esitäytetty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Filgrastim HEXAL 30 MU/0,5 ml injektio-/infuusioneste, liuos, esitäytetty ruisku

Jokainen ml liuosta sisältää 60 miljoonaa yksikköä (MU) (vastaa 600 mikrogrammaa [mikrog]) filgrastiimia*.

Jokainen esitäytetty ruisku sisältää 30 MU (vastaa 300 mikrog) filgrastiimia 0,5 ml:ssa.

Filgrastim HEXAL 48 MU/0,5 ml injektio-/infuusioneste, liuos, esitäytetty ruisku

Jokainen ml liuosta sisältää 96 miljoonaa yksikköä (MU) (vastaa 960 mikrogrammaa [mikrog]) filgrastiimia*.

Jokainen esitäytetty ruisku sisältää 48 MU (vastaa 480 mikrog) filgrastiimia 0,5 ml:ssa.

* rekombinantti metionyloitu ihmisen granulosityttikasvutekijä (G-CSF) on tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikan avulla *E. coli* -bakteereissa.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Jokainen ml liuosta sisältää 50 mg sorbitolia (E420).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos, esitäytetty ruisku (injektio tai infuusio).

Kirkas, väritön tai hieman kellertävä liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Neutropenian keston lyhentäminen ja kuumeisen neutropenian esiintymistiheyden vähentäminen potilailla, jotka saavat vakiintunutta sytotoksista kemoterapiaa syövän hoitoon (lukuunottamatta kroonista myelooista leukemiaa ja myelodysplastista oireyhtymää [MDS]) sekä neutropenian keston lyhentäminen potilailla, joille myeloablatiivisen hoidon jälkeen tehdään luuytimensiirto ja joilla pitkittyneen vakavan neutropenian riski on lisääntynyt.

Solunsalpaajahoitoa saavilla aikuisilla ja lapsilla filgrastiimin tehossa ja turvallisuudessa ei ole eroja.

- Perifeerisen veren kantasolujen (PBPC) mobilisoiminen.
- Vakavaa synnynnäistä, syklistä tai idiopaattista neutropeniaa sairastavilla potilailla, niin aikuisilla kuin lapsillakin, joilla absoluuttinen neutrofiilien määrä on $\leq 0,5 \times 10^9/l$ ja joilla on vakavia tai toistuvia infektoita, filgrastiimin pitkäaikainen anto on indikoitua, kun pyritään nostamaan neutrofiilien määrää ja vähentämään infektoihin liittyvien seurausten esiintymistiheyttä ja kestoja.
- Jatkuvan neutropenian (absoluuttinen neutrofiilien määrä, $ANC \leq 1,0 \times 10^9/l$) hoito pyrittäessä vähentämään bakteeri-infektion riskiä potilailla, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio, silloin kun muut vaihtoehdot neutropenian hallintaan eivät sovi.

4.2 Annostus ja antotapa

Filgrastiimihoitoa 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 onkologis-hematologisen keskuksen kanssa, jolla on riittävä alan kokemus ja jossa hematopoieettisten progenitorisolujen seuranta on asianmukaista.

Vakiintunut solunsalpaajahoido

Annostus

Filgrastiimin suositeltu annos on 0,5 MU/kg/vrk (5 mikrog/kg/vrk). Ensimmäinen filgrastiimiannos tulisi antaa aikaisintaan 24 tunnin kuluttua solunsalpaajahoidon antamisesta. Satunnaistetuissa kliinisissä tutkimuksissa on käytetty ihonalaisia annoksia 230 mikrog/m²/vrk (4,0–8,4 mikrog/kg/vrk).

Päivittäisen filgrastiimin annostelun tulisi jatkua, kunnes odotettu neutrofiilien pohjalukema on ohitettu ja neutrofiilien määrä on palautunut normaalitasolle. Pahanlaatuisten kiinteiden kasvainten, lymfoomien ja lymfaattisen leukemian hoitoon annetun vakiintuneen solunsalpaajahoidon jälkeen neutrofiilimäärän normalisoituminen kestää jopa 14 vuorokautta. Akuutin myelooisen leukemian (AML) induktio- ja jatkohoidon jälkeen hoito saattaa kestää huomattavasti pidempään (jopa 38 vuorokautta) riippuen käytetystä solunsalpaajahoidosta, sen annoksesta ja annosteluajataulusta.

Solunsalpaajahoidoa saavilla potilailla on tyypillisesti havaittavissa 1–2 vuorokauden kuluttua filgrastiimihoidon aloituksesta ohimenevä nousu neutrofiilien määrässä. Pitkäaikaisen terapeuttisen vasteen saavuttamiseksi filgrastiimihoitoa ei kuitenkaan pitäisi keskeyttää, ennen kuin odotettu pohjalukema on ohitettu ja neutrofiilien määrä on palautunut normaalille tasolle. Ennenaikaista filgrastiimihoidon keskeyttämistä (= ennen odotettua neutrofiilien pohjalukemaa) ei suositella.

Antotapa

Filgrastiimi voidaan antaa päivittäisenä ihonalaisena injektiona tai päivittäisenä 30 minuutin pituisena laskimonsisäisenä infuusiona, laimennettuna 5-prosenttiseen glukoosiliuokseen (ks. kohta 6.6). Useimmissa tapauksissa annostus ihon alle on suositeltavin. Kerta-annoksen tehoa tutkittaessa on saatu jonkin verran näyttöä siitä, että laskimonsisäinen annostus saattaa lyhentää vaikutuksen kestoa. Tämän löydöksen kliininen merkitys toistuvien annosten yhteydessä on epäselvä. Antoreitin valinta tulisi tehdä kliinisen tilanteen perusteella.

Myeloablatiivisen hoidon jälkeen luuytimensiirron saaneet potilaat

Annostus

Filgrastiimin suositeltu aloitusannos on 1,0 MU/kg/vrk (10 mikrog/kg/vrk). Ensimmäisen filgrastiimiannoksen saa antaa, kun vähintään 24 tuntia on kulunut solunsalpaajahoidon antamisesta ja vähintään 24 tuntia on kulunut luuytimensiirrosta.

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

Neutrofiilien määrä	Filgrastiimiannoksen sovittaminen
$> 1,0 \times 10^9/l$ kolmena peräkkäisenä päivänä	Pienennä annos 0,5 MU/kg/vrk (5 mikrog/kg/vrk)
Jos ANC pysyy $> 1,0 \times 10^9/l$ kolmena peräkkäisenä päivänä	Lopeta filgrastiimin anto
Jos ANC laskee $< 1,0 \times 10^9/l$ hoidon aikana, filgrastiimiannos tulee jälleen asteittain nostaa yllämainittujen ohjeiden mukaan.	
ANC = absoluuttinen neutrofiilien määrä	

Antotapa

Filgrastiimi voidaan antaa 30 minuutin tai 24 tunnin pituisena laskimonsisäisenä infuusiona tai jatkuvana 24 tunnin pituisena ihonalaisena infuusiona. Filgrastiimi tulee laimentaa 20 ml:aan 5-prosentista glukoosiliuosta (ks. kohta 6.6).

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

Annostus

Suositeltu filgrastiimiannos 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 5. ja 6. päivänä. Muissa tapauksissa saatetaan tarvita useampia leukafereseja. Filgrastiimin antoa tulisi jatkaa viimeiseen leukafereesiin asti.

Suositeltu filgrastiimiannos PBPC-mobilisaatioon myelosuppressiivisen kemoterapian jälkeen on 0,5 MU/kg/vrk (5 mikrog/kg/vrk) annettuna 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 $< 0,5 \times 10^9/l$ tasolle $> 5,0 \times 10^9/l$. Potilaille, joille aiemmin ei ole annettu mittavaa kemoterapiaa, riittää yleensä yksi leukafereesi. Muissa tilanteissa suositellaan useampia leukafereseja.

Antotapa

Filgrastiimin antaminen PBPC-mobilisoimiseen yksinään käytettynä:
Filgrastiimia voidaan antaa 24 tunnin pituisena jatkuvana ihonalaisena infuusiona tai ihonalaisena injektiona. Infuusioita varten filgrastiimi tulee laimentaa 20 ml:aan 5-prosentista glukoosiliuosta (ks. kohta 6.6).

Filgrastiimin antaminen PBPC-mobilisoimiseen myelosuppressiivisen kemoterapian jälkeen:
Filgrastiimi tulee antaa ihonalaisena injektiona.

PBPC-mobilisoimiseen terveillä luovuttajilla ennen allogeenista PBPC-siirtoa

Annostus

Terveiden luovuttajien PBPC-mobilisaatiossa filgrastiimia tulee antaa 1,0 MU/kg/vrk (10 mikrog/kg/vrk) 4–5 perättäisenä päivänä. Leukafereesi tulisi tehdä 5. päivänä ja sitä tulisi jatkaa 6. päivään saakka, jotta saadaan kerättyä 4×10^6 CD34⁺-solua vastaanottajan painokiloa kohti.

Antotapa

Filgrastiimi tulee antaa ihonalaisena injektiona.

Potilaat, joilla on vakava krooninen neutropenia

Annostus

Synnyynnäinen 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:

Filgrastiimia tulisi antaa päivittäin ihonalaisena injektiona siten, että neutrofiilien määrä saadaan nousemaan ja pysymään yli $1,5 \times 10^9/l$. Kun vaste on saavutettu, pienin tehokas annos tämän tason ylläpitämiseksi on selvitettävä. Riittävän korkean neutrofiilimäärän ylläpitäminen vaatii pitkäaikaista päivittäistä annostusta. 1–2 viikon hoidon jälkeen aloitusannos voidaan joko kaksinkertaistaa tai puolittaa potilaan vasteen mukaan. Myöhemmin annosta voidaan sovittaa yksilöllisen vasteen mukaan 1–2 viikon välein niin, että neutrofiilien määrä saadaan pysymään alueella $1,5 \times 10^9/l$ – $10 \times 10^9/l$. Annoksen nostaminen nopeammassa tahdissa saattaa tulla kysymykseen vakavia infektioita sairastavilla potilailla. Kliinisissä tutkimuksissa 97 %:lla hoitoon reagoineista täydellinen vaste saavutettiin annoksilla ≤ 24 mikrog/kg/vrk. Filgrastiimin turvallisuutta pitkäaikaisessa käytössä vakavaa kroonista neutropeniaa sairastavilla ei ole osoitettu 24 mikrog/kg/vrk ylittävillä annoksilla.

Antotapa

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

Potilaat, joilla on HIV-infektio

Annostus

Neutropenian korjaaminen:

Filgrastiimin suositeltu aloitusannos on 0,1 MU/kg/vrk (1 mikrog/kg/vrk). Annosta voidaan titrata asteittain enintään 0,4 MU/kg/vrk (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 hoidolle näillä annoksilla, ja neutropenian korjautumiseen kulunut mediaaniaika oli 2 vuorokautta.

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

Normaalin neutrofiilien määrän ylläpito:

Kun neutropenia on saatu korjatuksi, tulisi määrittää alhaisin tehokas annos, jolla neutrofiilien määrä saadaan pidettyä normaalina. Aloitusannokseksi suositellaan 30 MU/vrk (300 mikrog/vrk) joka toinen päivä. Annoksen sovittaminen edelleen voi olla tarpeen potilaan absoluuttisen neutrofiilien määrän mukaisesti, jotta neutrofiilien määränä saadaan pysymään $> 2,0 \times 10^9/l$. Kliinisissä tutkimuksissa tarvittiin annostelua 30 MU/vrk (300 mikrog/vrk) 1–7 päivänä viikossa, jotta absoluuttinen neutrofiilien määrä saatiin pysymään $> 2,0 \times 10^9/l$. Annostiheyden mediaani oli 3 päivänä viikossa. Absoluuttisen neutrofiilien määrän ylläpitäminen $> 2,0 \times 10^9/l$ saattaa vaatia pitkäaikaista hoitoa.

Antotapa

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

Iäkkäät

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

Munuaisten vajaatoiminta

Filgrastiimilla suoritettut kliiniset tutkimukset potilailla, joilla on vakava munuaisten tai maksan vajaatoiminta osoittavat, että sen farmakokinetiikka ja farmakodynamiikka ovat näillä potilailla samanlaiset kuin terveillä henkilöillä. Annoksen sovittamista ei näissä tapauksissa tarvita.

Vakavan kroonisen neutropenian ja syövän hoito lapsilla

Tutkittaessa vakavaa kroonista neutropeniaa 65 % ohjelmaan osallistuneista potilaista oli alle 18-vuotiaita ja useimmat heistä sairastivat synnynnäistä neutropeniaa. Hoidon teho oli tässä ikäryhmässä selvä. Lapsipotilailla ei myöskään turvallisuudessa havaittu eroja.

Solunsalpaajahoitoa saavilla aikuisilla ja lapsilla filgrastiimin tehossa ja turvallisuudessa ei kliinisissä tutkimuksissa ole havaittu eroja.

Myelosuppressiivista solunsalpaajahoitoa saavilla lapsipotilailla annostusohjeet ovat samat kuin aikuisilla.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

Granulosyyttikasvutekijöiden (G-CSF) jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Kaikkia käyttöaiheita koskevat erityiset varoitukset ja varotoimet

Yliherkkyys

Filgrastiimihoitoa saavilla potilailla on raportoitu yliherkkyysoireita, myös anafylaktisia reaktioita, ensimmäisen tai myöhempien hoitajaksojen yhteydessä. Filgrastim HEXAL -hoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalla havaitaan kliinisesti merkittävää yliherkkyyttä. Filgrastim HEXALIA ei saa antaa potilaille, joilla on aikaisemmin esiintynyt yliherkkyyttä filgrastiimille tai pegfilgrastiimille.

Keuhkoihin kohdistuvat haittatapahtumat

Granulosyyttikasvutekijöiden (G-CSF) antamisen jälkeen on raportoitu keuhkoihin kohdistuneita haittavaikutuksia, erityisesti interstitiaalista keuhkosairautta. Näiden vaikutusten vaara saattaa olla suurempi potilailla, joilla on esiintynyt hiljattain keuhkoinfiltraatteja tai keuhkokuume. Keuhko-oireiden, kuten yskän, kuumeen ja hengenahdistuksen ilmaantuminen yhdessä radiologisten keuhkovarjostumalöydösten ja heikentyneen keuhkojen toiminnan kanssa saattavat olla akuutin hengitysvaikeusoireyhtymän (ARDS) ensi merkkejä. Filgrastiimihoito tulisi lopettaa sekä antaa sopivaa hoitoa.

Munuaiskerästulehdus

Filgrastiimia ja pegfilgrastiimia saavilla potilailla on raportoitu munuaiskerästulehdusta. Munuaiskerästulehdus parani yleensä filgrastiimi- ja pegfilgrastiimiannoksen pienentämisen tai hoidon lopettamisen jälkeen. Seuranta virtsakokeiden avulla on suositeltavaa.

Kapillaarivuoto-oireyhtymä

Granulosyyttikasvutekijöiden (G-CSF) antamisen jälkeen on raportoitu kapillaarivuoto-oireyhtymää, joka voi olla hengenvaarallinen, jos hoito viivästyy. 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 repeäminen

Splenomegaliaa, joka on yleensä ollut oireetonta, ja pernan repeämiä on raportoitu potilailla ja terveillä luovuttajilla filgrastiimin antamisen jälkeen. Pernal repeämä on johtanut kuolemaan joissakin tapauksissa. Pernal kokoa on sen vuoksi seurattava tarkoin (esim. tunnustelu, ultraäänitutkimus). Pernal repeämän mahdollisuus on otettava huomioon, jos luovuttajalla ja/tai potilaalla esiintyy kipua vasemmalla ylävatsassa tai olkapään kärjessä. Annoksen pienentämisen on havaittu hidastavan pernan suurentumista tai pysäyttävän sen kokonaan potilailla, joilla on vaikea krooninen neutropenia. Perna jouduttiin poistamaan 3 %:lla potilaista.

Pahanlaatuinen solukasvu

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

Myelodysplastinen oireyhtymä tai krooninen myelogeeninen leukemia

Filgrastiimin tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu myelodysplastista oireyhtymää tai kroonista myelogeenista leukemiaa sairastavilla potilailla. Filgrastiimi ei ole käyttöaiheinen näissä sairauksissa. Erityistä huomiota tulisi kiinnittää kroonisen myelooisen leukemian blastitransformaation diagnoosin erottamiseen akuutista myelooisesta leukemiasta.

Akuutti myeloinen leukemia

Koska filgrastiimin tehosta ja turvallisuudesta on vain vähän kokemuksia sekundaarista akuuttia myelooista leukemiaa (AML) sairastavilla potilailla, sen annostelussa on syytä noudattaa varovaisuutta. Filgrastiimihoidon tehoa ja turvallisuutta ei ole vahvistettu alle 55-vuotiaiden potilaiden hoidossa *de novo* AML:ssa, johon liittyy hyvä sytogenetiikka [t(8;21), t(15;17), ja inv(16)].

Trombosytopenia

Filgrastiimia saavilla potilailla on raportoitu trombosytopeniaa. Trombosyyttien määrää on seurattava huolellisesti varsinkin ensimmäisten filgrastiimihoitoviikkojen aikana. Tilapäistä hoidon keskeyttämistä tai filgrastiimiannoksen pienentämistä on harkittava, jos vaikeaa kroonista neutropeniaa sairastavalle potilaalle kehittyy trombosytopenia (verihiutaleiden määrä $<100 \times 10^9/l$).

Leukosytoosi

Yli 0,3 MU/kg/vrk (3 mikrog/kg/vrk) filgrastiimia saaneista syöpäpotilaista alle 5 %:lla veren valkosolujen määrän on havaittu nousevan $\geq 100 \times 10^9/l$. Tämänasteisesta leukosytoosista suoranaisesti johtuvia haittavaikutuksia ei ole raportoitu. Kuitenkin vaikeaan leukosytoosiin liittyvien potentiaalisten riskien vuoksi veren valkosolujen määrä tulisi mitata säännöllisin väliajoin

filgrastiimihoidon aikana. Jos valkosolujen määrä odotetun pohjalukeman jälkeen ylittää $50 \times 10^9/l$, filgrastiimin käyttö pitäisi lopettaa välittömästi. PBPC-mobilisaatiota varten annettuna filgrastiimin käytön lopettaminen tai annostuksen pienentäminen on suotavaa, jos valkosolujen määrä nousee $> 70 \times 10^9/l$.

Immunogeenisuus

Kuten kaikki lääkehoitoon käytettävät proteiinit, tämäkin proteiini saattaa aiheuttaa immunogeenisuutta. Filgrastiimivasta-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.

Muita samanaikaisia sairauksia koskevat erityiset varoitukset ja varotoimet

Sirppisolupoikkeavuutta ja sirppisolutautia koskevat erityiset varotoimet

Sirppisolukriisejä, jotka ovat joissakin tapauksissa johtaneet kuolemaan, on raportoitu filgrastiimihoidon aikana potilailla, joilla on sirppisolupoikkeavuus tai sirppisolutauti. Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä filgrastiimihoitoa potilaille, joilla on sirppisolupoikkeavuus tai sirppisolutauti.

Osteoporoosi

Luun tiheyden tarkkailu voi olla tarpeen osteoporoottisilla potilailla, jotka saavat filgrastiimia yli kuuden kuukauden ajan.

Varotoimet syöpäpotilailla

Filgrastiimia ei saa käyttää solunsalpaajahoidon annostuksen nostamiseen yli vakiintuneiden annossuositusten.

Suurennettuihin solunsalpaaja-annoksiin liittyvät riskit

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

Solunsalpaajahoidon vaikutus erytrosyytteihin ja trombosyytteihin

Filgrastiimihoito ei yksinään estä myelosuppressiivisen kemoterapian aiheuttamaa trombosytopeniaa eikä anemiasia. Mahdollisuus suurempiannoksisen solunsalpaajahoidon antamiseen (esim. solunsalpaajahoidon toteutuminen suuremmilla suositelluilla annoksilla) saattaa johtaa potilaalla trombosytopenian ja anemian kohonneeseen riskiin. Trombosyyttien ja hematokriitin mittaaminen tulee näin ollen suorittaa säännöllisesti. Erityistä varovaisuutta on noudatettava niillä potilailla, jotka saavat vaikeaa trombosytopeniaa aiheuttavia solunsalpaajia joko yksinään tai yhdistelmähoitona.

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

Myelodysplastinen oireyhtymä ja akuutti myeloinen leukemia rinta- ja keuhkosityöpäpotilailla

Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä ei-kokeellisessa tutkimuksessa myelodysplastinen oireyhtymä (MDS) ja akuutti myeloinen leukemia (AML) yhdistettiin pegfilgrastiimin (vaihtoehtoinen granulosityttikasvutekijä [G-CSF] -lääkevalmiste) käyttöön rinta- tai keuhkosityöpäpotilaille annetun solunsalpaajahoidon ja/tai sädehoidon yhteydessä. Samankaltaista yhteyttä ei havaittu filgrastiimin ja

MDS:n/AML:n välillä. Rinta- ja keuhkosityöpöpotilaita on kuitenkin seurattava MDS:n tai AML:n oireiden ja löydösten varalta.

Muut varoitukset

Filgrastiimin vaikutuksia ei ole tutkittu potilailla, joiden myelooisten kantasolujen varasto on huomattavasti vähentynyt. Filgrastiimi vaikuttaa ensisijaisesti neutrofiilien prekursoreihin siten nostaten neutrofiilien määrää. Neutrofiilivaste saattaa näin ollen olla vähentynyt potilailla, joilla prekursorien määrä on pienentynyt (esim. laaja-alaisen sädehoidon tai kemoterapian jälkeen tai potilailla, joilla tuumori on levinnyt luuytimeen).

Vaskulaarisia häiriöitä, kuten veno-okklusiivista sairautta ja nestetasapainon häiriöitä, on raportoitu joskus potilailla, joille on tehty transplantaatio suuriannoksisen kemoterapian jälkeen.

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

Kasvutekijähoidosta aiheutuvaan luuytimen hematopoieettisen aktiivisuuden lisääntymiseen on liittynyt ohimeneviä poikkeavia löydöksiä luustokartoituksessa. Tämä on otettava huomioon luuston kuvantamistuloksia tulkittaessa.

Aortiittia on raportoitu granulosityttikasvutekijöiden (G-CSF) antamisen jälkeen terveillä henkilöillä ja syöpöpotilailla. 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. Katso myös kohta 4.8.

Erityiset varotoimet koskien potilaita, joille suoritetaan perifeerisen veren kantasolujen (PBPC) mobilisaatio

Mobilisoiminen

Kahden suositellun mobilisaatiomenetelmän välillä (filgrastiimi yksinään tai yhdessä myelosuppressiivisen kemoterapian kanssa) ei samalla potilasaineistolla ole suoritettu prospektiivisia, randomisoituja vertailututkimuksia. Potilaiden välinen vaihtelu ja CD34⁺-solujen määrittäminen menetelmissä havaittava vaihtelu tekevät vertailun eri tutkimusten välillä vaikeaksi. Optimaalisen menetelmän suosittelu on siksi vaikeata. Mobilisaatiomenetelmää valittaessa tulee yksittäisen potilaan kohdalla ottaa huomioon hoidon kokonaistavoitteet.

Aikaisempi altistus sytotoksisille aineille

Potilaille, jotka ovat läpikäyneet erittäin laajamittaisen myelosuppressiivisen hoidon, saattaa suositellun PBPC-vähimmäismäärän ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺-solua/kg) kerääminen olla työlästä. Näillä potilailla toipuminen trombositopeniasta saattaa samoin jäädä hitaammaksi.

Eräillä sytotoksisilla aineilla on haitallista vaikutusta erityisesti hematopoieettiseen progenitorivarastoon, ja ne saattavat näin ollen vaikuttaa haitallisesti mobilisaatioon. Erityisesti melfalaanin, karmustiinin (BCNU) ja karboplatiinin pitkäaikainen käyttö ennen progenitorimobilisaatiota voi huonontaa saantia. Melfalaanin, karboplatiinin tai karmustiinin käytön yhdessä filgrastiimin kanssa on kuitenkin osoitettu olevan tehokas yhdistelmä progenitorimobilisaatiossa. PBPC-transplantaatiota suunniteltaessa kantasolumobilisaatio tulisi sijoittaa potilaan hoidon alkuvaiheeseen. Näillä potilailla mobilisoitujen progenitorisolujen määrään on kiinnitettävä erityistä huomiota jo ennen korkea-annoksisen kemoterapian aloittamista. Jos saanti edellä mainitulla tavalla mitattuna on riittämätöntä, tulisi harkita vaihtoehtoisia hoitomuotoja, jotka eivät vaadi progenitorisolutukea.

Progenitorisolusaannin arviointi

Arvioitaessa progenitorisolusaantia filgrastiimilla hoidetuilla potilailla tulisi määritysmenetelmään kiinnittää erityistä huomiota. Virtausytometriamenetelmällä mitattuna CD34⁺-solujen määrä vaihtelee metodologiasta riippuen, ja muissa laboratorioissa suoritetuista tutkimuksista saatuja suositeltuja arvoja on tulkittava varoen.

Toipuminen suuriannoksen solunsalpaajahoidon aiheuttamasta trombosytopeniasta suhteessa takaisin annettujen CD34⁺-solujen määrään näyttää tilastollisissa analyyseissä olevan monimutkainen mutta jatkuva riippuvuussuhde.

Suosittelava vähimmäismäärä, $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺-solua/kg, perustuu julkaistuihin tutkimuksiin, joissa tällä määrällä on saatu aikaan riittävä hematologinen toipuminen. Toipuminen näyttää nopeutuvan CD34⁺-solujen määrän ylittäessä tämän ja hidastuvan sen jäädessä pienemmäksi.

Erityiset varotoimet koskien terveitä luovuttajia, joille suoritetaan PBPC-mobilisaatio

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

PBPC-mobilisaatiota tulisi harkita vain luovuttajille, jotka täyttävät normaalit kantasolujen luovuttajan kliiniset ja laboratoriokriteerit, ja erityistä huomiota on kiinnitettävä hematologisiin arvoihin ja infektioauteihin.

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

Ohimenevää trombosytopeniaa (trombosyyttien määrä $< 100 \times 10^9/l$) todettiin 35 %:lla tutkituista henkilöistä filgrastiimin annon ja leukafereesin jälkeen. Näistä kahdessa tapauksessa trombosyyttien määrä oli $< 50 \times 10^9/l$, minkä katsottiin liittyvän leukafereesiin.

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

Leukafereesiä ei pidä tehdä luovuttajille, jotka saavat antikoagulanttihoitoa tai joilla on todettu veren hyytymishäiriöitä.

Luovuttajia, jotka saavat granulosityttikasvutekijöitä (G-CSF) PBPC-mobilisaatioon, on tarkkailtava, kunnes hematologiset arvot ovat normalisoituneet.

Erityiset varotoimet koskien filgrastiimilla mobilisoitujen allogeenisten perifeerisen veren kantasolujen vastaanottajia

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

Erityiset varotoimet koskien potilaita, joilla on vakava krooninen neutropenia

Filgrastiimia ei saa antaa vakavaa synnynnäistä neutropeniaa sairastaville potilaille, joille kehittyy leukemia tai joilla havaitaan viitteitä leukemian kehittymisestä.

Veriarvot

Lisäksi saattaa esiintyä muita veriarvomuutoksia kuten anemiaa ja ohimeneviä nousuja myelooisten progenitorisolujen määrässä, mikä edellyttää solumäärien tarkkaa seurantaa.

Transformaatio leukemiaksi tai myelodysplastiseksi oireyhtymäksi

Vakava krooninen neutropenia on diagnosoitava huolellisesti, jotta se voidaan varmuudella erottaa muista hematologisista sairauksista, kuten aplastisesta anemiasta, myelodysplasiasta ja myelooisesta leukemiasta. Ennen hoidon aloittamista tulee potilaalta ottaa täydellinen verenkuva, valkosolujen erittelylaskenta mukaan lukien, sekä trombosyyttiarvo. Lisäksi on tutkittava luuytimen morfologia ja karyotyyppi.

Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, jotka sairastivat vakavaa kroonista neutropeniaa ja saivat filgrastiimihoitoa, havaittiin harvinaisissa tapauksissa (noin 3 %) myelodysplastista oireyhtymää (MDS) tai leukemiaa. Näitä haittavaikutuksia on esiintynyt ainoastaan synnynnäistä neutropeniaa sairastavilla. Sekä MDS:n että leukemian kehittyminen ovat sairauden luonnollisia komplikaatioita, ja niiden syy-yhteys filgrastiimihoitoon on epävarma. Noin 12 %:lla potilaista, joiden sytogeneettinen tila hoidon alkuvaiheessa oli normaali, havaittiin rutiiniuusintatarkastuksissa sytogeneettisiä poikkeamia, monosomia 7 mukaan lukien. Vielä ei tiedetä, altistaako vakavaa kroonista neutropeniaa sairastavien potilaiden pitkäaikainen filgrastiimihoito sytogeneettisiin poikkeamiin, MDS:ään tai leukeemiseen transformaatioon. Näille potilaille suositellaan morfologisia ja sytogeneettisiä luuydintutkimuksia säännöllisin väliajoin (noin 12 kuukauden välein).

Muut varoitukset

Muista syistä, esim. virusinfektiosta johtuva, ohimenevä neutropenia tulee poissulkea.

Hematuriaa on esiintynyt yleisesti ja proteinuriaa pienellä määrällä potilaita. Virtsa-analyysyjä pitäisi tehdä säännöllisesti näiden muutosten seuraamiseksi.

Vastasyntyneillä ja autoimmuunineutropeniapotilailla filgrastiimin tehoa ja turvallisuutta ei ole selvitetty.

Erityiset varotoimet koskien potilaita, joilla on HIV-infektio

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 määritystä vähintään kahdesti viikossa kahden ensimmäisen viikon aikana ja sen jälkeen kerran viikossa tai joka toinen viikko ylläpito-hoidon aikana. Käytettäessä annostelua 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, suositellaan verinäytteen ottoa välittömästi ennen suunniteltua filgrastiimin antoa.

Myelosuppressiivisten lääkkeiden korotettuihin annoksiin liittyvät riskit

Pelkkä filgrastiimihoito ei estä myelosuppressiivisen hoidon aiheuttamaa trombosytopeniaa eikä anemiaa. Mahdollisuus tällaisten lääkkeiden korkeampien annosten antamiseen tai useampien lääkkeiden käyttöön filgrastiimihoidon avulla saattaa johtaa trombosytopenian ja anemian kohonneeseen riskiin. Veriarvojen säännöllinen seuraaminen on suositeltavaa (ks. edellä).

Myelosuppressiota aiheuttavat infektiot ja syöpäsairaudet

Neutropenia saattaa johtua luuytimeen infiltroituneista opportunistisista infektiosta, kuten *Mycobacterium avium* -kompleksista tai syöpäsairauksista, kuten lymfoomasta. Potilaille, joilla tiedetään olevan luuytimeen infiltroitunut infektio tai syöpäsairaus, tulisi antaa asianmukainen hoito taustalla olevaan sairauteen sen lisäksi, että potilaalle annetaan filgrastiimia neutropenian hoitoon.

Filgrastiimin vaikutusta luuytimeen infiltroituneen infektion tai syöpäsairauden aiheuttamaan neutropeniaan ei tunneta tarkoin.

Apuaineet

Filgrastim HEXAL sisältää sorbitolia (E420). Potilaille, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI), ei saa antaa tätä lääkevalmistetta, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä.

Vauvoilla ja pienillä lapsilla (alle 2-vuotiaat) ei vielä välttämättä ole diagnosoitu perinnöllistä fruktoosi-intoleranssia (HFI). Laskimoon annettavat lääkevalmisteet (sorbitolia/fruktoosia sisältävät) saattavat olla hengenvaarallisia ja niiden käyttö on vasta-aiheista tässä väestöryhmässä, paitsi tilanteissa joissa lääkevalmisteen käytölle on ehdoton kliininen tarve eikä muita vaihtoehtoja ei ole saatavilla.

Kunkin potilaan yksityiskohtaiset HFI-oireisiin liittyvät esitiedot on selvitettävä ennen tämän lääkevalmisteen antoa.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Filgrastiimin tehoa ja turvallisuutta annettaessa samana päivänä myelosuppressiivisen sytotoksisen kemoterapian kanssa ei ole selvästi osoitettu. Ottaen huomioon nopeasti jakaantuvien myelooisten solujen herkkyyden myelosuppressiiviselle sytotoksiselle kemoterapialle, filgrastiimin käyttöä ei suositella 24 tuntia ennen kemoterapiaa eikä 24 tuntia sen jälkeen. Alustavat tiedot filgrastiimin ja 5-fluorourasiilin yhteiskäytöstä pienellä määrällä potilaita osoittavat, että neutropenia saattaa vaikeutua.

Mahdollisia interaktioita toisten hematopoieettisten kasvutekijöiden ja sytokiinin kanssa ei ole vielä selvitetty kliinisissä tutkimuksissa.

Koska litium edistää neutrofiilien vapautumista, on todennäköistä, että litium vahvistaa filgrastiimin vaikutusta. Vaikka tätä interaktiota ei ole selvitetty kliinisissä tutkimuksissa, ei ole olemassa näyttöä, että tämä interaktio 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 havaittiin lisääntyntä sikiön menetystä huomattavan moninkertaisella hoitoaltistuksella ja havaittaessa toksisuutta emolla (ks. kohta 5.3). Kirjallisuudessa on raportteja, joissa filgrastiimin on osoitettu kulkeutuvan istukan läpi raskaana olevilla naisilla.

Filgrastim HEXALIN käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö/erittyvätkö filgrastiimi/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Filgrastim HEXAL -hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Filgrastiimi ei vaikuttanut koiras- tai naarasrottien hedelmällisyyteen tai seksuaaliseen suoriutskyyn (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Filgrastiimilla voi olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Filgrastiimin ottamisen jälkeen saattaa esiintyä huimausta (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

a. Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Vakavimpia filgrastiimihoidon aikana mahdollisesti esiintyviä haittavaikutuksia ovat esimerkiksi seuraavat: anafylaktinen reaktio, vakavat keuhkoihin kohdistuvat haittatapahtumat (esimerkiksi interstitiaalinen pneumonia tai akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä eli ARDS), kapillaarivuoto-oireyhtymä, vakava splenomegalia / pernan repeämä, transformaatio myelodysplastiseksi oireyhtymäksi tai leukemiaksi vakavaa kroonista neutropeniaa sairastavilla potilailla, käänneishyljintäreaktio (GvHD) allogeenisen luuytimensiirron tai perifeerisen veren kantasolujen (PBPC) siirron jälkeen ja sirppisolukriisi sirppisolutautia sairastavilla potilailla.

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat kuume, lihas- ja luustokipu (tähän sisältyvät luukipu, selkäkipu, nivelkipu, lihaskipu, raajakipu, lihas- ja luustokipu, lihas- ja luustoperäinen rintakipu ja niskakipu), anemia, oksentelu ja pahoinvointi. Syöpäpotilaiden kliinisissä tutkimuksissa lihas- ja luustokipu oli lievää tai kohtalaista 10 %:lla ja vaikeaa 3 %:lla potilaista.

b. Haittavaikutustaulukko

Alla olevien taulukoiden tiedot perustuvat kliinisissä tutkimuksissa raportoituihin haittavaikutuksiin ja spontaaneihin haittavaikutusilmoituksiin. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

MedDRA- elinjärjestelmä	Haittavaikutukset			
	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Infektiot		Sepsis Bronkiitti Ylähengi- tystieinfektio Virtsatie- infektio		
Veri ja imukudos	Trombosytopenia Anemia ^e	Splenomegalia ^a Hemoglo- biiniarvon lasku ^e	Leukosytoosi ^a	Pernan repeämä ^a Sirppisolu-anemia, johon liittyy sirppisolu- kriisi Ekstramedullaarinen hematopoieesi

MedDRA- elinjärjestelmä	Haittavaikutukset			
	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Immuuni- järjestelmä			Yliherkkyys Lääkeyliherk- kyys ^a Käänteishyljintä- reaktio (GvHD) ^b	Anafylaktinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Heikentynyt ruokahalu ^a Veren laktaatti- dehydroge- naasiarvon kohoaminen	Hyperurikemia Veren virtsaahappoarvon kohoaminen	Verensokeriarvon lasku Valekihti ^a (kondro- kalsinoosi pyrofosfaatti) Nestetasapainon häiriöt
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus		
Hermosto	Päänsärky ^a	Huimaus Hypestesia Parestesia		
Verisuonisto		Hypertensio Hypotensio	Veno-okklusiivi- nen sairaus ^d	Kapillaarivuoto- oireyhtymä ^a Aortiitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Veriyskä Hengenahdistus Yskä ^a Suun ja nielun kipu ^{a, e} Nenäveren- vuoto	Akuutti hengitysvaikeus- oireyhtymä ^a Hengitysvajaus ^a Keuhkoedeema ^a Keuhkoveren- vuoto Interstitiaalinen keuhkosairaus ^a Keuhko- infilitraatio ^a Hypoksia	
Ruoansulatus- elimistö	Ripuli ^{a, e} Oksentelu ^{a, e} Pahoinvointi ^a	Suukipu Ummetus ^a		
Maksa ja sappi		Hepatomegalia Veren alkalisen fosfataasiarvon kohoaminen	Aspartaattiamino- transferaasiarvon kohoaminen Gammagluta- myylitransferaasi- arvon (GGT) kohoaminen	

MedDRA- elinjärjestelmä	Haittavaikutukset			
	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Iho ja ihonalainen kudos	Hiustenlähtö ^a	Ihottuma ^a Eryteema	Makulo- papulaarinen ihottuma	Ihon vaskuliitti ^a Sweetin oireyhtymä (akuutti kuumeinen neutrofiilinen dermatoosi)
Luusto, lihakset ja sidekudos	Muskuloskeletaalin kipu ^c	Lihaskou- ristukset	Osteoporoosi	Luuntiheyden pieneminen Nivelreuman paheneminen
Munuaiset ja virtsatiet		Kipu virtsassa Hematuria	Proteinuria	Munuaiskerästulehdus Virtsamuutokset
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys ^a Limakalvotulehdus ^a Kuume	Rintakipu ^a Kipu ^a Voimattomuus ^a Huonovoin- tisuus ^e Perifeerinen turvotus ^e	Pistoskohdan reaktio	
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaati- ot		Verensiirto- reaktio ^e		

^a katso kohta c (Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus)

^b Käänteishyljintäreaktioita (GvHD) ja kuolemantapauksia on raportoitu allogeenisen luuytimensiirron jälkeen (ks. kohta c)

^c Tähän sisältyvät luukipu, selkäkipu, nivelkipu, lihaskipu, raajakipu, lihas- ja luustokipu, lihas- ja luustoperäinen rintakipu, niskakipu

^d Tapaukset havaittiin lääkkeen markkinoille tulon jälkeen potilailla, joille tehtiin luuytimensiirto tai PBPC-mobilisaatio

^e Haittatapahtumia, joita esiintyi enemmän filgrastiimiaa kuin lumevalmistetta saaneilla potilailla ja jotka liittyivät taustalla olevan syöpäsairauden tai solunsalpaajahoidon jälkiseurauksiin

c. Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Yliherkkyys

Kliinisissä tutkimuksissa ja lääkkeen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu yliherkkyysreaktion tyypisiä reaktioita, kuten anafylaksiaa, ihottumaa, nokkosihottumaa, angioedeemaa, hengenahdistusta ja hypotensiota ensimmäisen tai myöhempien hoitokertojen yhteydessä. Kokonaisuudessaan nämä reaktiot olivat yleisempiä laskimonsisäisen annon jälkeen. Joissakin tapauksissa oireet ovat uusiutuneet, kun valmistetta on annettu uudelleen, mikä viittaa syy-yhteyteen. Filgrastiimihoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalle ilmaantuu vakava allerginen reaktio.

Keuhkoihin kohdistuneet haittatapahtumat

Kliinisissä tutkimuksissa ja lääkkeen markkinoille tulon jälkeen joissakin tapauksissa on raportoitu keuhkoihin kohdistuneita haittavaikutuksia, kuten interstitiaalista keuhkosairautta, keuhkoedeemaa ja

keuhkoinfiltraatiota, ja niihin liittyvää hengitysvajasta tai akuuttia hengitysvaikeusoireyhtymää (ARDS), jotka voivat johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.4).

Splenomegalia ja pernan repeäminen

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

Kapillaarivuoto-oireyhtymä

Granulosyyttikasvutekijöiden käytön yhteydessä on raportoitu kapillaarivuoto-oireyhtymää. Sitä on esiintynyt yleensä potilailla, joilla on pitkälle edennyt pahanlaatuinen sairaus tai sepsis tai jotka saavat useita solunsalpaajia tai joille on tehty afereesi (ks. kohta 4.4).

Ihon vaskuliitti

Filgrastiimihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu ihon vaskuliittia. Vaskuliitin syntymekanismia filgrastiimihoitoa saaneilla potilailla ei tunneta. Pitkäaikaishoidon aikana ihon vaskuliittia on raportoitu 2 %:lla vakavaa kroonista neutropeniaa sairastavista potilaista.

Leukosytoosi

Leukosytoosia (valkosolumäärä $> 50 \times 10^9/l$) todettiin 41 %:lla terveistä luovuttajista ja ohimenevää trombositopeniaa (trombosyyttimäärä $< 100 \times 10^9/l$) 35 %:lla luovuttajista filgrastiimin annon ja leukafereesin jälkeen (ks. kohta 4.4).

Sweetin oireyhtymä

Filgrastiimihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu Sweetin oireyhtymää (akuuttia kuumeista neutrofiilistä dermatoosia).

Valekihti (kondrokalsinoosi pyrofosfaatti)

Valekihtiä (kondrokalsinoosi pyrofosfaatti) on raportoitu filgrastiimia saaneilla syöpäpotilailla.

GvHD

Käänteishyljintäreaktioita (GvHD) ja kuolemantapauksia on raportoitu, kun granulosyyttikasvutekijää (G-CSF) on annettu allogeenisen luuytimensiirron jälkeen (ks. kohta 4.4 ja 5.1).

d. Pediatriiset potilaat

Kliinisten tutkimusten tulokset lapsipotilaista osoittavat, ettei filgrastiimin turvallisuudessa ja tehossa ole eroja sytotoksista kemoterapiaa saavilla aikuisilla ja lapsilla, mikä viittaa siihen, ettei ikä vaikuta filgrastiimin farmakokinetiikkaan. Ainoa johdonmukaisesti raportoitu haittatapahtuma oli lihas- ja luustokipu, mikä ei eronnut aikuispotilailla tehdyistä havainnoista.

Tutkimustietoa ei ole riittävästi, jotta filgrastiimin käyttöä lapsipotilaiden hoidossa voitaisiin arvioida tarkemmin.

e. Muut erityisryhmät

Käyttö ikääntyneille potilaille

Yleisesti lääkkeen turvallisuudessa ja tehossa ei havaittu eroja sytotoksista kemoterapiaa saavien yli 65-vuotiaiden potilaiden ja nuorempien aikuisten (>18 -vuotiaat) potilaiden välillä, ja kliinisten kokemusten perusteella myöskään hoitovasteessa ei ole eroa iäkkäiden ja nuorempien potilaiden

välillä. Tutkimustietoa ei ole riittävästi, jotta voitaisiin arvioida filgrastiimin käyttöä iäkkäiden potilaiden hoidossa filgrastiimin muissa hyväksytyissä käyttöaiheissa.

Vakavaa kroonista neutropeniaa sairastavat pediatriset potilaat

Vakavaa kroonista neutropeniaa sairastavilla lapsilla, jotka saavat pitkäaikaista filgrastiimihoitoa, on raportoitu luuntiheyden pienenemistä ja osteoporoosia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

Filgrastiimin yliannostuksen vaikutuksia ei tunneta. Filgrastiimihoidon lopettaminen yleensä vähentää neutrofiilien määrää verenkierrossa 50 %:lla 1–2 päivässä. Palautuminen normaalille tasolle tapahtuu 1–7 päivässä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunostimulantit, kasvutekijät, ATC-koodi: L03AA02

Filgrastim HEXAL on ns. biosimilaari lääkevalmiste. Yksityiskohtaisempaa tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulta: <http://www.ema.europa.eu>.

Ihmisen G-CSF on glykoproteiini, joka säätelee toimintakykyisten neutrofiilien muodostumista ja vapautumista luuytimeästä. Filgrastim HEXAL sisältää r-metHuG-CSF:ää (filgrastiimia), joka aiheuttaa merkittävän lisäyksen perifeerisen veren neutrofiilien määrässä 24 tunnissa sekä vähäisen lisäyksen monosyyttien määrässä. Joillakin vakavaa kroonista neutropeniaa sairastavilla potilailla filgrastiimi voi lisätä vähäisessä määrin myös eosinofiilien ja basofiilien määrää verenkierrossa lähtötilanteeseen verrattuna. Osalla näistä potilaista eosinofiliaa tai basofiliaa on saattanut esiintyä jo ennen hoidon aloittamista. Neutrofiilien määrän lisääntyminen on suositellulla annosalueella annoksesta riippuvainen. Filgrastiimin avulla muodostuneet neutrofiilit toimivat normaalisti tai normaalia tehokkaammin, mikä on osoitettu kemotaksiaa ja fagosytoosia mittaavilla testeillä. Filgrastiimihoidon päätyttyä neutrofiilien määrä verenkierrossa vähenee 50 %:lla 1–2 päivässä ja palautuu normaalille tasolle 1–7 päivässä.

Filgrastiimin käyttö solunsalpaajahoidon saavilla potilailla vähentää merkittävästi neutropenian ja kuumeisen neutropenian esiintymistä, vaikeusastetta ja kestoja. Filgrastiimihoito vähentää merkittävästi kuumeisen neutropenian, antibioottien käytön ja sairaalahoidon kestoja akuutin myeloosin leukemian induktiohoidon jälkeen tai potilailla, joille tehdään luuytimensiirto myeloablatiivisen hoidon jälkeen. Kuumeen ja dokumentoitujen infektioiden esiintyminen ei vähentynyt kummassakaan tilanteessa. Kuumeen kesto ei lyhentynyt potilailla, joille tehtiin luuytimensiirto myeloablatiivisen hoidon jälkeen.

Filgrastiimi yksinään tai solunsalpaajahoidon jälkeen annettuna mobilisoi hematopoieettisia progenitorisoluja perifeeriseen vereen. Nämä autologiset perifeerisen veren progenitorisolut (PBPC-solut) voidaan kerätä talteen ja infusoida takaisin suuriannoksisen solunsalpaajahoidon jälkeen joko yhdistettynä luuytimensiirtoon tai sen asemesta. PBPC-infusio kiihdyttää hematopoieettista toipumista ja siten lyhentää verenvuotokomplikaatioille altista ajanjaksoa ja vähentää trombosyyttisiirtojen tarvetta.

Filgrastiimilla mobilisoitujen allogeenisten perifeerisen veren kantasolujen siirron jälkeen vastaanottajan hematologinen toipuminen oli huomattavasti nopeampaa, ja sen seurauksena myös trombositopenian korjautuminen ilman tukihoidoja 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 myelooisia leukemioita, ei havaittu vaikutusta käänteishyljinnän eikä hoitoon liittyvien kuolemantapausten riskiin eikä kuolleisuuteen. Allogeenisia siirtoja koskevien tutkimusten meta-analyysissä, joka kattoi yhdeksän prospektiivisen satunnaistetun tutkimuksen, kahdeksan retrospektiivisen tutkimuksen ja yhden tapaus-verrokkitutkimuksen tulokset, ei havaittu vaikutuksia akuutin eikä kroonisen käänteishyljinnän riskiin eikä varhaiseen hoitoon liittyvään kuolleisuuteen.

Käänteishyljinnän (GvHD) ja hoitoon liittyvän kuolleisuuden suhteellinen riski (95 %) luuytimensiirtoa seuranneen granulosityttikasvutekijöiden käytön jälkeen					
Julkaisu	Tutkimusjakso	N	Akuutti asteen 2–4 GvHD	Krooninen GvHD	Hoitoon liittyvä kuolleisuus
Meta-analyysi (2003)	1986 – 2001 ^a	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 ^b	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 ^b	2110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)

^a Analyysiin sisältyvät tutkimukset, joissa oli tänä ajanjaksona tehty luuytimensiirto; joissakin tutkimuksissa käytettiin granulositytti-makrofagikasvutekijää (GM-CSF).

^b Analyysiin sisältyvät potilaat, jotka saivat luuytimensiirron tänä ajanjaksona

Terveiden luovuttajien perifeerisen veren kantasolujen mobilisaatio filgrastiimilla ennen allogeenista perifeerisen veren kantasolujen siirtoa

Useimmilta terveiltä luovuttajilta onnistutaan keräämään kahdessa leukafereesissä $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺-solua vastaanottajan painokiloa kohti, kun filgrastiimia annetaan 1 MU/kg/vrk (10 mikrog/kg/vrk) ihon alle 4–5 peräkkäisenä päivänä.

Vakavaa kroonista neutropeniaa (vakavaa synnynnäistä, syklistä tai idiopaattista neutropeniaa) sairastavilla potilailla, niin lapsi- kuin aikuispotilaillakin, filgrastiimihoito saa aikaan perifeerisen veren absoluuttisen neutrofiilien määrän pitkäaikaisen nousun. Samalla infektioiden sekä niihin liittyvien seurausten määrä vähenee.

Filgrastiimin käyttö HIV-infektiopotilailla ylläpitää normaalia neutrofiilitasoa 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 on osoittanut stimuloivaa ominaisuutta ihmisen endoteelisoluihin *in vitro*.

5.2 Farmakokinetiikka

204 terveellä vapaaehtoisella suoritettua satunnaistettua, kaksoissokkoutettua, vaihtovuoroista yksittäis- ja moniannostutkimukset osoittivat, että Filgrastim HEXAL -valmisteen farmakokineettinen profiili oli samankaltainen vertailuvalmisteen kanssa annettaessa valmistetta ihon alle ja laskimoon.

Imeytyminen

Yhdestä ihonalaisesta annoksesta 0,5 MU/kg (5 mikrog/kg) seurasi seerumin enimmäistasot $t_{\max}$ $4,5 \pm 0,9$ tunnin kuluttua (keskimääräinen $\pm$ SD).

Jakautuminen

Jakautumistilavuus veressä on noin 150 ml/kg. Annettaessa suositellut annokset ihon alle seerumipitoisuudet pysyivät 10 ng/ml:n yläpuolella 8–16 tuntia. Filgrastiimin annoksen ja seerumipitoisuuden välillä on positiivinen lineaarinen korrelaatio riippumatta siitä, annetaanko se laskimoon vai ihon alle.

Eliminaatio

Filgrastiimin keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) vaihteli 2,7 tunnista (1,0 MU/kg, 10 mikrog/kg) 5,7 tuntiin (0,25 MU/kg, 2,5 mikrog/kg) yhden ihon alle annetun annoksen jälkeen, ja se piteni vastaavasti 8,5–14 tuntiin 7 päivän annostelun jälkeen.

Jatkuva infuusio filgrastiimilla enintään 28 päivän ajan potilailla, joille on tehty autologinen luuydinsiirto, ei johtanut merkkeihin lääkkeen kumuloitumisesta, ja eliminaation puoliintumisajat olivat vertailukelpoisia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Filgrastiimia tutkittiin pisimmillään vuoden kestäneissä toistuvien annosten tutkimuksissa. Nämä tutkimukset paljastivat valmisteen farmakologisista vaikutuksista johtuvia muutoksia, kuten valkosolumäärän lisääntymistä, luuytimen myelooista hyperplasiaa, ekstramedullaarista granulopoeesia ja pernan koon suurenemista. Kaikki nämä muutokset palautuivat, kun lääkitys lopetettiin.

Filgrastiimin vaikutuksia rottien ja kaniinien sikiönkehitykseen on tutkittu. Kaniinien organogeneesin aikana laskimoon annettu filgrastiimi (80 mikrog/kg/vrk) oli emolle toksinen ja lisäsi spontaaneja keskenmenoja sekä implantaationjälkeisiä alkioiden menetyksiä ja pienensi keskimääräistä, eläneenä syntyneiden poikasten pesuekokoa ja sikiön painoa.

Toisesta filgrastiimivalmisteesta, joka muistuttaa referenssifilgrastiimivalmistetta, on raportoitu tuloksia, joiden perusteella on tehty vastaavanlaisia havaintoja, ja lisäksi on todettu sikiöiden epämuodostumien lisääntymistä, kun emon saama annos oli 100 mikrog/kg/vrk. Tämä annos oli emolle toksinen ja vastasi kliiniseen 5 mikrog/kg/vrk suuruiseen potilasannokseen verrattuna n. 50–90-kertaista systeemialtistusta. Annostasoa, jolla ei havaittu alkio- ja sikiöhaittavaikutuksia, oli 10 mikrog/kg/vrk. Tämä annos vastaa systeemialtistusta, joka on n. 3–5-kertainen kliiniseen potilasannokseen verrattuna.

Tiineille rotille edes 575 mikrog/kg/vrk suuruinen annos ei ollut emolle eikä sikiöille toksinen. Rotanpoikasille perinataali- ja imetysvaiheessa annettu filgrastiimi johti (annoksella ≥ 20 mikrog/kg/vrk) ulkoisen erilaistumisen viivästymiseen ja kasvun hidastumiseen ja pienensi (annoksella 100 mikrog/kg/vrk) hieman eloonjäämisosuutta.

Filgrastiimi ei aiheuttanut todennettavia vaikutuksia koiras- eikä naarasrottien hedelmällisyyteen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Glutamiinihappo
Sorbitoli (E420)

Polysorbaatti 80
Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Filgrastim HEXAL -valmistetta ei tule laimentaa natriumkloridiliuoksella.

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

Laimennettua filgrastiimia saattaa adsorboitua lasi- ja muovimateriaaleihin, ellei sitä laimenneta 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusioliuokseen (ks. kohta 6.6).

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

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

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Avohoitokäytössä lääkevalmistetta voi sen kestoaikana säilyttää enintään yhden 8 vuorokauden pituisen 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 pakkauskoko (pakkauskoot)

0,5 ml liuosta sisältävä esitäytetty lasiruisku (tyyppi I) injektioneulalla (ruostumatonta terästä) ja neulansuojus.

Pakkaukset sisältävät 1, 3, 5 tai 10 esitäytettyä ruiskua.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

Tilapäinen jäätyminen ei vaikuta haitallisesti filgrastiimin stabiiliuteen.

Filgrastim HEXAL ei sisällä säilytysainetta. Mahdollisen mikrobikontaminaation estämiseksi Filgrastim HEXAL -ruiskut ovat vain kertakäyttöön.

Laimennus ennen antamista (valinnainen)

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

Lopullisen laimennoksen pitoisuus tulee aina olla vähintään 0,2 MU/ml (2 mikrog/ml).

Mikäli filgrastiimia halutaan antaa laimeampina liuoksina kuin 1,5 MU/ml (15 mikrog/ml), on liuokseen lisättävä ihmisen seerumialbumiinia 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 ihmisen albumiiniliuosta (Ph.Eur.) 200 mg/ml (20 %) lisätä 0,2 ml.

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

Neulansuojuksella varustetun esitäytetyn ruiskun käyttäminen

Neulansuojus suojaa neulan injektion jälkeen neulanpistojen välttämiseksi. Tämä ei vaikuta ruiskun normaaliin toimintaan. Paina mäntää hitaasti ja tasaisesti, kunnes koko annos on annettu eikä mäntä enää painu edemmäs. Pidä mäntää painettuna ja poista ruisku potilaasta. Neulansuojus suojaa neulan, kun mäntä päästetään irti.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Hexal AG
Industriestr. 25
83607 Holzkirchen
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Filgrastim HEXAL 30 MU/0,5 ml injektio-/infuusioneste, liuos, esitäytetty ruisku

EU/1/08/496/001

EU/1/08/496/002

EU/1/08/496/003

EU/1/08/496/004

Filgrastim HEXAL 48 MU/0,5 ml injektio-/infuusioneste, liuos, esitäytetty ruisku

EU/1/08/496/005

EU/1/08/496/006

EU/1/08/496/007

EU/1/08/496/008

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 06. helmikuuta 2009

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 13. lokakuuta 2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) 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 (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Biologisen (biologisten) vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Itävalta

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Itävalta

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Itävalta

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

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**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määriteltä Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

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

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä

- kun riskienhallintajärjestelmää 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**ULKOPAKKAUS – ESITÄYTETTY RUISKU NEULANSUOJUKSELLA****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Filgrastim HEXAL 30 MU/0,5 ml injektio-/infuusioneste, liuos, esitäytetty ruisku

filgrastiimi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: glutamiinihappo, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi, injektionesteisiin käytettävä vesi ja sorbitoli (E420). Katso pakkausselosteesta lisätietoja.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektio- tai infuusioneste, liuos, esitäytetty ruisku.

1 esitäytetty ruisku neulansuojuksella
3 esitäytettyä ruiskua neulansuojuksella
5 esitäytettyä ruiskua neulansuojuksella
10 esitäytettyä ruiskua neulansuojuksella

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vain kertakäyttöön. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle tai laskimoon.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

EXP

Käytettävä 24 tunnin kuluessa laimennuksen jälkeen.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

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**

Hexal AG
Industriestr. 25
83607 Holzkirchen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/496/001
EU/1/08/496/002
EU/1/08/496/003
EU/1/08/496/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Filgrastim HEXAL 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**ULKOPAKKAUS – ESITÄYTETTY RUISKU NEULANSUOJUKSELLA****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Filgrastim HEXAL 48 MU/0,5 ml injektio-/infuusioneste, liuos, esitäytetty ruisku

filgrastiimi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: glutamiinihappo, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi, injektionesteisiin käytettävä vesi ja sorbitoli (E420). Katso pakkausselosteesta lisätietoja.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektio- tai infuusioneste, liuos, esitäytetty ruisku.

1 esitäytetty ruisku neulansuojuksella
3 esitäytettyä ruiskua neulansuojuksella
5 esitäytettyä ruiskua neulansuojuksella
10 esitäytettyä ruiskua neulansuojuksella

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vain kertakäyttöön. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle tai laskimoon.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

EXP

Käytettävä 24 tunnin kuluessa laimennuksen jälkeen.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Hexal AG
Industriestr. 25
83607 Holzkirchen
Saksa

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/496/005
EU/1/08/496/006
EU/1/08/496/007
EU/1/08/496/008

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Filgrastim HEXAL 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
ESITÄYTETTY RUISKU NEULANSUOJUKSELLA**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Filgrastim HEXAL 30 MU/0,5 ml injektio tai infuusio

filgrastiimi
S.C./I.V.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETTY RUISKU NEULANSUOJUKSELLA**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Filgrastim HEXAL 48 MU/0,5 ml injektio tai infuusio

filgrastiimi
S.C./I.V.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Filgrastim HEXAL 30 MU/0,5 ml injektio-/infuusioneste, liuos, esitäytetty ruisku
Filgrastim HEXAL 48 MU/0,5 ml injektio-/infuusioneste, liuos, esitäytetty ruisku
filgrastiimi

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

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Filgrastim HEXAL on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Filgrastim HEXALIA
3. Miten Filgrastim HEXALIA käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Filgrastim HEXALIN säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Filgrastim HEXAL on ja mihin sitä käytetään

Filgrastim HEXAL on veren valkosolujen kasvutekijä (granulosyyttien kypsymistä edistävä kasvutekijä), ja se kuuluu valkuaisaineryhmään, josta käytetään nimeä sytokiinit. Kasvutekijät ovat elimistön tuottamia luonnollisia valkuaisaineita, mutta niitä voidaan valmistaa lääkkeiksi myös bioteknisin menetelmin. Filgrastim HEXAL kiihdyttää luuytimen toimintaa niin, että se alkaa tuottaa lisää valkosoluja.

Veren valkosolujen väheneminen (neutropenia) heikentää elimistön puolustuskykyä infektioita vastaan, ja se voi johtua monista eri tekijöistä. Filgrastim HEXAL lisää nopeasti uusien valkosolujen tuotantoa luuytimessä.

Filgrastim HEXALIA voidaan käyttää:

- lisäämään veren valkosolujen määrää solunsalpaajahoidon jälkeen infektioiden ehkäisemiseksi.
- lisäämään veren valkosolujen määrää luuytimensiirron jälkeen infektioiden ehkäisemiseksi
- lisäämään kantasolujen tuotantoa luuytimessä ennen suuriannoksista solunsalpaajahoidoa, jotta kantasoluja voidaan ottaa talteen ja siirtää takaisin elimistöön hoidon jälkeen. Kantasoluja voidaan kerätä joko solunsalpaajahoidoa saavalta potilaalta itseltään tai luovuttajalta. Siirretyt kantasolut kulkeutuvat takaisin luuytimeen, ja niistä muodostuu verisoluja.
- lisäämään veren valkosolujen määrää vaikean kroonisen neutropenian hoidossa infektioiden ehkäisemiseksi.
- pitkälle edennyt HIV-infektiota sairastavien potilaiden hoidossa infektiotaltiuden vähentämiseksi.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Filgrastim HEXALIA

Älä käytä Filgrastim HEXALIA

- 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 Filgrastim HEXALIA.

Kerro lääkärille ennen hoidon aloittamista, **jos sinulla on:**

- osteoporoosi (luusairaus)
- sirppisoluanemia, sillä Filgrastim HEXAL voi aiheuttaa sirppisolukriisin.

Kerro lääkärille välittömästi Filgrastim HEXAL -hoidon aikana, jos

- sinulle ilmaantuu kipuja vasemmalle ylävatsaan, vasemmalle kylkiluiden alueelle tai vasemman olkapään kärkeen [nämä voivat olla suurentuneen pernan (splenomegalia) tai mahdollisesti pernan repeytymän oireita]
- huomaat epätavallista verenvuotoa tai mustelmien muodostumista [nämä voivat olla verihiutaleiden määrän vähenemisestä (trombosytopenia) johtuvia oireita, jolloin veren hyytymiskyky heikkenee]
- saat yllättäviä allergisia oireita, kuten ihottumaa tai kutinaa, kasvot, huulet, kieli tai muut kehon osat turpoavat, saat hengenahdistusta, hengityksesi vinkuu tai sinulla on hengitysvaikeuksia. Ne voivat olla vakavan allergisen reaktion oireita (yliherkkyys)
- sinulla esiintyy kasvojen tai nilkkojen turvotusta, verivirtsaisuutta tai virtsan värjäytymistä ruskeaksi, tai jos huomaat, että virtsaat tavallista vähemmän (munuaiskerästulehdus)
- sinulla on aortan (päävaltimo, joka kuljettaa verta sydäimestä elimistöön) tulehduksen oireita; näitä on raportoitu joissakin harvinaisissa tapauksissa syöpäpotilailla ja terveillä lahjoittajilla. Oireita voivat olla kuume, vatsakipu, huonovointisuus, selkäkipu ja tulehdusmarkkereiden kohoaminen. Kerro lääkärille, jos sinulla ilmenee tällaisia oireita.

Filgrastiimivasteen häviäminen

Jos koet, että filgrastiimihoidon vaikutus heikkenee tai vaikutus ei pysy, lääkäri voi tutkia ongelman syyn. Saattaa olla, että elimistösi on luonut vasta-aineita, jotka neutraloivat filgrastiimin vaikutuksen.

Lääkäri haluaa ehkä seurata tilaasi tarkasti, ks. pakkausselosteen kohta 4.

Jos sinulla on vaikea krooninen neutropenia, sinulle voi kehittyä verisyöpä (leukemia, myelodysplastinen oireyhtymä [MDS]). Keskustele lääkärin kanssa verisyövän riskistä ja siitä, millaisia tutkimuksia pitäisi tehdä. Jos sinulle kehittyy verisyöpä tai verisyövän kehittyminen on todennäköistä, sinun ei pidä käyttää Filgrastim HEXALIA, paitsi jos lääkäri kehottaa tekemään niin.

Jos olet kantasolujen luovuttaja, sinun on oltava 16–60-vuotias.

Ole erityisen varovainen valkosolujen tuotantoa lisäävien muiden valmisteiden suhteen

Filgrastim HEXAL kuuluu valkosolujen tuotantoa lisäävien aineiden ryhmään. Sinua hoitavan terveydenhuollon ammattilaisen on aina merkittävä käyttämäsi valmiste tarkasti potilastietoihisi.

Muut lääkevalmisteet ja Filgrastim HEXAL

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

Raskaus ja imetys

Filgrastim HEXALIN käyttöä ei ole tutkittu raskauden tai imetyksen aikana.

Filgrastim HEXALIN käyttöä ei suositella raskauden aikana.

On tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos:

- olet raskaana tai imetät
- epäilet olevasi raskaana tai
- jos suunnittelet raskautta.

Kerro lääkärille, jos tulet raskaaksi Filgrastim HEXAL -hoidon aikana.

Jos käytät Filgrastim HEXALIA, imetys täytyy lopettaa, ellei lääkäri toisin kerro.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Filgrastim HEXALILLA voi olla vähäinen vaikutus ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn. Lääke saattaa aiheuttaa huimausta. Sinun kannattaa odottaa, millaisia tuntemuksia Filgrastim HEXAL aiheuttaa, ennen kuin ajat tai käytät koneita Filgrastim HEXALIN ottamisen jälkeen.

Filgrastim HEXAL sisältää sorbitolia ja natriumia

Filgrastim HEXAL sisältää sorbitolia (E420).

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 tuntemuksia kuten vatsan turpoamista, vatsan kouristuksia tai ripulia.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Filgrastim HEXALIA käytetään

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

Miten Filgrastim HEXAL annetaan ja kuinka suurta annosta minun pitäisi käyttää?

Filgrastim HEXAL annetaan yleensä kerran vuorokaudessa ruiskeena aivan ihon alla olevaan kudokseen (tätä kutsutaan ihonalaiseksi eli subkutaaniseksi injeksioksi). Se voidaan antaa myös kerran vuorokaudessa hitaana infuusiona (tiputuksena) laskimoon. Tavanomainen annos riippuu sairaudestasi ja painostasi. Lääkäri kertoo, kuinka paljon Filgrastim HEXALIA sinun pitäisi ottaa.

Potilaat, joille tehdään luuytimensiirto kemoterapian jälkeen:

Normaalisti saat ensimmäisen Filgrastim HEXAL -annoksesi vähintään 24 tuntia kemoterapian jälkeen ja vähintään 24 tuntia sen jälkeen, kun luuytimensiirto on tehty.

Sinulle tai jollekulle läheisellesi voidaan opettaa, miten ihonalaisia pistoksia annetaan, joten voit jatkaa hoitoa kotona. Tätä ei saa yrittää, jos lääkärisi ei ole ensin opastanut sinua.

Kuinka pitkään Filgrastim HEXALIN käyttöä on jatkettava?

Filgrastim HEXALIN käyttöä on jatkettava, kunnes veren valkosolumäärä on normaali. Valkosolujen määrää seurataan säännöllisesti verikokeiden avulla. Lääkäri kertoo, kuinka pitkään sinun on käytettävä Filgrastim HEXALIA.

Käyttö lapsille

Filgrastim HEXALIA voidaan antaa lapsille, jotka saavat solunsalpaajahoitoa tai joilla on vaikea valkosolujen puutos (neutropenia). Solunsalpaajahoitoa saavien lasten annostus on sama kuin aikuistenkin.

Jos käytät enemmän Filgrastim HEXALIA kuin sinun pitäisi

Älä suurennaa lääkärin määräämää annosta. Jos arvelet, että olet pistänyt itseesi valmistetta enemmän kuin sinun pitäisi, ota yhteyttä lääkäriin mahdollisimman pian.

Jos unohdat käyttää Filgrastim HEXALIA

Jos olet unohtanut pistää yhden ruiskeen tai olet pistänyt itseesi liian vähän valmistetta, ota yhteyttä lääkäriin mahdollisimman pian. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen. Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Kerro heti lääkärillesi hoidon aikana:

- jos sinulla on allerginen reaktio, jonka oireita voivat olla heikkouden tunne, verenpaineen lasku, hengitysvaikeudet, kasvojen turpoaminen (anafylaksia), ihottuma, kutiseva ihottuma (nokkosihottuma), kasvojen, huulien, suun, kielen tai kurkun turpoaminen (angioedeema) ja hengenahdistus (dyspnea).
- jos sinulla on yskää, kuumetta tai hengitysvaikeuksia (hengenahdistusta), sillä kyseessä voi olla akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS).
- jos sinulla on kipua vasemmalla ylävatsassa, vasemmalla kylkiluiden alapuolella tai olkapään kärjessä, sillä syynä voi olla pernan sairaus [pernan suurentuminen (splenomegalia) tai pernan repeytymä]
- jos saat hoitoa vaikeaan krooniseen neutropeniaan ja virtsassasi on verta (verivirtsaisuus eli hematuria). Jos sinulla ilmaantuu tämä haittavaikutus tai jos sinulla on todettu valkuaista virtsassa (proteinuriaa), lääkäri saattaa määrätä säännöllisiä virtsakokeita.
- jos sinulle ilmaantuu jokin tai useampia seuraavista haittavaikutuksista:
 - 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 kapillaari- eli hiussuonivuoto-oireyhtymään, joka aiheuttaa veren tiiksumista pienistä verisuonista (hiussuonista) kudoksiin. Tila vaatii kiireellistä hoitoa.
- jos sinulle ilmaantuu useampia seuraavista haittavaikutuksista:
 - kuumetta tai vilunväristyksiä, palelemista, nopea sydämen syke, sekavuutta tai ajan tai paikan tajun hämärtymistä, hengenahdistusta, voimakasta kipua tai epämiellyttäviä tuntemuksia ja nihkeä tai hikinen iho.Nämä oireet voivat johtua vaikeasta yleisinfektiosta, josta käytetään nimeä sepsis ("verenmyrkytys"). Tämä koko elimistöön levinnyt tulehdusreaktio voi olla hengenvaarallinen, ja se vaatii kiireellistä hoitoa.
- jos sinulla ilmenee munuaisvaurioita (munuaiskerästulehdus). Munuaisvaurioita on havaittu filgrastiimia saaneilla potilailla. Jos sinulla esiintyy kasvojen tai nilkkojen turvotusta, verivirtsaisuutta tai virtsan värjäytymistä ruskeaksi, tai jos huomaat, että virtsaat tavallista vähemmän, ota heti yhteys lääkäriin.

Filgrastiimin käytön yleinen haittavaikutus on lihas- tai luustokipu, jota voidaan lievittää tavallisilla kipulääkkeillä (särkylääkkeillä). Potilaille, joille tehdään kantasolujen tai luuytimensiirto, voi kehittyä käänteishyljintäreaktio (GvHD). Tämä tarkoittaa sitä, että siirretyt solut reagoivat siirteen saaneen potilaan soluja vastaan. Käänteishyljintäreaktion oireita ovat ihottuma kämmenissä tai jalkapohjissa sekä vauriot suussa, suolistossa, maksassa, ihossa tai silmissä, keuhkoissa, emättimessä ja nivelissä. Terveillä kantasolujen luovuttajilla esiintyy hyvin yleisesti veren valkosolujen lisääntymistä (leukosytoosia) ja verihiutaleiden vähenemistä (trombosytopeniaa), joka vaikeuttaa veren hyytymistä. Lääkäri seuraa näitä veriarvoja.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (esiintyy useammalla kuin 1 käyttäjällä 10:stä)

- verihiutaleiden väheneminen (trombosytopenia), joka vaikeuttaa veren hyytymistä
- veren punasolujen väheneminen (anemia)
- päänsärky
- ripuli
- oksentelu
- pahoinvointi
- epätavallinen hiustenlähtö tai hiusten oheneminen (alopecia)
- väsymys (uupumus)
- aristus ja turvotus ruoansulatuskanavan limakalvossa, joka ulottuu suusta peräaukkoon (limakalvotulehdus)
- kuume (pyreksia)

Yleiset haittavaikutukset (esiintyy alle 1 käyttäjällä 10:stä)

- keuhkoputkitulehdus (bronkiitti)
- ylähengitystieinfektio
- virtsatieinfektio
- heikentynyt ruokahalu
- univaikeudet (unettomuus)
- huimaus
- tuntoaistin heikkeneminen erityisesti iholla (hypestesia)
- käsien tai jalkojen kihelmöinti tai puutuminen (parestesia)
- alhainen verenpaine (hypotensio)
- korkea verenpaine (hypertensio)
- yskä
- verta ysköksissä (veriyskä)
- suu- ja kurkkukipu (suun ja nielun kipu)
- nenäverenvuoto (epistaksis)
- ummetus
- suukipu
- maksan suurentuminen (hepatomegalia)
- ihottuma
- ihon punoitus (eryteema)
- lihaskouristus
- kipu virtsatessa (dysuria)
- rintakipu
- kipu
- yleinen heikkous (voimattomuus)
- yleinen huonovointisuus
- käsien ja jalkojen turvotus (perifeerinen turvotus)
- tiettyjen entsyymien lisääntyminen veressä
- veriarvojen muutokset
- verensiirtoreaktio

Melko harvinaiset haittavaikutukset (esiintyy alle 1 käyttäjällä 100:sta)

- veren valkosolujen lisääntyminen (leukosytoosi)
- allerginen reaktio (yliherkkyys)
- siirretyn luuytimen hylkiminen (käänteishyljintäreaktio eli GvHD)
- veren virtsahappoarvon kohoaminen (hyperurikemia), mikä voi aiheuttaa kihtiä
- maksavaurio, joka johtuu maksan pienten laskimoiden tukoksista (veno-okklusiivinen sairaus)
- heikentynyt keuhkojen toiminta, joka aiheuttaa hengästyneisyyttä (hengityksenvajaus)
- keuhkojen turvotusta ja/tai nesteen kertyminen keuhkoihin (keuhkoedeema)
- keuhkotulehdus (interstitiaalinen keuhkosairaus)

- röntgenkuvinäkyvät muutokset keuhkoissa (keuhkoinfiltraatio)
- verenvuoto keuhkoista (keuhkoverenvuoto)
- heikentynyt veren hapettuminen keuhkoissa (hypoksia)
- näppyläinen ihottuma (makulopapulaarinen ihottuma)
- luusairaus, joka pienentää luuntiheyttä, heikentää ja haurastuttaa luita ja altistaa luunmurtumille (osteoporoosi)
- pistoskohdan reaktio

Harvinaiset haittavaikutukset (esiintyy alle 1 käyttäjällä 1 000:sta):

- vaikea luu-, rinta-, suolisto- tai nivelkipu (sirppisoluanemia, johon liittyy sirppisolukriisi)
- äkillinen hengenvaarallinen allerginen reaktio (anafylaktinen reaktio)
- kihtiä muistuttava nivelten kipu ja turvotus (valekihti)
- muutos elimistön nestetasapainon säätelyssä, mikä voi aiheuttaa turvotusta (nestetasapainon häiriöt)
- ihon verisuonten tulehdus (ihon vaskuliitti)
- sinipunaista, koholla olevaa, kivuliaa haavaumaa raajoissa ja toisinaan kasvojen ja kaulan alueella ja kuume (Sweetin oireyhtymä)
- nivelreuman paheneminen
- epätavalliset muutokset virtsassa
- luuntiheyden pieneneminen
- aortan (päävaltimo, joka kuljettaa verta sydäimestä elimistöön) tulehdus, ks. kohta 2
- verisolujen muodostuminen luuytimen ulkopuolella (ekstramedullaarinen hematopoiesi).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle 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. Filgrastim HEXALIN säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (pahvipakkauksessa ja ruiskun etiketissä ”EXP”) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Pidä esitätetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Ei haittaa, vaikka Filgrastim HEXAL vahingossa jäätyisi.

Ruisku voidaan ottaa jääkaapista ja pitää huoneenlämmössä enintään yhden 8 vuorokauden pituisen jakson ajan (mutta säilytä alle 25 °C:ssa). Tämän jakson päättyessä lääkevalmistetta ei pidä enää laittaa takaisin jääkaappiin ja se tulee hävittää.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat näkyviä muutoksia lääkevalmisteen ulkonäössä, värimuutoksia, sameutta tai hiukkasia. Liuoksen on oltava kirkasta ja väritöntä tai hieman kellertävää.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Filgrastim HEXAL sisältää

- Vaikuttava aine on filgrastiimi.
Filgrastim HEXAL 30 MU/0,5 ml injektio-/infuusioneste, liuos, esitäytetty ruisku: Yksi esitäytetty ruisku sisältää 30 MU filgrastiimia 0,5 ml:ssa, mikä vastaa 60 MU/ml.
Filgrastim HEXAL 48 MU/0,5 ml injektio-/infuusioneste, liuos, esitäytetty ruisku: Yksi esitäytetty ruisku sisältää 48 MU filgrastiimia 0,5 ml:ssa, mikä vastaa 96 MU/ml.
- Muut aineet ovat glutamiinihappo, sorbitoli (E420), polysorbaatti 80, natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi. Ks. kohta 2, ”Filgrastim Hexal sisältää sorbitolia ja natriumia”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Filgrastim HEXAL on kirkas ja väritön tai hieman kellertävä injektio- tai infuusioneste, liuos, esitäytetty ruisku.

Filgrastim HEXAL on saatavana pakkauksissa, jotka sisältävät 1, 3, 5 tai 10 esitäytettyä injektioneulalla varustettua ruiskua, joissa on neulansuojus.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Hexal AG
Industriestr. 25
83607 Holzkirchen
Saksa

Valmistaja

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Itävalta

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Itävalta

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Nederland

Hexal AG

Tel: +49 8024 908 0

Eesti

Hexal AG

Tel: +49 8024 908 0

Österreich

Sandoz GmbH

Tel: +43 5338 2000

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS MONOΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.

Τηλ: +30 216 600 5000

Polska

Hexal AG

Tel.: +49 8024 908 0

España

Hexal AG

Tel: +49 8024 908 0

Portugal

Hexal AG

Tel: +49 8024 908 0

France

Hexal AG

Tél: +49 8024 908 0

România

Hexal AG

Tel: +49 8024 908 0

Hrvatska

Hexal AG

Tel: +49 8024 908 0

Slovenija

Hexal AG

Tel: +49 8024 908 0

Ireland

Hexal AG

Tel: +49 8024 908 0

Slovenská republika

Hexal AG

Tel: +49 8024 908 0

Italia

Hexal AG

Tel: +49 8024 908 0

Suomi/Finland

Hexal AG

Puh/Tel: +49 8024 908 0

Κύπρος

SANDOZ HELLAS MONOΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.

Τηλ: +30 216 600 5000

United Kingdom (Northern Ireland)

Hexal AG

Tel: +49 8024 908 0

Latvija

Sandoz d.d. Latvia filiāle

Tel: +371 67 892 006

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

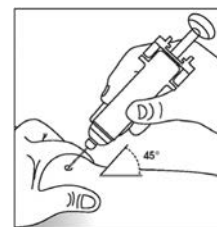
Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Ohjeet itsesi pistämiseen

Tässä osassa neuvotaan, kuinka voit itse pistää Filgrastim HEXAL -annoksesi. **On tärkeää, ettet yritä pistää ruisketta itse, ellet ole saanut siihen opetusta lääkäriltä tai sairaanhoitajalta.** Filgrastim HEXAL toimitetaan neulansuojuksella, ja lääkäri tai hoitaja näyttää sinulle oikean käyttötavan. Jos olet epävarma siitä, kuinka lääke pitäisi pistää tai sinulla on muita kysymyksiä, käänny lääkärisi tai sairaanhoitajasi puoleen.

Huomio: Älä käytä ruiskua, jos se on tippunut kovalle pinnalle tai tippunut neulansuojuksen poistamisen jälkeen.

1. Pese kädet.
2. Ota yksi ruisku pakkauksesta ja irrota injektioneulan suojakorkki. Ruiskuissa on kohomerkityt asteikkorenkaat, jotta osittainen käyttö on tarvittaessa mahdollista. Yksi asteikkorengas vastaa 0,1 ml:n tilavuutta. Jos ruiskun sisältö halutaan käyttää osittain, poista ylimääräinen neste ruiskusta ennen pistämistä.
3. Puhdista injektiokohdan iho desinfiointipyyhkeellä.
4. Ota ihopoimu peukalon ja etusormen väliin.
5. Työnnä neula ihopoimuun nopealla, varmalla liikkeellä. Pistä Filgrastim HEXAL -liuos ihon alle lääkärin neuvomalla tavalla. Kysy aina neuvoa lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.
6. Pidä koko ajan ihopoimua sormien välissä, paina mäntää hitaasti ja tasaisesti, kunnes koko annos on annettu eikä mäntää voi enää painaa edemmäs. Älä päästä irti männästä!
7. Kun olet injektoinut lääkkeen, vedä neula ulos painamalla samalla mäntää ja irrota otteesi ihopoimusta.
8. Päästä mäntä irti. Neulansuojus sulkee neulan pian.
9. Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä. Käytä kutakin ruiskua vain yhteen pistokseen.



Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Liuos on tarkistettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Vain kirkasta liuosta, jossa ei ole hiukkasia, tulee käyttää. Tilapäinen jäätyminen ei vaikuta haitallisesti Filgrastim HEXALIN säilyvyyteen.

Filgrastim HEXAL ei sisällä säilytysainetta: Mahdollisen mikrobikontaminaation estämiseksi Filgrastim HEXAL -ruiskut ovat vain kertakäyttöön.

Laimennus ennen antamista (valinnainen)

Filgrastim HEXAL voidaan tarvittaessa laimentaa glukoosi-infuusioliuoksella 50 mg/ml (5 %). Filgrastim HEXALIA ei tule laimentaa natriumkloridiliuokseen.

Lopullisen laimennoksen pitoisuus tulee aina olla vähintään 0,2 MU/ml (2 mikrogrammaa/ml).

Mikäli filgrastiimia halutaan antaa laimeampina liuoksina kuin 1,5 MU/ml (15 mikrogrammaa/ml), on liuokseen lisättävä ihmisen seerumialbumiinia siten, että lopulliseksi pitoisuudeksi tulee 2 mg/ml.

Esimerkki: Jos lopullinen injisoitava tilavuus on 20 ml ja filgrastiimin kokonaisannos alle 30 MU (300 mikrogrammaa), tulee ihmisen albumiiniliuosta (Ph.Eur.) 200 mg/ml (20 %) lisätä 0,2 ml.

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

Laimentamisen jälkeen: Käyttövalmiin laimennetun infuusioliuoksen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys 24 tunnin ajan 2 °C – 8 °C:ssa on osoitettu. Mikrobiologiselta kannalta valmiste pitää

käyttää heti. Ellei valmistetta käytetä heti, säilytysaika ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä yleensä saisi ylittää 24 tuntia 2 °C – 8 °C:ssa, ellei laimentamista ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Neulansuojuksella varustetun esitäytetyn ruiskun käyttäminen

Neulansuojus suojaa neulan injektion jälkeen neulanpistojen välttämiseksi. Tämä ei vaikuta ruiskun normaaliin toimintaan. Paina mäntää hitaasti ja tasaisesti, kunnes koko annos on annettu eikä mäntä enää painu edemmäs. Pidä mäntää painettuna ja poista ruisku potilaasta. Neulansuojus suojaa neulan, kun mäntä päästetään irti.

Hävittäminen

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.