LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi esitäytetty ruiskusisältää 30 miljoonaa yksikköä (MU) / 300 mikrogrammaa filgrastiimia 0,5 ml:ssa (0,6 mg/ml) injektio/infuusionestettä.

Filgrastiimi on yhdistelmä-DNA-tekniikalla *Escherichia coli* –bakteereissa (BL21) tuotettu rekombinantti metionyloitu ihmisen granulosyyttikasvutekijä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi ml liuosta sisältää 50 mg sorbitolia (E420).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos

Kirkas, väritön liuos

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Grastofil-valmisteen teho ja turvallisuus ovat solunsalpaajahoitoa saavilla aikuisilla ja lapsilla samankaltaiset.

Grastofil on tarkoitettu perifeerisen veren kantasolujen (PBPC) mobilisoimiseen.

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

Grastofil-hoitoa saa antaa ainoastaan yhteistyössä sellaisten onkologiaan perehtyneiden yksiköiden kanssa, joilla on kokemusta granulosyyttikasvutekijöillä (G-CSF) toteutetusta hoidosta ja

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

Vakiintunut solunsalpaajahoito

Annostus

Grastofilin suositusannos on 0,5 MU/kg/vrk (5 mikrogrammaa/kg/vrk). Ensimmäinen Grastofil-annos annetaan, kun vähintään 24 tuntia on kulunut solunsalpaajahoidon antamisesta. Satunnaistetuissa kliinisissä tutkimuksissa on käytetty ihon alle annettavaa annosta 230 mikrogrammaa/m^2/vrk (4-8,4 mikrogrammaa/kg/vrk).

Päivittäistä Grastofilin annostelua on jatkettava, kunnes odotettu neutrofiilien alin arvo on ohitettu ja neutrofiilien määrä on palautunut normaalille tasolle. Pahanlaatuisten kiinteiden kasvainten, lymfoomien ja lymfaattisen leukemian hoitoon annetun vakiintuneen solunsalpaajahoidon jälkeen voi neutrofiilimäärän normalisoimiseksi tarvittava filgrastiimihoito kestää jopa 14 vuorokautta. Akuutin myelooisen leukemian induktio- ja jatkohoidon (konsolidaatio) jälkeen Grastofil-hoito saattaa kestää huomattavasti pidempään (jopa 38 vuorokautta) riippuen käytetystä solunsalpaajahoidosta, sen annoksesta ja annosaikataulusta.

Solunsalpaajahoitoa saavilla potilailla on tyypillisesti havaittavissa ohimenevää neutrofiilimäärän nousua 1–2 vuorokauden kuluttua Grastofil-hoidon aloituksesta. Pitkäaikaisen terapeuttisen vasteen saavuttamiseksi Grastofil-hoitoa ei kuitenkaan pidä keskeyttää, ennen kuin odotettu alin arvo on ohitettu ja neutrofiilien määrä on palautunut normaalille tasolle. Grastofil-hoidon keskeyttämistä ennenaikaisesti eli ennen odotettua neutrofiilien alimman arvon saavuttamista ei suositella.

Antotapa

Grastofil voidaan antaa päivittäin pistoksena ihon alle tai päivittäin 30 minuutin pituisena infuusiona laskimoon laimennettuna 5 % glukoosi-infuusioliuoksella (ks. kohta 6.6). Useimmissa tapauksissa subkutaaninen anto on suositeltavinta. Eräässä kerta-annoksilla tehdyssä tutkimuksessa on saatu näyttöä siitä, että lääkkeen antaminen laskimoon saattaa lyhentää vaikutuksen kestoa. Tämän löydöksen kliininen merkitys toistuvien annosten yhteydessä on epäselvä. Antoreitti on valittava yksilöllisesti kliinisen tilanteen perusteella.

Myeloablatiivisen hoidon jälkeen luuytimensiirron saaneet potilaat

Annostus

Grastofilin suositeltu aloitusannos on 1,0 MU/kg/vrk (10 mikrogrammaa/kg/vrk). Ensimmäinen Grastofil-annos on annettava aikaisintaan 24 tuntia sytotoksisen kemoterapian jälkeen ja vähintään 24 tunnin kuluttua luuytimensiirrosta.

Kun neutrofiilien alin arvo on ohitettu, Grastofilin vuorokausiannosta on muutettava neutrofiilivasteen mukaan seuraavasti:

Absoluuttinen neutrofiilien määrä (ANC)	**Grastofil-annoksen muutos**
ANC > 1,0 x 10^9/l kolmena peräkkäisenä päivänä	Pienennä annokseen 0,5 MU/kg/vrk (5 mikrogrammaa/kg/vrk)
Jos ANC pysyy > 1,0 x 10^9/l kolmena seuraavana päivänä	Keskeytä Grastofil-hoito
Jos ANC laskee arvoon < 1,0 x 10^9/l hoitojakson aikana, Grastofil-annosta pitää jälleen asteittain suurentaa edellä mainittujen ohjeiden mukaan	
ANC = absoluuttinen neutrofiilien määrä	

Antotapa

Grastofil voidaan antaa 30 minuutin tai 24 tunnin pituisena injektiona/infuusiona laskimoon tai jatkuvana 24 tunnin pituisena injektiona/infuusiona ihon alle. Grastofil on laimennettava 20 ml:lla 5 % glukoosi-infuusioliuosta (ks. kohta 6.6).

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

Annostus

Grastofilin suositusannos PBPC-mobilisaatioon yksin käytettynä on 1,0 MU/kg/vrk (10 mikrogrammaa/kg/vrk) 5–7 peräkkäisenä päivänä. Leukafereesin ajankohta: yksi tai kaksi leukafereesiä päivinä 5 ja 6, mikä yleensä riittää. Muissa tapauksissa saatetaan tarvita useampia leukafereeseja. Grastofilin antoa jatketaan viimeiseen leukafereesiin asti.

Grastofilin suositusannos PBPC-mobilisaatioon myelosuppressiivisen solunsalpaajahoidon jälkeen on 0,5 MU/kg/vrk (5 mikrogrammaa/kg/vrk) heti ensimmäisestä päivästä alkaen solunsalpaajahoidon päättymisen jälkeen, kunnes odotettu neutrofiilien alin arvo on ohitettu ja neutrofiilien määrä on palautunut normaalille tasolle. Leukafereesi pitää suorittaa ajankohtana, jolloin ANC nousee arvosta $< 0,5 \times 10^9$/l arvoon $> 5,0 \times 10^9$/l. Potilaille, joille ei ole aiemmin annettu mittavaa solunsalpaajahoitoa, riittää yleensä yksi leukafereesi. Muissa tilanteissa suositellaan useampia leukafereeseja.

Antotapa

Grastofil PBPC-mobilisaatioon yksin käytettynä
Grastofil voidaan antaa 24 tunnin jatkuvana infuusiona ihon alle tai injektiona ihon alle. Injektioita/infuusioita varten Grastofil on laimennettava 20 ml:lla 5 % glukoosi-infuusioliuosta (ks. kohta 6.6).

Grastofil PBPC-mobilisaatioon myelosuppressiivisen kemoterapian jälkeen
Grastofil annetaan injektiona ihon alle.

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

Annostus

Terveiden luovuttajien PBPC-mobilisaatiossa Grastofil annetaan 1,0 MU/kg/vrk (10 mikrogrammaa/kg/vrk) 4–5 peräkkäisenä päivänä. Leukafereesi aloitetaan 5. päivänä ja sitä jatketaan tarvittaessa 6. päivänä, jotta saadaan kerättyä 4×10^6 $CD34^+$-solua vastaanottajan painokiloa kohti.

Antotapa

Grastofil annetaan injektiona ihon alle.

Potilailla, joilla on vaikea krooninen neutropenia (SCN)

Annostus

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

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

Annoksen sovittaminen: Grastofil annetaan päivittäin injektiona ihon alle, kunnes neutrofiilien määrä saadaan suurentumaan ja pysymään arvossa > 1,5 x 10^9/l. Kun vaste on saavutettu, pienin tehokas annos tämän vasteen ylläpitämiseksi on selvitettävä. Riittävän suuren neutrofiilimäärän ylläpitäminen vaatii pitkäaikaista päivittäistä annosta. Aloitusannos voidaan joko kaksinkertaistaa tai puolittaa 1–2 viikon hoidon jälkeen potilaan vasteen mukaan. Myöhemmin annosta voidaan sovittaa yksilöllisen vasteen mukaan 1–2 viikon välein niin, että neutrofiilien keskimääräinen määrä saadaan pysymään välillä 1,5 x 10^9/l ja 10 x 10^9/l. Annoksen suurentaminen nopeammassa tahdissa saattaa tulla kysymykseen vakavia infektioita sairastavilla potilailla. Kliinisissä tutkimuksissa 97 %:lla hoitoon reagoineista potilaista täydellinen vaste saavutettiin annoksella ≤ 2,4 MU/kg/vrk (24 mikrogrammaa/kg/vrk). Grastofilin turvallisuutta pitkäaikaisessa käytössä vaikeaa kroonista neutropeniaa sairastavilla potilailla ei ole osoitettu 2,4 MU/kg/vrk (24 mikrogrammaa/kg/vrk) ylittävillä annoksilla.

Antotapa

Synnynnäinen, syklinen tai idiopaattinen neutropenia: Grastofil annetaan injektiona ihon alle.

HIV-infektiopotilailla

Annostus

Neutropenian korjaaminen
Grastofilin suositeltu aloitusannos on 0,1 MU/kg/vrk (1 mikrogrammaa/kg/vrk) ja annos voidaan titrata enintään annokseen 0,4 MU/kg/vrk (4 mikrogrammaa/kg/vrk), kunnes normaali neutrofiilien määrä on saavutettu ja sitä voidaan ylläpitää (ANC > 2,0 x 10^9/l). Kliinisissä tutkimuksissa > 90 % potilaista reagoi hoitoon näillä annoksilla ja neutropenian korjautumiseen kulunut mediaaniaika oli 2 vuorokautta.

Pienellä osalla potilaita (< 10 %) neutropenian korjaamiseksi tarvittiin suurempia annoksia, jopa 10 MU/kg/vrk (10 mikrogrammaa/kg/vrk).

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

Antotapa

Neutropenian korjaaminen tai normaalien neutrofiilimäärien ylläpito: Grastofil annetaan injektiona ihon alle.
Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat
Filgrastiimilla tehtyihin kliinisiin tutkimuksiin on osallistunut pieni määrä iäkkäitä potilaita, mutta tässä potilasryhmässä ei ole toteutettu varsinaisia tutkimuksia, joten erityisiä annossuosituksia ei voida antaa.

Heikentynyt munuaisten/maksan toiminta
Filgrastiimilla toteutetut tutkimukset potilailla, joiden munuaisten tai maksan toiminta oli vaikeasti heikentynyt, osoittivat, että filgrastiimin farmakokineettinen ja farmakodynaaminen profiili on näillä potilailla samankaltainen kuin terveillä henkilöillä. Annosta ei tarvitse muuttaa näissä tapauksissa.

Vaikean kroonisen neutropenian ja syövän hoito lapsilla

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

Pediatrisilla potilailla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen perusteella filgrastiimin turvallisuus ja teho ovat samankaltaiset solunsalpaajahoitoa saavilla aikuisilla, lapsilla ja nuorilla.

Pediatristen potilaiden annossuositukset ovat samat kuin myelosuppressiivista solunsalpaajahoitoa saavien aikuisten.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi potilaalle annetun valmisteen nimi ja eränumero on kirjattava selkeästi.

Varoitukset ja varoitoimet kaikissa käyttöaiheissa

Yliherkkyys
Yliherkkyyttä, mukaan lukien anafylaktisia reaktioita, on ilmoitettu esiintyneen filgrastiimia saaneilla potilailla ensimmäisen hoitokerran tai myöhempien hoitokertojen yhteydessä. Lopeta filgrastiimihoito pysyvästi, jos potilaalla esiintyy kliinisesti merkittävää yliherkkyyttä. Filgrastiimia ei saa antaa potilaille, joilla on aikaisemmin esiintynyt yliherkkyyttä filgrastiimille tai pegfilgrastiimille.

Keuhkoihin kohdistuneet haittavaikutukset
Granulosyytti-kasvutekijän (G-CSF) antamisen jälkeen on ilmoitettu keuhkoihin kohdistuneita haittavaikutuksia, erityisesti interstitiaalista keuhkosairautta. Näiden vaikutusten vaara saattaa olla suurempi potilailla, joilla on esiintynyt hiljattain keuhkoinfiltraatteja tai keuhkokuumetta. Keuhko-oireiden, kuten yskän, kuumeen ja hengenahdistuksen, ilmaantuminen yhdessä radiologisten keuhkoinfiltraattilöydösten ja heikentyneen keuhkojen toiminnan kanssa saattaa olla akuutin hengitysvaikeusoireyhtymän (ARDS) ensi merkki. Filgrastiimin käyttö on lopetettava ja potilasta on hoidettava asianmukaisesti.

Glomerulonefriitti
Filgrastiimia ja pegfilgrastiimia saaneilla potilailla on raportoitu glomerulonefriittiä. Yleensä glomerulonefriittitapahtumat ovat korjautuneet annoksen pienentämisen tai filgrastiimi- ja pegfilgrastiimihoidon lopettamisen jälkeen. Seuranta virtsakokeiden avulla on suositeltavaa

Kapillaarivuoto-oireyhtymä
Kapillaarivuoto-oireyhtymää, joka voi olla hengenvaarallinen, jos sen hoito viivästyy, on havaittu granulosyyttikasvutekijöiden antamisen jälkeen. Sen tyypillisiä oireita ovat hypotensio, hypoalbuminemia, turvotus ja hemokonsentraatio. Jos potilaalle kehittyy kapillaarivuoto-oireyhtymän oireita, on hänen tilaansa seurattava tarkoin ja annettava oireenmukaista hoitoa, tarvittaessa myös tehohoitoa (ks. kohta 4.8).

Splenomegalia ja pernan repeämä
Tavallisesti oireetonta splenomegaliaa ja pernan repeämiä on raportoitu potilailla ja terveillä luovuttajilla filigrastiimin antamisen jälkeen. Pernan repeämä on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan. Pernan kokoa on siksi seurattava tarkoin (esim. kliinisellä tutkimuksella tai ultraäänitutkimuksella). Pernan repeämisen mahdollisuus on otettava huomioon, jos luovuttaja ja/tai potilas valittaa kipua vasemmalla ylävatsassa tai olkapään kärjessä. Annoksen pienentämisen

havaittiin hidastavan pernan suurenemista tai pysäyttävän sen kokonaan potilailla, joilla on vaikea krooninen neutropenia 3 %:lla potilaista perna jouduttiin poistamaan.

Pahanlaatuinen solukasvu
Granulosyyttikasvutekijä (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 turvallisuutta ja tehoa ei ole vahvistettu myelodysplastista oireyhtymää tai kroonista myelogeenista leukemiaa sairastavilla potilailla. Nämä sairaudet eivät ole filgrastiimin käyttöaiheita. Erityisen tärkeää on erottaa kroonisen myelooisen leukemian blastitransformaatio akuutista myelooisesta leukemiasta.

Akuutti myelooinen leukemia
Koska filgrastiimin turvallisuudesta ja tehosta sekundaarista akuuttia myelooista leukemiaa (AML) sairastavien potilaiden hoidossa on vain vähän tietoa, näissä tapauksissa filgrastiimin käytössä on syytä noudattaa varovaisuutta. Filgrastiimin turvallisuutta ja tehoa ei ole vahvistettu *de novo* akuutin myelooisen leukemian (AML) hoidossa alle 55-vuotiailla potilailla, joilla sytogenetiikka on hyvä [t (8; 21), t (15; 17) ja inv (16)].

Trombosytopenia
Trombosytopeniaa on raportoitu filgrastiimia saavilla potilailla. Trombosyyttien määrää on seurattava huolellisesti varsinkin filgrastiimihoidon ensimmäisten viikkojen aikana. Filgrastiimihoidon väliaikaista keskeyttämistä tai annoksen pienentämistä on syytä harkita vaikeaa kroonista neutropeniaa sairastavilla potilailla, joille kehittyy trombosytopenia (trombosyyttien määrä < 100 x /l).

Leukosytoosi
Yli 0,3 MU/kg/vrk (3 mikrogrammaa/kg/vrk) filgrastiimia saaneista syöpäpotilaista alle 5 %:lla on havaittu veren valkosolujen määrän nousua ≥ 100 x 10^9/l. Tämänasteisesta leukosytoosista suoranaisesti johtuvia haittavaikutuksia ei ole ilmoitettu. Vaikeaan leukosytoosiin liittyvien mahdollisten riskien vuoksi veren valkosolujen määrä on kuitenkin mitattava säännöllisin väliajoin filgrastiimihoidon aikana. Jos valkosolujen määrä odotetun alimman arvon jälkeen ylittää 50 x 10^9/l, filgrastiimin käyttö pitää lopettaa välittömästi. PBPC-mobilisaatiossa käyttö pitää lopettaa tai annostusta pienentää vasta, jos valkosolujen määrä nousee > 70 x 10^9/l.

Immunogeenisuus
Kuten kaikki terapeuttiset proteiinit, myös tämä lääkeaine voi aiheuttaa immunogeenisuutta. Vasta-aineiden muodostuminen filgrastiimille on yleensä määrältään vähäistä. Sitoutuvia vasta-aineita esiintyy odotetusti kuten kaikilla biologisilla lääkkeillä, mutta toistaiseksi niillä ei ole havaittu olevan neutraloivaa vaikutusta.

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

<u>Erityisvaroitus ja varotoimet muiden samanaikaisten sairauksien yhteydessä</u>

Sirppisolu poikkeavuutta 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 pidä käyttää solunsalpaajahoidon annostuksen suurentamiseen yli vakiintuneiden annostussuositusten.

Suurennettuihin solunsalpaaja-annoksiin liittyvät riskit
Erityistä varovaisuutta on syytä noudattaa hoidettaessa potilaita suurilla solunsalpaaja-annoksilla, sillä näyttöä parantuneesta tuumorivasteesta ei ole ja lisäksi suuremmat solunsalpaajavalmisteiden annokset saattavat johtaa lisääntyneeseen toksisuuteen, mukaan lukien sydämeen, keuhkoihin, hermostoon ja ihoon kohdistuvat vaikutukset (ks. kyseisten solunsalpaajavalmisteiden lääkemääräystiedot).

Solunsalpaajahoidon vaikutus erytrosyytteihin ja trombosyytteihin
Filgrastiimihoito ei yksinään estä myelosuppressiivisen solunsalpaajahoidon aiheuttamaa trombosytopeniaa eikä anemiaa. Mahdollisuus suurempiannoksisen solunsalpaajahoidon antamiseen (esim. solunsalpaajahoidon toteutuminen suurimmilla suositelluilla annoksilla) saattaa johtaa kohonneeseen trombosytopenian ja anemian riskiin. Trombosyyttien ja hematokriitin säännöllistä seurantaa suositellaan. Erityistä varovaisuutta on noudatettava niillä potilailla, jotka saavat tunnetusti vaikeaa trombosytopeniaa aiheuttavia solunsalpaajia joko yksinään tai yhdistelmähoitona.

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

Myelodysplastinen oireyhtymä ja akuutti myelooinen leukemia rinta- ja keuhkosyöpäpotilailla
Markkinoille tulon jälkeisessä havainnoivassa tutkimuksessa myelodysplastinen oireyhtymä (MDS) ja akuutti myelooinen leukemia (AML) on yhdistetty pegfilgrastiimin, vaihtoehtoisen G-CSF-lääkkeen, käyttöön yhdessä kemoterapian ja/tai sädehoidon kanssa rinta- ja keuhkosyöpäpotilailla. Samanlaista yhteyttä filgrastiimin ja MDS/AML:n välillä ei ole havaittu. Siitä huolimatta potilaita, joilla on rintasyöpä ja keuhkosyöpä, tulee seurata MDS/AML:n merkkien ja oireiden varalta.

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

Vaskulaarisia häiriöitä, kuten veno-okklusiivinen sairaus ja nestetilavuuden häiriöt, on ilmoitettu satunnaisesti potilailla, jotka ovat saaneet suuriannoksista solunsalpaajahoitoa ja sen jälkeen autologisen luuytimensiirron.

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

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

Varotoimet PBPC-mobilisaatiossa

Mobilisaatio
Kahden suositellun mobilisaatiomenetelmän välillä (filgrastiimi yksinään tai yhdessä

myelosuppressiivisen solunsalpaajahoidon kanssa) ei ole toteutettu prospektiivisia, satunnaistettuja vertailututkimuksia samalla potilaspopulaatiolla. Potilaiden välinen vaihtelu ja $CD34^+$-solujen määritysmenetelmissä havaittava vaihtelu tekevät vertailun eri tutkimusten välillä vaikeaksi. Optimaalisen menetelmän suositteleminen on siksi vaikeata. Mobilisaatiomenetelmää valittaessa on yksittäisen potilaan kohdalla otettava huomioon hoidon kokonaistavoitteet.

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

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

Progenitorisolusaannin määrän arviointi
Arvioitaessa filgrastiimilla hoidetuilta potilailta kerättyjen progenitorisolujen määrää pitää määritysmenetelmään kiinnittää erityistä huomiota. Virtaussytometriamenetelmällä mitattu $CD34^+$-solujen määrä vaihtelee käytetyn metodin mukaan, ja siksi muissa laboratorioissa suoritetuista tutkimuksista saatuja suositusarvoja on tulkittava varoen.

Tilastollisen analyysin perusteella takaisin annettujen $CD34^+$-solujen määrän ja suuriannoksisen solunsalpaajahoidon jälkeen saavutetun trombosyyttisen lisääntymisnopeuden välillä on monimutkainen mutta jatkuva riippuvuussuhde.

Suositeltu kerättyjen $CD34^+$-solujen 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 kerättyjen solujen määrän ylittäessä vähimmäismäärän ja hidastuvan, kun määrä on pienempi.

<u>Varotoimenpiteet terveiden luovuttajien perifeerisen veren kantasolujen mobilisaatiossa</u>

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

PBPC-mobilisaatiota saa harkita vain sellaisilla luovuttajilla, jotka täyttävät normaalit kantasolujen luovutuksen kliiniset ja laboratoriokriteerit, ja kiinnittäen tällöin erityistä huomiota hematologisiin arvoihin ja infektiotauteihin.

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

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

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

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

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

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

Varotoimet vaikeaa kroonista neutropeniaa sairastavilla potilailla

Filgrastiimia ei pidä antaa potilaille, joilla on vaikea synnynnäinen neutropenia ja joille kehittyy leukemia tai joilla on merkkejä leukeemisesta kehityksestä.

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

Transformaatio leukemiaksi tai myelodysplastiseksi oireyhtymäksi
Vaikea krooninen neutropenia täytyy diagnosoida huolellisesti, jotta se voidaan erottaa muista hematopoieettisista häiriöistä, kuten aplastisesta anemiasta, myelodysplasiasta ja myelooisesta leukemiasta. Ennen hoidon aloittamista potilaalta pitää tutkia täydellinen verenkuva mukaan lukien valkosolujen erittelylaskenta ja trombosyyttiarvo, ja lisäksi on tutkittava luuytimen morfologia ja karyotyyppi.

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

Muut varotoimet
Muista syistä, esim. virusinfektiosta, johtuvan ohimenevän neutropenian mahdollisuus on suljettava pois.

Hematuria oli yleistä ja proteinuriaa on esiintynyt pienellä määrällä potilaita. Virtsa-analyyseja on tehtävä säännöllisesti näiden havaitsemiseksi.

Turvallisuutta ja tehoa ei ole vahvistettu vastasyntyneillä lapsilla eikä autoimmuunineutropenia-potilailla.

Varotoimet HIV-infektiopotilailla

Veriarvot
Absoluuttista neutrofiilien määrää (ANC) on seurattava huolellisesti varsinkin filgrastiimihoidon ensimmäisten viikkojen aikana. Jotkut potilaat voivat reagoida hyvin nopeasti ja neutrofiilien määrä voi suurentua huomattavasti ensimmäisen filgrastiimiannoksen jälkeen. ANC on syytä mitata päivittäin ensimmäisten 2–3 päivän aikana filgrastiimihoidon aloittamisen jälkeen. Sen jälkeen suositellaan ANC-arvon mittaamista vähintään kaksi kertaa viikossa kahden ensimmäisen viikon ajan

ja sen jälkeen kerran viikossa tai joka toinen viikko ylläpitohoidon aikana. Käytettäessä jaksoittaisesti filgrastiimiannostusta 30 MU (300 mikrogrammaa/vrk) potilaan ANC-arvo saattaa vaihdella voimakkaasti eri määritysaikoina. Jotta voitaisiin määrittää potilaan ANC-arvon pohjalukema, verinäyte ANC-arvon tutkimiseksi suositellaan otettavan juuri ennen suunniteltua filgrastiimin antoa.

Myelosuppressiivisten lääkkeiden suurennettuihin annoksiin liittyvät riskit
Filgrastiimihoito ei yksinään estä myelosuppressiivisten lääkkeiden aiheuttamaa trombosytopeniaa eikä anemiaa. Tällaisten lääkkeiden suurempien annosten antamisen tai useampien lääkkeiden käytön mahdollistuminen filgrastiimihoidon avulla saattaa johtaa trombosytopenian ja anemian suurentuneeseen riskiin. Veriarvojen säännöllistä seurantaa suositellaan (ks. edellä).

Myelosuppressiota aiheuttavat infektiot ja syöpäsairaudet
Neutropenia saattaa johtua luuytimen infiltroituneista opportunistisista infektioista, kuten *Mycobacterium avium* -kompleksista, tai syöpäsairauksista, kuten lymfoomasta. Potilailla, joilla tiedetään olevan luuytimeen infiltroitunut infektio tai syöpäsairaus, on harkittava myös jotakin sopivaa hoitoa perussairauteen sen lisäksi, että potilaalle annetaan filgrastiimia neutropenian hoitoon. Filgrastiimin vaikutusta luuytimeen infiltroituneen infektion tai syöpäsairauden aiheuttamaan neutropeniaan ei tunneta tarkoin.

Kaikki potilaat

Tämä lääkevalmiste sisältää 50 mg sorbitolia. 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, eikä niitä pidä antaa tälle väestöryhmälle, paitsi tilanteissa, joissa lääkevalmisteen käytölle on ehdoton kliininen tarve eikä muita hoitovaihtoehtoja 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”.

Esitäytetyn ruiskun neulansuojus sisältää kuivaa luonnonkumia (lateksin johdannainen), joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja filgrastiimin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta. Kaniineilla on havaittu sikiömenetysten esiintymistiheyden suurentuneen moninkertaisilla annoksilla kliiniseen altistukseen nähden ja käytettäessä emolle toksisia annoksia (ks. kohta 5.3). Kirjallisuudessa on mainintoja tapauksista, joissa filgrastiimin on osoitettu kulkeutuvan istukan läpi raskaana olevilla naisilla.

Filgrastiimin käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö filgrastiimi/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko filgrastiimihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Rotilla tehdyissä tutkimuksissa filgrastiimi ei vaikuttanut haitallisesti urosten eikä naaraiden hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Filgrastiimilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Huimausta saattaa esiintyä filgrastiimin antamisen jälkeen (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Vakavimpia filgrastiimihoidon aikana esiintyviä haittavaikutuksia ovat: anafylaktinen reaktio, vaikeat keuhkoihin kohdistuneet haittavaikutukset (mukaan lukien interstitiaalinen pneumonia ja ARDS), kapillaarivuoto-oireyhtymä, vaikea splenomegalia / pernan repeämä, transformaatio myelodysplastiseksi oireyhtymäksi tai leukemiaksi vaikeaa kroonista neutropeniaa sairastavilla potilailla, käänteishyljintäreaktio allogeenisen luuytimensiirron taiperifeerisen veren kantasolujen siirron saaneilla potilailla sekä sirppisolukriisi sirppisolutautia sairastavilla potilailla. Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat kuume, muskuloskeletaalinen kipu (mukaan lukien luukipu, selkäkipu, nivelkipu, lihaskipu, raajakipu, muskuloskeletaalinen kipu, muskuloskeletaalinen rintakipu, niskakipu), anemia, oksentelu ja pahoinvointi. Syöpäpotilailla suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa muskuloskeletaalinen kipu oli lievää tai keskivaikeaa 10 %:lla potilaista ja vaikeaa 3 %:lla potilaista.

Yhteenveto haittavaikutuksista taulukon muodossa

Alla olevien taulukkojen tiedot kuvaavat kliinisissä tutkimuksissa ja spontaanissa raportoinnissa ilmoitettuja haittavaikutuksia. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

MeDRA-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		Verenmyrkytys Keuhkoputkentulehdus		

MeDRA-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)**
		Ylähengitystieinfektio Virtsatieinfektio		
Veri ja imukudos	Trombosytopenia Anemia[e]	Splenomegalia[a] Alentunut hemoglobiini[e]	Leukosytoosi[a]	Pernan repeämä[a] Sirppisoluanemia, johon liittyy sirppisolukriisi
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys Lääkeyliherkkyys[a] Käänteishyljintä-reaktio[b]	Anafylaktinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Heikentynyt ruokahalu[a] Veren laktaattidehydrogenaasiarvon kohoaminen	Hyperurikemia Veren virtsahappoarvon suureneminen	Verensokerin aleneminen Valekihti[a] (Kondrokalsinoosi Pyrofosfaattiartropatia) Neste-tasapainon häiriöt
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus		
Hermosto	Päänsärky[a]	Huimaus Hypestesia Parestesia		
Verisuonisto		Hypertensio Hypotensio	Veno-okklusiivinen sairaus[d]	Kapillaarivuoto-oireyhtymä[a] Aortiitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Veriyskä Hengenahdistus Yskä[a] Suun ja nielun kipu[a, e] Nenäverenvuoto	Akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä[a] Hengitysvaikeudet[a] Keuhkoedeema[a] Keuhkoverenvuoto Interstitiaalikeuhkosairaus[a] Keuhkoinfiltraatti[a] Hypoksia	
Ruoansulatuselimistö	Ripuli[a, e] Oksentelu[a, e]	Suukipu Ummetus[e]		

MeDRA-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)**
	Pahoinvointi[a]			
Maksa ja sappi		Hepatomegalia Veren alkalisen fosfaasiarvon kohoaminen	Aspartaattiamino-transferaasiarvon kohoaminen Gammaglutamyyli-transferaasiarvon kohoaminen	
Iho ja ihonalaiskudos	Hiustenlähtö[a]	Ihottuma[a] Eryteema	Makulopapulaarinen ihottuma	Ihovaskuliitti[a] Sweetin oireyhtymä (akuutti febriili neutrofiilidermatoosi)
Luusto, lihakset ja sidekudos	Muskuloskeletaalinen kipu[c]	Lihaskouristukset	Osteoporoosi	Luutiheyden aleneminen Nivelreuman paheneminen
Munuaiset ja virtsatiet		Dysuria Hematuria	Proteinuria	Glomerulonefriitti Virtsamuutokset
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys[a] Limakalvotulehdus[a] Kuume	Rintakipu[a] Kipu[a] Astenia[a] Huonovointisuus[e] Perifeerinen edeema[e]	Injektiokohdan reaktio	
Vammat ja myrkytykset		Verensiirtoreaktio[e]		

[a]Ks. kohta: Valittujen haittavaikutusten kuvaus
[b]Käänteishyljintäreaktioita (GvHD) ja kuolemantapauksia on raportoitu allogeenisen luuytimensiirron jälkeen (ks. kohta Valittujen haittavaikutusten kuvaus)
[c]Mukaan lukien luukipu, selkäkipu, nivelkipu, lihaskipu, raajakipu, muskuloskeletaalinen kipu, muskuloskeletaalinen rintakipu, niskakipu
[d]Tapaukset havaittiin markkinoilletulon jälkeen potilailla, joille suoritettiin luuytimensiirto tai PBPC-mobilisaatio
[e]Haittavaikutukset, joiden esiintyvyys oli filgrastiimihoitoa saaneilla potilailla suurempi kuin lumelääkettä saaneilla potilailla, ja joiden katsottiin liittyvän taustalla olevaan maligniteetin jälkitilaan tai solunsalpaajahoitoon

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Yliherkkyys
Kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu yliherkkyysreaktion tyyppisiä reaktioita, kuten anafylaksiaa, ihottumaa, nokkosihottumaa, angioedeemaa, hengenahdistusta ja hypotensiota ensimmäisen hoitokerran tai myöhempien hoitokertojen yhteydessä. Kaikkiaan nämä reaktiot olivat yleisimpiä laskimoon annetun annoksen jälkeen. Joissakin tapauksissa oireet ovat uusiutuneet uuden altistuksen jälkeen, mikä viittaa syy-yhteyteen. Filgrastiimin käyttö on lopetettava

pysyvästi sellaisilla potilailla, joilla ilmenee vakava allerginen reaktio.

Keuhkoihin kohdistuneet haittavaikutukset
Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoilletulon jälkeen on ilmoitettu keuhkoihin kohdistuneita haittavaikutuksia, kuten interstitiaalikeuhkosairautta, keuhkoedeemaa ja keuhkoinfiltraatteja, ja joissakin tapauksissa nämä ovat johtaneet hengitysvajaukseen tai akuuttiin hengitysvaikeusoireyhtymään (ARDS), joka voi johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.4).

Splenomegalia ja pernan repeämä
Filgrastiimin antamisen jälkeen on esiintynyt splenomegaliaa ja pernan repeämiä. Pernan repeämä on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan (ks. kohta 4.4).

Kapillaarivuoto-oireyhtymä
Granulosyyttikasvutekijöiden käytön yhteydessä on raportoitu kapillaarivuoto-oireyhtymää. Sitä on yleensä havaittu potilailla, joilla on pitkälle edennytmaligni sairaus tai verenmyrkytys, tai potilailla, jotka käyttävät useita solusalpaajia, tai ovat afereesihoidossa (ks. kohta 4.4).

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

Leukosytoosi
Leukosytoosia (valkosolumäärä > 50 x 10^9/l) todettiin 41 %:lla terveistä luovuttajista ja ohimenevää trombosytopeniaa (trombosyyttimäärä < 100 x 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 filgrastiimihoitoa saaneilla syöpäpotilailla.

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

Pediatriset potilaat

Pediatrisilla potilailla tehdyistä kliinisistä filgrastiimitutkimuksista saatujen tietojen perusteella filgrastiimin turvallisuus ja teho ovat samankaltaiset solunsalpaajahoitoa saavilla aikuisilla ja lapsilla, joten viitteitä ikään liittyviin eroihin filgrastiimin farmakokinetiikassa ei ole. Ainoa johdonmukaisesti raportoitu haittavaikutus oli muskuloskeletaalinen kipu, mikä ei eroa aikuisväestöstä saaduista kokemuksista.

Filgrastiimin käyttöä pediatrisilla potilailla ei voida arvioida enempää, koska tietoa ei ole riittävästi.

Muut erityisryhmät

Iäkkäät potilaat
Hoidon yleisessä turvallisuudessa ja tehossa ei havaittu eroja sytotoksista kemoterapiaa saaneiden yli 65-vuotiaiden ja nuorten aikuisten (>18-vuotiaat) välillä, eikä kliinisissä kokemuksissa ole havaittu eroja iäkkäämpien potilaiden ja nuorten aikuisten välillä. Tiedot filgrastiimin käytöstä iäkkäillä potilailla muissa hyväksytyissä käyttöaiheissa ovat riittämättömiä.

Vaikeaa kroonista neutropeniaa sairastavat pediatriset potilaat

Pienentynyttä luuntiheyttä ja osteoporoosia on ilmoitettu esiintyneen vaikeaa kroonista neutropeniaa sairastavilla pediatrisilla potilailla, jotka saavat pitkäaikaista filgrastiimihoitoa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

Grastofil-valmisteen yliannostuksen vaikutuksia ei tunneta. Filgrastiimihoidon lopettaminen pienentää yleensä neutrofiilien määrää verenkierrossa 50 % 1–2 päivässä, ja neutrofiilien määrä palautuu yleensä normaaliksi 1–7 päivässä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

Ihmisen granulosyyttikasvutekijä (G-CSF) on glykoproteiini, joka säätelee toimintakykyisten neutrofiilien tuotantoa ja vapautumista luuytimestä. Grastofil sisältää r-metHuG-CSF-kasvutekijää (filgrastiimia), joka suurentaa perifeerisen veren neutrofiilien määrää huomattavasti 24 tunnin kuluessa, ja monosyyttien määrää hieman. Joillakin vaikeaa kroonista neutropeniaa sairastavilla potilailla filgrastiimi voi suurentaa myös verenkierrossa olevien eosinofiilien ja basofiilien määrää hieman lähtötilanteeseen verrattuna; osalla näistä potilaista eosinofiliaa tai basofiliaa on saattanut esiintyä jo ennen hoitoa. Neutrofiilien lisääntyminen riippuu suositellulla annosalueella annoksesta. Filgrastiimin vaikutuksesta muodostuneet neutrofiilit toimivat normaalisti tai normaalia tehokkaammin, mikä on osoitettu kemotaksiaa ja fagosytoosia mittaavilla testeillä. Filgrastiimihoidon päätyttyä verenkierrossa olevien neutrofiilien määrä pienenee 50 % 1-2 päivässä ja palautuu normaaliksi 1-7 päivässä.

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

Filgrastiimin käyttö yksinään tai solunsalpaajahoidon jälkeen mobilisoi hematopoieettisia progenitorisoluja perifeeriseen vereen. Nämä autologiset perifeerisen veren kantasolut (PBPC-solut) voidaan kerätä talteen ja infusoida takaisin suuriannoksisen sytotoksisen hoidon jälkeen joko luuytimensiirron asemesta tai yhdistettynä siihen. PBPC-solujen infuusio nopeuttaa hematopoieettista toipumista ja siten lyhentää verenvuotokomplikaatioille altista ajanjaksoa ja vähentää trombosyyttisiirtojen tarvetta.
Filgrastiimilla mobilisoitujen allogeenisten PBPC-solujen siirron jälkeen vastaanottajan hematologinen toipuminen oli merkitsevästi nopeampaa, ja sen seurauksena myös trombosytopenian korjautuminen tukihoitoja tarvitsemattomaan tilaan oli merkitsevästi nopeampaa kuin allogeenisen

luuytimensiirron jälkeen.

Retrospektiivinen eurooppalainen tutkimus, jossa arvioitiin granulosyyttikasvutekijän (G-CSF) käyttöä allogeenisen luuytimensiirron jälkeen akuuttien leukemioiden hoidossa, viittasi käänteishyljinnän (GvHD), hoitoon liittyvien kuolemantapausten ja kuolleisuuden lisääntymiseen granulosyyttikasvutekijöitä 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 9 prospektiivisen satunnaistetun tutkimuksen, 8 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%:n luottamusväli) luuytimensiirtoa seuranneen granulosyyttikasvutekijöiden käytön jälkeen					
Julkaisu	**Tutkimus-jakso**	**N**	**Akuutti asteen 2-4 GvHD**	**Krooninen GvHD**	**Hoitoon liittyvä kuol-leisuus**
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]Analyysi sisältää tutkimukset, joissa oli tänä ajanjaksona tehty luuytimensiirto; joissakin tutkimuksissa käytettiin granulosyytti-makrofagikasvutekijää (GM-CSF)
[b]Analyysi sisältää potilaat, jotka saivat luuytimensiirron tänä ajanjaksona

Filgrastiimin käyttö PBPC-mobilisaatioon terveillä luovuttajilla ennen allogeenista PBPC-siirtoa

Kun terveille luovuttajille annetaan 10 mikrogrammaa/kg/vrk ihon alle 4–5 peräkkäisenä päivänä, saadaan useimmilla luovuttajilla kerättyä $\geq 4 \times 10^6$ $CD34^+$-solua / vastaanottajan painokiloa kohti kahden leukafereesin jälkeen.

Filgrastiimin käyttö vaikeaa kroonista neutropeniaa (vaikeaa synnynnäistä, syklistä tai idiopaattista neutropeniaa) sairastavilla lapsi- tai aikuispotilailla suurentaa perifeerisen veren neutrofiilien absoluuttista määrää pitkäaikaisesti ja pienentää infektioiden ja niihin liittyvien tapahtumien määrää.

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

Kuten muillekin hematopoieettisille kasvutekijöille, G-CSF:lle on osoitettu *in vitro* stimuloivia ominaisuuksia, jotka kohdistuvat ihmisen endoteelisoluihin.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Annettaessa suositellut annokset ihon alle, seerumipitoisuudet pysyivät 10 ng/ml:n yläpuolella 8–16 tuntia.

Jakautuminen

Jakautumistilavuus veressä on noin 150 ml/kg.

Eliminaatio

Filgrastiimin puhdistuman on osoitettu noudattavan ensimmäisen kertaluvun farmakokinetiikkaa sekä ihon alle että laskimoon annettaessa. Filgrastiimin eliminaation puoliintumisaika seerumissa on noin 3,5 tuntia ja puhdistuma noin 0,6 ml/min/kg. Autologisesta luuytimensiirrosta toipuville potilaille annettu jatkuva, enintään 28 vuorokauden pituinen filgrastiimi-infuusio ei aiheuttanut lääkeaineen kumuloitumista, ja eliminaation puoliintumisaika oli samaa luokkaa.

Lineaarisuus

Filgrastiimin annoksen ja seerumipitoisuuden välillä on positiivinen lineaarinen korrelaatio riippumatta siitä, annetaanko se laskimoon vai ihon alle.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Filgrastiimia tutkittiin toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevissa tutkimuksissa, jotka kestivät enintään 1 vuoden. Näissä tutkimuksissa ilmeni odotettuja farmakologisia vaikutuksia, kuten leukosyyttien lisääntyminen, myelooinen hyperplasia luuytimessä, ekstramedullaarinen granulopoieesi ja pernan suureneminen. Kaikki nämä muutokset hävisivät, kun hoito lopetettiin.

Filgrastiimin vaikutuksia prenataaliseen kehitykseen on tutkittu rotilla ja kaneilla. Kaneilla filgrastiimin anto laskimoon (80 µg/kg/vrk) organogeneesin aikana oli emolle toksinen, ja tutkimuksessa havaittiin keskenmenojen ja implantaation jälkeisten alkionmenetysten lisääntymistä sekä poikueiden keskimääräisen koon ja sikiön painon pienenemistä.

Toisesta Grastofil-valmisteen kaltaisesta valmisteesta raportoitujen tietojen perusteella vastaavia löydöksiä ja lisäksi sikiön epämuodostumien lisääntymistä havaittiin annoksen ollessa 100 µg/kg/vrk; tämä oli emolle toksinen annos jonka aikaansaama toksinen altistus oli noin 50-90-kertainen verrattuna hoitoannosta 5 µg/kg/vrk saavien potilaiden altistukseen. Suurin haitaton annos alkio-/sikiötoksisuuden kannalta tässä tutkimuksessa oli 10 µg/kg/vrk, jonka aikaansaama systeeminen altistus oli noin 3-5-kertainen verrattuna altistuksiin, joita on havaittu kliinisellä annoksella hoitoa saaneilla potilailla.

Tiineillä rotilla ei havaittu emoon tai sikiöön kohdistuvaa toksisuutta kun annos oli enintään 575 µg/kg/vrk. Rottien poikasilla, jotka saivat filgrastiimia perinataalisen ja laktaatiokausien aikana, ilmeni viivettä ulkoisessa erilaistumisessa ja kasvun hidastumista (≥ 20 µg/kg/vrk) ja hieman alentunut eloonjäämisprosentti (100 µg/kg/vrk).

Filgrastiimilla ei havaittu vaikutusta uros- tai naarasrottien hedelmällisyyteen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Jääetikkahappo
Natriumhydroksidi
Sorbitoli (E420)
Polysorbaatti 80
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Laimennettua filgrastiimia saattaa adsorboitua lasi- ja muovimateriaaleihin.

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka

mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Laimennetun injektio/infuusionesteen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 2–8 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste pitää käyttää heti. Jos sitä ei käytetä heti, käyttöönvalmistuksen jälkeiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, ja normaalisti ne saavat olla enintään 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei laimennusta ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissa olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C). Ei saa jäätyä.

Pidä ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Jos Grastofil pääsee vahingossa jäätymään kerran, tämä ei vaikuta valmisteen säilyvyyteen. Jos Grastofil jäätyy yli 24 tunniksi tai useammin kuin kerran, valmistetta ei saa käyttää.

Polikliinisessä käytössä Grastofil-valmistetta voi sen kestoaikana säilyttää enintään yhden 15 päivän jakson ajan huoneenlämmössä (alle 25 °C). Tämän jakson päättyessä Grastofil-valmistetta ei pidä enää laittaa takaisin jääkaappiin ja se on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tyypin I lasista valmistettu esitäytetty ruisku, jossa on kiinteä, ruostumattomasta teräksestä valmistettu neula ja jonka sylinterissä on 1/40-merkinnät asteikolle 0,1 ml:sta 1 ml:aan asti. Esitäytetyn ruiskun neulansuojus sisältää kuivaa luonnonkumia (lateksia, ks. kohta 4.4). Yksi esitäytetty ruisku sisältää 0,5 ml liuosta.

Pakkauskoot: kotelo sisältää 1 tai 5 esitäytettyä ruiskua.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Grastofil voidaan tarvittaessa laimentaa 5-prosenttisella glukoosi-injektionesteellä/infuusionesteellä. Lopullisen laimennoksen pitoisuuden on aina oltava vähintään 0,2 MU (2 µg)/ml.

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

Jos filgrastiimia halutaan antaa laimeampana liuoksena kuin 1,5 MU (15 µg)/ml, liuokseen on lisättävä ihmisen seerumialbumiinia (HSA) siten, että lopulliseksi pitoisuudeksi tulee 2 mg/ml. Esimerkki: Jos lopullinen injisoitava tilavuus on 20 ml ja filgrastiimin kokonaisannos on alle 30 MU (300 µg), on 200 mg/ml:n (20-prosenttista) ihmisen albumiiniliuosta lisättävä 0,2 ml.
Grastofil-valmisteessa ei ole säilöntäainetta. Mahdollisen mikrobikontaminaation estämiseksi Grastofil esitäytetyt ruiskut on tarkoitettu vain kertakäyttöön.
Kun Grastofil laimennetaan 5-prosenttisella glukoosilla, se on yhteensopiva lasin ja erilaisten muovien, kuten PVC:n, polyolefiinin (polypropyleenin ja polyetyleenin kopolymeeri) ja polypropeenin, kanssa.

<u>Hävittäminen</u>

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Espanja

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/877/001
EU/1/13/877/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18 lokakuu 2013
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 4 lokakuu 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla http://www.ema.europa.eu

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 48 miljoonaa yksikköä (MU) / 480 mikrogrammaa filgrastiimia 0,5 ml:ssa (0,960 mg/ml) injektio- tai infuusionestettä.

Filgrastiimi on yhdistelmä-DNA-tekniikalla *Escherichia coli* –bakteereissa (BL21) tuotettu rekombinantti metionyloitu ihmisen granulosyyttikasvutekijä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi ml liuosta sisältää 50 mg sorbitolia (E420).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos

Kirkas, väritön liuos

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Grastofil-valmisteen teho ja turvallisuus ovat solunsalpaajahoitoa saavilla aikuisilla ja lapsilla samankaltaiset.

Grastofil on tarkoitettu perifeerisen veren kantasolujen (PBPC) mobilisoimiseen.

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

Grastofil-hoitoa saa antaa ainoastaan yhteistyössä sellaisten onkologiaan perehtyneiden yksiköiden

kanssa, joilla on kokemusta granulosyyttikasvutekijöillä (G-CSF) toteutetusta hoidosta ja hematologiasta ja joilla on tarvittavat diagnostiset valmiudet. Mobilisaatio- ja afereesitoimenpiteet on suoritettava yhteistyössä sellaisten onkologiaan ja hematologiaan perehtyneiden yksiköiden kanssa, joilla on riittävä alan kokemus ja joissa hematopoieettisten esisolujen seuranta voidaan suorittaa asianmukaisesti.

Vakiintunut solunsalpaajahoito

Annostus

Grastofilin suositusannos on 0,5 MU/kg/vrk (5 mikrogrammaa/kg/vrk). Ensimmäinen Grastofil-annos annetaan, kun vähintään 24 tuntia on kulunut solunsalpaajahoidon antamisesta. Satunnaistetuissa kliinisissä tutkimuksissa on käytetty ihon alle annettavaa annosta 230 mikrogrammaa/m^2/vrk (4-8,4 mikrogrammaa/kg/vrk).

Päivittäistä Grastofilin annostelua on jatkettava, kunnes odotettu neutrofiilien alin arvo on ohitettu ja neutrofiilien määrä on palautunut normaalille tasolle. Pahanlaatuisten kiinteiden kasvainten, lymfoomien ja lymfaattisen leukemian hoitoon annetun vakiintuneen solunsalpaajahoidon jälkeen voi neutrofiilimäärän normalisoimiseksi tarvittava filgrastiimihoito kestää jopa 14 vuorokautta. Akuutin myelooisen leukemian induktio- ja jatkohoidon (konsolidaatio) jälkeen Grastofil-hoito saattaa kestää huomattavasti pidempään (jopa 38 vuorokautta) riippuen käytetystä solunsalpaajahoidosta, sen annoksesta ja annosaikataulusta.

Solunsalpaajahoitoa saavilla potilailla on tyypillisesti havaittavissa ohimenevää neutrofiilimäärän nousua 1-2 vuorokauden kuluttua Grastofil-hoidon aloituksesta. Pitkäaikaisen terapeuttisen vasteen saavuttamiseksi Grastofil-hoitoa ei kuitenkaan pidä keskeyttää, ennen kuin odotettu alin arvo on ohitettu ja neutrofiilien määrä on palautunut normaalille tasolle. Grastofil-hoidon keskeyttämistä ennenaikaisesti eli ennen odotettua neutrofiilien alimman arvon saavuttamista ei suositella.

Antotapa

Grastofil voidaan antaa päivittäin pistoksena ihon alle tai päivittäin 30 minuutin pituisena infuusiona laskimoon laimennettuna 5 % glukoosi-infuusioliuoksella (ks. kohta 6.6). Useimmissa tapauksissa subkutaaninen anto on suositeltavinta. Eräässä kerta-annoksilla tehdyssä tutkimuksessa on saatu näyttöä siitä, että lääkkeen antaminen laskimoon saattaa lyhentää vaikutuksen kestoa. Tämän löydöksen kliininen merkitys toistuvien annosten yhteydessä on epäselvä. Antoreitti on valittava yksilöllisesti kliinisen tilanteen perusteella.

Myeloablatiivisen hoidon jälkeen luuytimensiirron saaneet potilaat

Annostus

Grastofilin suositeltu aloitusannos on 1,0 MU/kg/vrk (10 mikrogrammaa/kg/vrk). Ensimmäinen Grastofil-annos on annettava aikaisintaan 24 tuntia sytotoksisen kemoterapian jälkeen, ja vähintään 24 tunnin kuluttua luuytimensiirrosta.

Kun neutrofiilien alin arvo on ohitettu, Grastofilin vuorokausiannosta on muutettava neutrofiilivasteen mukaan seuraavasti:

Absoluuttinen neutrofiilien määrä (ANC)	**Grastofil-annoksen muutos**
ANC > 1,0 x 10^9/l kolmena peräkkäisenä päivänä	Pienennä annokseen 0,5 MU/kg/vrk (5 mikrogrammaa/kg/vrk)
Jos ANC pysyy > 1,0 x 10^9/l kolmena seuraavana päivänä	Keskeytä Grastofil-hoito
Jos ANC laskee arvoon < 1,0 x 10^9/l hoitojakson aikana, Grastofil-annosta pitää jälleen asteittain suurentaa edellä mainittujen ohjeiden mukaan	
ANC = absoluuttinen neutrofiilien määrä	

Antotapa

Grastofil voidaan antaa 30 minuutin tai 24 tunnin pituisena injektiona/infuusiona laskimoon tai jatkuvana 24 tunnin pituisena injektiona/infuusiona ihon alle. Grastofil on laimennettava 20 ml:lla 5 % glukoosi-infuusioliuosta 50 mg/ml(ks. kohta 6.6).

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

Annostus

Grastofilin suositusannos PBPC-mobilisaatioon yksin käytettynä on 1,0 MU/kg/vrk (10 mikrogrammaa/kg/vrk) 5–7 peräkkäisenä päivänä. Leukafereesin ajankohta: yksi tai kaksi leukafereesiä päivinä 5 ja 6, mikä yleensä riittää. Muissa tapauksissa saatetaan tarvita useampia leukafereeseja. Grastofilin antoa jatketaan viimeiseen leukafereesiin asti.

Grastofilin suositusannos PBPC-mobilisaatioon myelosuppressiivisen solunsalpaajahoidon jälkeen on 0,5 MU/kg/vrk (5 mikrogrammaa/kg/vrk) heti ensimmäisestä päivästä alkaen solunsalpaajahoidon päättymisen jälkeen, kunnes odotettu neutrofiilien alin arvo on ohitettu ja neutrofiilien määrä on palautunut normaalille tasolle. Leukafereesi pitää suorittaa ajankohtana, jolloin ANC nousee arvosta $< 0,5 \times 10^9$/l arvoon $> 5,0 \times 10^9$/l. Potilaille, joille ei ole aiemmin annettu mittavaa solunsalpaajahoitoa, riittää yleensä yksi leukafereesi. Muissa tilanteissa suositellaan useampia leukafereeseja.

Antotapa

Grastofil PBPC-mobilisaatioon yksin käytettynä
Grastofil voidaan antaa 24 tunnin jatkuvana infuusiona ihon alle tai injektiona ihon alle. Injektioita/infuusioita varten Grastofil on laimennettava 20 ml:lla 5 % glukoosi-infuusioliuosta (ks. kohta 6.6).

Grastofil PBPC-mobilisaatioon myelosuppressiivisen kemoterapian jälkeen
Grastofil annetaan injektiona ihon alle.

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

Annostus

Terveiden luovuttajien PBPC-mobilisaatiossa Grastofil annetaan 1,0 MU/kg/vrk (10 mikrogrammaa/kg/vrk) 4-5 peräkkäisenä päivänä. Leukafereesi aloitetaan 5. päivänä ja sitä jatketaan tarvittaessa 6. päivänä, jotta saadaan kerättyä 4×10^6 $CD34^+$-solua vastaanottajan painokiloa kohti.

Antotapa

Grastofil annetaan injektiona ihon alle.

Potilailla, joilla on vaikea krooninen neutropenia (SCN)

Annostus

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

Idiopaattinen tai syklinen neutropenia: suositeltu aloitusannos on 0,5 MU/kg/vrk

(5 mikrogrammaa/kg/vrk) kerta-annoksena tai jaettuna useampaan annokseen.

Annoksen sovittaminen: Grastofil annetaan päivittäin injektiona ihon alle, kunnes neutrofiilien määrä saadaan suurentumaan ja pysymään arvossa > 1,5 x 10^9/l. Kun vaste on saavutettu, pienin tehokas annos tämän vasteen ylläpitämiseksi on selvitettävä. Riittävän suuren neutrofiilimäärän ylläpitäminen vaatii pitkäaikaista päivittäistä annosta. Aloitusannos voidaan joko kaksinkertaistaa tai puolittaa 1-2 viikon hoidon jälkeen potilaan vasteen mukaan. Myöhemmin annosta voidaan sovittaa yksilöllisen vasteen mukaan 1–2 viikon välein niin, että neutrofiilien keskimääräinen määrä saadaan pysymään välillä 1,5 x 10^9/l ja 10 x 10^9/l. Annoksen suurentaminen nopeammassa tahdissa saattaa tulla kysymykseen vakavia infektioita sairastavilla potilailla. Kliinisissä tutkimuksissa 97 %:lla hoitoon reagoineista potilaista täydellinen vaste saavutettiin annoksella ≤ 2,4 MU/kg/vrk (24 mikrogrammaa/kg/vrk). Grastofilin turvallisuutta pitkäaikaisessa käytössä vaikeaa kroonista neutropeniaa sairastavilla potilailla ei ole osoitettu 2,4 MU/kg/vrk (24 mikrogrammaa/kg/vrk) ylittävillä annoksilla.

Antotapa

Synnynnäinen, syklinen tai idiopaattinen neutropenia: Grastofil annetaan injektiona ihon alle.

HIV-infektiopotilailla

Annostus

Neutropenian korjaaminen
Grastofilin suositeltu aloitusannos on 0,1 MU/kg/vrk (1 mikrogrammaa/kg/vrk) ja annos voidaan titrata enintään annokseen 0,4 MU/kg/vrk (4 mikrogrammaa/kg/vrk), kunnes normaali neutrofiilien määrä on saavutettu ja sitä voidaan ylläpitää (ANC > 2,0 x 10^9/l). Kliinisissä tutkimuksissa > 90 % potilaista reagoi hoitoon näillä annoksilla ja neutropenian korjautumiseen kulunut mediaaniaika oli 2 vuorokautta.

Pienellä osalla potilaita (< 10 %) neutropenian korjaamiseksi tarvittiin suurempia annoksia, jopa 10 MU/kg/vrk (10 mikrogrammaa/kg/vrk).

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

Antotapa

Neutropenian korjaaminen tai normaalien neutrofiilimäärien ylläpito: Grastofil annetaan injektiona ihon alle.
Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat
Filgrastiimilla tehtyihin kliinisiin tutkimuksiin on osallistunut pieni määrä iäkkäitä potilaita, mutta tässä potilasryhmässä ei ole toteutettu varsinaisia tutkimuksia, joten erityisiä annossuosituksia ei voida antaa.

Heikentynyt munuaisten/maksan toiminta
Filgrastiimilla toteutetut tutkimukset potilailla, joiden munuaisten tai maksan toiminta oli vaikeasti heikentynyt, osoittivat, että filgrastiimin farmakokineettinen ja farmakodynaaminen profiili on näillä potilailla samankaltainen kuin terveillä henkilöillä. Annosta ei tarvitse muuttaa näissä tapauksissa.

Vaikean kroonisen neutropenian ja syövän hoito lapsilla
Vaikeaa kroonista neutropeniaa koskevaan tutkimusohjelmaan osallistuneista potilaista 65 % oli alle 18-vuotiaita. Hoidon teho oli selvä tässä ikäryhmässä, jossa suurin osa potilaista sairasti synnynnäistä neutropeniaa. Lapsipotilailla ei havaittu eroja turvallisuusprofiileissa hoidettaessa vaikeaa kroonista neutropeniaa.

Pediatrisilla potilailla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen perusteella filgrastiimin turvallisuus ja teho ovat samankaltaiset solunsalpaajahoitoa saavilla aikuisilla, lapsilla ja nuorilla.

Pediatristen potilaiden annossuositukset ovat samat kuin myelosuppressiivista solunsalpaajahoitoa saavien aikuisten.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi potilaalle annetun valmisteen nimi ja eränumero on kirjattava selkeästi.

Varoitukset ja varotoimet kaikissa käyttöaiheissa

Yliherkkyys
Yliherkkyyttä, mukaan lukien anafylaktisia reaktioita, on ilmoitettu esiintyneen filgrastiimia saaneilla potilailla ensimmäisen hoitokerran tai myöhempien hoitokertojen yhteydessä. Lopeta filgrastiimihoito pysyvästi, jos potilaalla esiintyy kliinisesti merkittävää yliherkkyyttä. Filgrastiimia ei saa antaa potilaille, joilla on aikaisemmin esiintynyt yliherkkyyttä filgrastiimille tai pegfilgrastiimille.

Keuhkoihin kohdistuneet haittavaikutukset
Granulosyytti-kasvutekijän (G-CSF) antamisen jälkeen on ilmoitettu keuhkoihin kohdistuneita haittavaikutuksia, erityisesti interstitiaalista keuhkosairautta. Näiden vaikutusten vaara saattaa olla suurempi potilailla, joilla on esiintynyt hiljattain keuhkoinfiltraatteja tai keuhkokuumetta. Keuhko-oireiden, kuten yskän, kuumeen ja hengenahdistuksen, ilmaantuminen yhdessä radiologisten keuhkoinfiltraattilöydösten ja heikentyneen keuhkojen toiminnan kanssa saattaa olla akuutin hengitysvaikeusoireyhtymän (ARDS) ensi merkki. Filgrastiimin käyttö on lopetettava ja potilasta on hoidettava asianmukaisesti.

Glomerulonefriitti
Filgrastiimia ja pegfilgrastiimia saaneilla potilailla on raportoitu glomerulonefriittiä. Yleensä glomerulonefriittitapahtumat ovat korjautuneet annoksen pienentämisen tai filgrastiimi- ja pegfilgrastiimihoidon lopettamisen jälkeen. Seuranta virtsakokeiden avulla on suositeltavaa

Kapillaarivuoto-oireyhtymä
Kapillaarivuoto-oireyhtymää, joka voi olla hengenvaarallinen, jos sen hoito viivästyy, on havaittu granulosyyttikasvutekijöiden antamisen jälkeen. Sen tyypillisiä oireita ovat hypotensio, hypoalbuminemia, turvotus ja hemokonsentraatio. Jos potilaalle kehittyy kapillaarivuoto-oireyhtymän oireita, on hänen tilaansa seurattava tarkoin ja annettava oireenmukaista hoitoa, tarvittaessa myös tehohoitoa (ks. kohta 4.8).

Splenomegalia ja pernan repeämä
Tavallisesti oireetonta splenomegaliaa ja pernan repeämiä on raportoitu potilailla ja terveillä luovuttajilla filigrastiimin antamisen jälkeen. Pernan repeämä on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan. Pernan kokoa on siksi seurattava tarkoin (esim. kliinisellä tutkimuksella tai ultraäänitutkimuksella). Pernan repeämisen mahdollisuus on otettava huomioon, jos luovuttaja ja/tai

potilas valittaa kipua vasemmalla ylävatsassa tai olkapään kärjessä. Annoksen pienentämisen havaittiin hidastavan pernan suurenemista tai pysäyttävän sen kokonaan potilailla, joilla on vaikea krooninen neutropenia 3 %:lla potilaista perna jouduttiin poistamaan.

Pahanlaatuinen solukasvu
Granulosyyttikasvutekijä (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 turvallisuutta ja tehoa ei ole vahvistettu myelodysplastista oireyhtymää tai kroonista myelogeenista leukemiaa sairastavilla potilailla. Nämä sairaudet eivät ole filgrastiimin käyttöaiheita. Erityisen tärkeää on erottaa kroonisen myelooisen leukemian blastitransformaatio akuutista myelooisesta leukemiasta.

Akuutti myelooinen leukemia
Koska filgrastiimin turvallisuudesta ja tehosta sekundaarista akuuttia myelooista leukemiaa (AML) sairastavien potilaiden hoidossa on vain vähän tietoa, näissä tapauksissa filgrastiimin käytössä on syytä noudattaa varovaisuutta. Filgrastiimin turvallisuutta ja tehoa ei ole vahvistettu *de novo* akuutin myelooisen leukemian (AML) hoidossa alle 55-vuotiailla potilailla, joilla sytogenetiikka on hyvä [t (8; 21), t (15; 17) ja inv (16)].

Trombosytopenia
Trombosytopeniaa on raportoitu filgrastiimia saavilla potilailla. Sen vuoksi trombosyyttien määrää on seurattava huolellisesti varsinkin filgrastiimihoidon ensimmäisten viikkojen aikana. Filgrastiimihoidon väliaikaista keskeyttämistä tai annoksen pienentämistä on syytä harkita vaikeaa kroonista neutropeniaa sairastavilla potilailla, joille kehittyy trombosytopenia (trombosyyttien määrä $< 100 \times 10^9$/l).

Leukosytoosi
Yli 0,3 MU/kg/vrk (3 mikrogrammaa/kg/vrk) filgrastiimia saaneista syöpäpotilaista alle 5 %:lla on havaittu veren valkosolujen määrän nousua $\geq 100 \times 10^9$/l. Tämänasteisesta leukosytoosista suoranaisesti johtuvia haittavaikutuksia ei ole ilmoitettu. Vaikeaan leukosytoosiin liittyvien mahdollisten riskien vuoksi veren valkosolujen määrä on kuitenkin mitattava säännöllisin väliajoin filgrastiimihoidon aikana. Jos valkosolujen määrä odotetun alimman arvon jälkeen ylittää 50×10^9/l, filgrastiimin käyttö pitää lopettaa välittömästi. PBPC-mobilisaatiossa käyttö pitää lopettaa tai annostusta pienentää vasta, jos valkosolujen määrä nousee $> 70 \times 10^9$/l.

Immunogeenisuus
Kuten kaikki terapeuttiset proteiinit, myös tämä lääkeaine voi aiheuttaa immunogeenisuutta. Vasta-aineiden muodostuminen filgrastiimille on yleensä määrältään vähäistä. Sitoutuvia vasta-aineita esiintyy odotetusti kuten kaikilla biologisilla lääkkeillä, mutta toistaiseksi niillä ei ole havaittu olevan neutraloivaa vaikutusta.

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

<u>Erityisvaroitus ja varotoimet muiden samanaikaisten sairauksien yhteydessä</u>

Sirppisolu poikkeavuutta 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 pidä käyttää solunsalpaajahoidon annostuksen suurentamiseen yli vakiintuneiden annostussuositusten.

Suurennettuihin solunsalpaaja-annoksiin liittyvät riskit
Erityistä varovaisuutta on syytä noudattaa hoidettaessa potilaita suurilla solunsalpaaja-annoksilla, sillä näyttöä parantuneesta tuumorivasteesta ei ole ja lisäksi suuremmat solunsalpaajavalmisteiden annokset saattavat johtaa lisääntyneeseen toksisuuteen, mukaan lukien sydämeen, keuhkoihin, hermostoon ja ihoon kohdistuvat vaikutukset (ks. kyseisten solunsalpaajavalmisteiden lääkemääräystiedot).

Solunsalpaajahoidon vaikutus erytrosyytteihin ja trombosyytteihin
Filgrastiimihoito ei yksinään estä myelosuppressiivisen solunsalpaajahoidon aiheuttamaa trombosytopeniaa eikä anemiaa. Mahdollisuus suurempiannoksisen solunsalpaajahoidon antamiseen (esim. solunsalpaajahoidon toteutuminen suurimmilla suositelluilla annoksilla) saattaa johtaa kohonneeseen trombosytopenian ja anemian riskiin. Trombosyyttien ja hematokriitin säännöllistä seurantaa suositellaan. Erityistä varovaisuutta on noudatettava niillä potilailla, jotka saavat tunnetusti vaikeaa trombosytopeniaa aiheuttavia solunsalpaajia joko yksinään tai yhdistelmähoitona.

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

Myelodysplastinen oireyhtymä ja akuutti myelooinen leukemia rinta- ja keuhkosyöpäpotilailla
Markkinoille tulon jälkeisessä havainnoivassa tutkimuksessa myelodysplastinen oireyhtymä (MDS) ja akuutti myelooinen leukemia (AML) on yhdistetty pegfilgrastiimin, vaihtoehtoisen G-CSF-lääkkeen, käyttöön yhdessä kemoterapian ja/tai sädehoidon kanssa rinta- ja keuhkosyöpäpotilailla. Samanlaista yhteyttä filgrastiimin ja MDS/AML:n välillä ei ole havaittu. Siitä huolimatta potilaita, joilla on rintasyöpä ja keuhkosyöpä, tulee seurata MDS/AML:n merkkien ja oireiden varalta.

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

Vaskulaarisia häiriöitä, kuten veno-okklusiivinen sairaus ja nestetilavuuden häiriöt, on ilmoitettu satunnaisesti potilailla, jotka ovat saaneet suuriannoksista solunsalpaajahoitoa ja sen jälkeen autologisen luuytimensiirron.

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

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

Varotoimet PBPC-mobilisaatiossa

Mobilisaatio
Kahden suositellun mobilisaatiomenetelmän välillä (filgrastiimi yksinään tai yhdessä myelosuppressiivisen solunsalpaajahoidon kanssa) ei ole toteutettu prospektiivisia, satunnaistettuja vertailututkimuksia samalla potilaspopulaatiolla. Potilaiden välinen vaihtelu ja $CD34^+$-solujen määritysmenetelmissä havaittava vaihtelu tekevät vertailun eri tutkimusten välillä vaikeaksi. Optimaalisen menetelmän suositteleminen on siksi vaikeata. Mobilisaatiomenetelmää valittaessa on yksittäisen potilaan kohdalla otettava huomioon hoidon kokonaistavoitteet.

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

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

Progenitorisolusaannin määrän arviointi
Arvioitaessa filgrastiimilla hoidetuilta potilailta kerättyjen progenitorisolujen määrää pitää määritysmenetelmään kiinnittää erityistä huomiota. Virtaussytometriamenetelmällä mitattu $CD34^+$-solujen määrä vaihtelee käytetyn metodin mukaan, ja siksi muissa laboratorioissa suoritetuista tutkimuksista saatuja suositusarvoja on tulkittava varoen.

Tilastollisen analyysin perusteella takaisin annettujen $CD34^+$-solujen määrän ja suuriannoksisen solunsalpaajahoidon jälkeen saavutetun trombosyyttisen lisääntymisnopeuden välillä on monimutkainen mutta jatkuva riippuvuussuhde.

Suositeltu kerättyjen $CD34^+$-solujen 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 kerättyjen solujen määrän ylittäessä vähimmäismäärän ja hidastuvan, kun määrä on pienempi.

Varotoimenpiteet terveiden luovuttajien perifeerisen veren kantasolujen mobilisaatiossa

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

PBPC-mobilisaatiota saa harkita vain sellaisilla luovuttajilla, jotka täyttävät normaalit kantasolujen luovutuksen kliiniset ja laboratoriokriteerit, ja kiinnittäen tällöin erityistä huomiota hematologisiin arvoihin ja infektiotauteihin.

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

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

Jos leukafereeseja tarvitaan useampia kuin yksi, on kiinnitettävä erityistä huomiota luovuttajiin, joiden trombosyyttiarvo ennen leukafereesia on < 100 x 10^9/l; afareesia ei yleensä pidä tehdä, jos trombosyyttien määrä on < 75 x 10^9/l.

Leukafereesia ei pidä tehdä luovuttajille, jotka saavat antikoagulanttihoitoa tai joilla on todettu hemostaasin häiriöitä.
G-CSF-kasvutekijää PBPC-mobilisaatioon saavia luovuttajia on tarkkailtava, kunnes hematologiset arvot ovat normalisoituneet.

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

Varotoimet vaikeaa kroonista neutropeniaa sairastavilla potilailla

Filgrastiimia ei pidä antaa potilaille, joilla on vaikea synnynnäinen neutropenia ja joille kehittyy leukemia tai joilla on merkkejä leukeemisesta kehityksestä.

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

Transformaatio leukemiaksi tai myelodysplastiseksi oireyhtymäksi
Vaikea krooninen neutropenia täytyy diagnosoida huolellisesti, jotta se voidaan erottaa muista hematopoieettisista häiriöistä, kuten aplastisesta anemiasta, myelodysplasiasta ja myelooisesta leukemiasta. Ennen hoidon aloittamista potilaalta pitää tutkia täydellinen verenkuva mukaan lukien valkosolujen erittelylaskenta ja trombosyyttiarvo, ja lisäksi on tutkittava luuytimen morfologia ja karyotyyppi.

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

Muut varotoimet
Muista syistä, esim. virusinfektiosta, johtuvan ohimenevän neutropenian mahdollisuus on suljettava pois.

Hematuria oli yleistä ja proteinuriaa on esiintynyt pienellä määrällä potilaita. Virtsa-analyyseja on tehtävä säännöllisesti näiden havaitsemiseksi.

Turvallisuutta ja tehoa ei ole vahvistettu vastasyntyneillä lapsilla eikä autoimmuunineutropenia-potilailla.

Varotoimet HIV-infektiopotilailla

Veriarvot
Absoluuttista neutrofiilien määrää (ANC) on seurattava huolellisesti varsinkin filgrastiimihoidon ensimmäisten viikkojen aikana. Jotkut potilaat voivat reagoida hyvin nopeasti ja neutrofiilien määrä

voi suurentua huomattavasti ensimmäisen filgrastiimiannoksen jälkeen. ANC on syytä mitata päivittäin ensimmäisten 2–3 päivän aikana filgrastiimihoidon aloittamisen jälkeen. Sen jälkeen suositellaan ANC-arvon mittaamista vähintään kaksi kertaa viikossa kahden ensimmäisen viikon ajan ja sen jälkeen kerran viikossa tai joka toinen viikko ylläpitohoidon aikana. Käytettäessä jaksoittaisesti filgrastiimiannostusta 30 MU (300 mikrogrammaa/vrk) potilaan ANC-arvo saattaa vaihdella voimakkaasti eri määritysaikoina. Jotta voitaisiin määrittää potilaan ANC-arvon pohjalukema, verinäyte ANC-arvon tutkimiseksi suositellaan otettavan juuri ennen suunniteltua filgrastiimin antoa.

Myelosuppressiivisten lääkkeiden suurennettuihin annoksiin liittyvät riskit
Filgrastiimihoito ei yksinään estä myelosuppressiivisten lääkkeiden aiheuttamaa trombosytopeniaa eikä anemiaa. Tällaisten lääkkeiden suurempien annosten antamisen tai useampien lääkkeiden käytön mahdollistuminen filgrastiimihoidon avulla saattaa johtaa trombosytopenian ja anemian suurentuneeseen riskiin. Veriarvojen säännöllistä seurantaa suositellaan (ks. edellä).

Myelosuppressiota aiheuttavat infektiot ja syöpäsairaudet
Neutropenia saattaa johtua luuytimen infiltroituneista opportunistisista infektioista, kuten *Mycobacterium avium* -kompleksista, tai syöpäsairauksista, kuten lymfoomasta. Potilailla, joilla tiedetään olevan luuytimeen infiltroitunut infektio tai syöpäsairaus, on harkittava myös jotakin sopivaa hoitoa perussairauteen sen lisäksi, että potilaalle annetaan filgrastiimia neutropenian hoitoon. Filgrastiimin vaikutusta luuytimeen infiltroituneen infektion tai syöpäsairauden aiheuttamaan neutropeniaan ei tunneta tarkoin.

Kaikki potilaat

Tämä lääkevalmiste sisältää 50 mg sorbitolia. 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, eikä niitä pidä antaa tälle väestöryhmälle, paitsi tilanteissa, joissa lääkevalmisteen käytölle on ehdoton kliininen tarve eikä muita hoitovaihtoehtoja 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”.

Esitäytetyn ruiskun neulansuojus sisältää kuivaa luonnonkumia (lateksin johdannainen), joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja filgrastiimin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta. Kaniineilla on havaittu sikiömenetysten esiintymistiheyden suurentuneen moninkertaisilla annoksilla kliiniseen altistukseen nähden ja käytettäessä emolle toksisia annoksia (ks. kohta 5.3). Kirjallisuudessa on mainintoja tapauksista, joissa filgrastiimin on osoitettu kulkeutuvan istukan läpi raskaana olevilla naisilla.
Filgrastiimin käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö filgrastiimi/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko filgrastiimihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Rotilla tehdyissä tutkimuksissa filgrastiimi ei vaikuttanut haitallisesti urosten eikä naaraiden hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Filgrastiimilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Huimausta saattaa esiintyä filgrastiimin antamisen jälkeen (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Vakavimpia filgrastiimihoidon aikana esiintyviä haittavaikutuksia ovat: anafylaktinen reaktio, vaikeat keuhkoihin kohdistuneet haittavaikutukset (mukaan lukien interstitiaalinen pneumonia ja ARDS), kapillaarivuoto-oireyhtymä, splenomegalia / pernan repeämä, transformaatio myelodysplastiseksi oireyhtymäksi tai leukemiaksi vaikeaa kroonista neutropeniaa sairastavilla potilailla, käänteishyljintäreaktio allogeenisen luuytimensiirron tai perifeerisen veren kantasolujen siirron saaneilla potilailla sekä sirppisolukriisi sirppisolutautia sairastavilla potilailla.
Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat kuume, muskuloskeletaalinen kipu (mukaan lukien luukipu, selkäkipu, nivelkipu, lihaskipu, raajakipu, muskuloskeletaalinen kipu, muskuloskeletaalinen rintakipu, niskakipu), anemia, oksentelu ja pahoinvointi. Syöpäpotilailla suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa muskuloskeletaalinen kipu oli lievää tai keskivaikeaa 10 %:lla potilaista ja vaikeaa 3 %:lla potilaista.

Yhteenveto haittavaikutuksista taulukon muodossa

Alla olevien taulukkojen tiedot kuvaavat kliinisissä tutkimuksissa ja spontaanissa raportoinnissa ilmoitettuja haittavaikutuksia. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

MeDRA-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		Verenmyrkytys Keuhkoputkentulehdus Ylähengitystieinfektio Virtsatieinfektio		
Veri ja imukudos	Trombosytopenia Anemia[e]	Splenomegalia[a] Alentunut hemoglobiini[e]	Leukosytoosi[a]	Pernan repeämä[a] Sirppisoluanemia, johon liittyy sirppisolukriisi
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys Lääkeyliherkkyys[a] Käänteishyljintä-reaktio[b]	Anafylaktinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Heikentynyt ruokahalu[a] Veren laktaattidehydrogenaasiarvon kohoaminen	Hyperurikemia Veren virtsahappoarvon suureneminen	Verensokerin aleneminen Valekihti[a] (Kondrokalsinoosi Pyrofosfaattiartropatia) Neste-tasapainon häiriöt
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus		
Hermosto	Päänsärky[a]	Huimaus Hypestesia Parestesia		
Verisuonisto		Hypertensio Hypotensio	Veno-okklusiivinen sairaus[d]	Kapillaarivuoto-oireyhtymä[a] Aortiitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Veriyskä Hengenahdistus Yskä[a] Suun ja nielun kipu[a, e] Nenäverenvuoto	Akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä[a] Hengitysvaikeudet[a] Keuhkoedeema[a] Keuhkoverenvuoto Interstitiaalikeuh	

MeDRA-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)**
			kosairaus[a] Keuhkoinfiltraatti[a] Hypoksia	
Ruoansulatuselimistö	Ripuli[a, e] Oksentelu[a, e] Pahoinvointi[a]	Suukipu Ummetus[e]		
Maksa ja sappi		Hepatomegalia Veren alkalisen fosfaasiarvon kohoaminen	Aspartaattiamino-transferaasiarvon kohoaminen Gammaglutamyyli-transferaasiarvon kohoaminen	Ihovaskuliitti[a] Sweetin oireyhtymä (akuutti febriili neutrofiilidermatoosi)
Iho ja ihonalaiskudos	Hiustenlähtö[a]	Ihottuma[a] Eryteema	Makulopapulaarinen ihottuma	
Luusto, lihakset ja sidekudos	Muskuloskeletaali-nen kipu[c]	Lihaskouristukset	Osteoporoosi	Luutiheyden aleneminen Nivelreuman paheneminen
Munuaiset ja virtsatiet		Dysuria Hematuria	Proteinuria	Glomerulonefriitti Virtsa-muutokset
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys[a] Limakalvotulehdus[a] Kuume	Rintakipu[a] Kipu[a] Astenia[a] Huonovointisuus[e] Perifeerinen edeema[e]	Injektiokohdan reaktio	
Vammat ja myrkytykset		Verensiirtoreaktio[e]		

[a]Ks. kohta: Valittujen haittavaikutusten kuvaus
[b]Käänteishyljintäreaktioita (GvHD) ja kuolemantapauksia on raportoitu allogeenisen luuytimensiirron jälkeen (ks. kohta Valittujen haittavaikutusten kuvaus)
[c]Mukaan lukien luukipu, selkäkipu, nivelkipu, lihaskipu, raajakipu, muskuloskeletaalinen kipu, muskuloskeletaalinen rintakipu, niskakipu
[d]Tapaukset havaittiin markkinoilletulon jälkeen potilailla, joille suoritettiin luuytimensiirto tai PBPC-mobilisaatio
[e]Haittavaikutukset, joiden esiintyvyys oli filgrastiimihoitoa saaneilla potilailla suurempi kuin lumelääkettä saaneilla potilailla, ja joiden katsottiin liittyvän taustalla olevaan maligniteetin jälkitilaan tai solunsalpaajahoitoon

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Yliherkkyys
Kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu yliherkkyysreaktion tyyppisiä reaktioita, kuten anafylaksiaa, ihottumaa, nokkosihottumaa, angioedeemaa, hengenahdistusta ja hypotensiota ensimmäisen hoitokerran tai myöhempien hoitokertojen yhteydessä. Kaikkiaan nämä reaktiot olivat yleisimpiä laskimoon annetun annoksen jälkeen. Joissakin tapauksissa oireet ovat uusiutuneet uuden altistuksen jälkeen, mikä viittaa syy-yhteyteen. Filgrastiimin käyttö on lopetettava pysyvästi sellaisilla potilailla, joilla ilmenee vakava allerginen reaktio.

Keuhkoihin kohdistuneet haittavaikutukset
Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoilletulon jälkeen on ilmoitettu keuhkoihin kohdistuneita haittavaikutuksia, kuten interstitiaalikeuhkosairautta, keuhkoedeemaa ja keuhkoinfiltraatteja, ja joissakin tapauksissa nämä ovat johtaneet hengitysvajaukseen tai akuuttiin hengitysvaikeusoireyhtymään (ARDS), joka voi johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.4).

Splenomegalia ja pernan repeämä
Filgrastiimin antamisen jälkeen on esiintynyt splenomegaliaa ja pernan repeämiä. Pernan repeämä on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan (ks. kohta 4.4).

Kapillaarivuoto-oireyhtymä
Granulosyyttikasvutekijöiden käytön yhteydessä on raportoitu kapillaarivuoto-oireyhtymää. Sitä on yleensä havaittu potilailla, joilla on pitkälle edennytmaligni sairaus tai verenmyrkytys, tai potilailla, jotka käyttävät useita solusalpaajia, tai ovat afereesihoidossa (ks. kohta 4.4).

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

Leukosytoosi
Leukosytoosia (valkosolumäärä > 50 x 10^9/l) todettiin 41 %:lla terveistä luovuttajista ja ohimenevää trombosytopeniaa (trombosyyttimäärä < 100 x 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 filgrastiimihoitoa saaneilla syöpäpotilailla.

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

Pediatriset potilaat

Pediatrisilla potilailla tehdyistä kliinisistä filgrastiimitutkimuksista saatujen tietojen perusteella filgrastiimin turvallisuus ja teho ovat samankaltaiset solunsalpaajahoitoa saavilla aikuisilla ja lapsilla, joten viitteitä ikään liittyviin eroihin filgrastiimin farmakokinetiikassa ei ole. Ainoa johdonmukaisesti raportoitu haittavaikutus oli muskuloskeletaalinen kipu, mikä ei eroa aikuisväestöstä saaduista kokemuksista.

Filgrastiimin käyttöä pediatrisilla potilailla ei voida arvioida enempää, koska tietoa ei ole riittävästi.

Muut erityisryhmät

Iäkkäät potilaat
Hoidon yleisessä turvallisuudessa ja tehossa ei havaittu eroja sytotoksista kemoterapiaa saaneiden yli 65-vuotiaiden ja nuorten aikuisten (>18-vuotiaat) välillä, eikä kliinisissä kokemuksissa ole havaittu eroja iäkkäämpien potilaiden ja nuorten aikuisten välillä. Tiedot filgrastiimin käytöstä iäkkäillä potilailla muissa hyväksytyissä käyttöaiheissa ovat riittämättömiä.

Vaikeaa kroonista neutropeniaa sairastavat pediatriset potilaat
Pienentynyttä luuntiheyttä ja osteoporoosia on ilmoitettu esiintyneen vaikeaa kroonista neutropeniaa sairastavilla pediatrisilla potilailla, jotka saavat pitkäaikaista filgrastiimihoitoa.
Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

Grastofil-valmisteen yliannostuksen vaikutuksia ei tunneta. Filgrastiimihoidon lopettaminen pienentää yleensä neutrofiilien määrää verenkierrossa 50 % 1-2 päivässä, ja neutrofiilien määrä palautuu yleensä normaaliksi 1-7 päivässä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

Ihmisen granulosyyttikasvutekijä (G-CSF) on glykoproteiini, joka säätelee toimintakykyisten neutrofiilien tuotantoa ja vapautumista luuytimestä. Grastofil sisältää r-metHuG-CSF-kasvutekijää (filgrastiimia), joka suurentaa perifeerisen veren neutrofiilien määrää huomattavasti 24 tunnin kuluessa, ja monosyyttien määrää hieman. Joillakin vaikeaa kroonista neutropeniaa sairastavilla potilailla filgrastiimi voi suurentaa myös verenkierrossa olevien eosinofiilien ja basofiilien määrää hieman lähtötilanteeseen verrattuna; osalla näistä potilaista eosinofiliaa tai basofiliaa on saattanut esiintyä jo ennen hoitoa. Neutrofiilien lisääntyminen riippuu suositellulla annosalueella annoksesta. Filgrastiimin vaikutuksesta muodostuneet neutrofiilit toimivat normaalisti tai normaalia tehokkaammin, mikä on osoitettu kemotaksiaa ja fagosytoosia mittaavilla testeillä. Filgrastiimihoidon päätyttyä verenkierrossa olevien neutrofiilien määrä pienenee 50 % 1-2 päivässä ja palautuu normaaliksi 1-7 päivässä.

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

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

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

Retrospektiivinen eurooppalainen tutkimus, jossa arvioitiin granulosyyttikasvutekijän (G-CSF) käyttöä allogeenisen luuytimensiirron jälkeen akuuttien leukemioiden hoidossa, viittasi käänteishyljinnän (GvHD), hoitoon liittyvien kuolemantapausten ja kuolleisuuden lisääntymiseen granulosyyttikasvutekijöitä 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 9 prospektiivisen satunnaistetun tutkimuksen, 8 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%:n luottamusväli) luuytimensiirtoa seuranneen granulosyyttikasvutekijöiden käytön jälkeen					
Julkaisu	**Tutkimus-jakso**	**N**	**Akuutti asteen 2-4 GvHD**	**Krooninen GvHD**	**Hoitoon liittyvä kuol-leisuus**
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]Analyysi sisältää tutkimukset, joissa oli tänä ajanjaksona tehty luuytimensiirto; joissakin tutkimuksissa käytettiin granulosyytti-makrofagikasvutekijää (GM-CSF)
[b]Analyysi sisältää potilaat, jotka saivat luuytimensiirron tänä ajanjaksona

Filgrastiimin käyttö PBPC-mobilisaatioon terveillä luovuttajilla ennen allogeenista PBPC-siirtoa

Kun terveille luovuttajille annetaan 10 mikrogrammaa/kg/vrk ihon alle 4-5 peräkkäisenä päivänä, saadaan useimmilla luovuttajilla kerättyä $\geq 4 \times 10^6$ $CD34^+$-solua / vastaanottajan painokiloa kohti kahden leukafereesin jälkeen.

Filgrastiimin käyttö vaikeaa kroonista neutropeniaa (vaikeaa synnynnäistä, syklistä tai idiopaattista neutropeniaa) sairastavilla lapsi- tai aikuispotilailla suurentaa perifeerisen veren neutrofiilien absoluuttista määrää pitkäaikaisesti ja pienentää infektioiden ja niihin liittyvien tapahtumien määrää.

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

Kuten muillekin hematopoieettisille kasvutekijöille, G-CSF:lle on osoitettu *in vitro* stimuloivia ominaisuuksia, jotka kohdistuvat ihmisen endoteelisoluihin.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Annettaessa suositellut annokset ihon alle, seerumipitoisuudet pysyivät 10 ng/ml:n yläpuolella 8–16 tuntia.
Jakautuminen
Jakautumistilavuus veressä on noin 150 ml/kg.

Eliminaatio

Filgrastiimin puhdistuman on osoitettu noudattavan ensimmäisen kertaluvun farmakokinetiikkaa sekä ihon alle että laskimoon annettaessa. Filgrastiimin eliminaation puoliintumisaika seerumissa on noin 3,5 tuntia ja puhdistuma noin 0,6 ml/min/kg. Autologisesta luuytimensiirrosta toipuville potilaille annettu jatkuva, enintään 28 vuorokauden pituinen filgrastiimi-infuusio ei aiheuttanut lääkeaineen kumuloitumista, ja eliminaation puoliintumisaika oli samaa luokkaa.

Lineaarisuus

Filgrastiimin annoksen ja seerumipitoisuuden välillä on positiivinen lineaarinen korrelaatio riippumatta siitä, annetaanko se laskimoon vai ihon alle.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Filgrastiimia tutkittiin toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevissa tutkimuksissa, jotka kestivät enintään 1 vuoden. Näissä tutkimuksissa ilmeni odotettuja farmakologisia vaikutuksia, kuten leukosyyttien lisääntyminen, myelooinen hyperplasia luuytimessä, ekstramedullaarinen granulopoieesi ja pernan suureneminen. Kaikki nämä muutokset hävisivät, kun hoito lopetettiin.

Filgrastiimin vaikutuksia prenataaliseen kehitykseen on tutkittu rotilla ja kaneilla. Kaneilla filgrastiimin anto laskimoon (80 µg/kg/vrk) organogeneesin aikana oli emolle toksinen, ja tutkimuksessa havaittiin keskenmenojen ja implantaation jälkeisten alkionmenetysten lisääntymistä sekä poikueiden keskimääräisen koon ja sikiön painon pienenemistä.

Toisesta Grastofil-valmisteen kaltaisesta valmisteesta raportoitujen tietojen perusteella vastaavia löydöksiä ja lisäksi sikiön epämuodostumien lisääntymistä havaittiin annoksen ollessa 100 µg/kg/vrk; tämä oli emolle toksinen annos jonka aikaansaama toksinen altistus oli noin 50-90-kertainen verrattuna hoitoannosta 5 µg/kg/vrk saavien potilaiden altistukseen. Suurin haitaton annos alkio-/sikiötoksisuuden kannalta tässä tutkimuksessa oli 10 µg/kg/vrk, jonka aikaansaama systeeminen altistus oli noin 3-5-kertainen verrattuna altistuksiin, joita on havaittu kliinisellä annoksella hoitoa saaneilla potilailla.

Tiineillä rotilla ei havaittu emoon tai sikiöön kohdistuvaa toksisuutta kun annos oli enintään 575 µg/kg/vrk. Rottien poikasilla, jotka saivat filgrastiimia perinataalisen ja laktaatiokausien aikana, ilmeni viivettä ulkoisessa erilaistumisessa ja kasvun hidastumista (≥ 20 µg/kg/vrk) ja hieman alentunut eloonjäämisprosentti (100 µg/kg/vrk).

Filgrastiimilla ei havaittu vaikutusta uros- tai naarasrottien hedelmällisyyteen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Jääetikkahappo
Natriumhydroksidi
Sorbitoli (E420)

Polysorbaatti 80
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Laimennettua filgrastiimia saattaa adsorboitua lasi- ja muovimateriaaleihin.
Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Laimennetun injektio/infuusionesteen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 2–8 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste pitää käyttää heti. Jos sitä ei käytetä heti, käyttöönvalmistuksen jälkeiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, ja normaalisti ne saavat olla enintään 24 tuntia 2-8 °C:ssa, ellei laimennusta ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissa olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C). Ei saa jäätyä.

Pidä ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Jos Grastofil pääsee vahingossa jäätymään kerran, tämä ei vaikuta valmisteen säilyvyyteen. Jos Grastofil jäätyy yli 24 tunniksi tai useammin kuin kerran, valmistetta ei saa käyttää.

Polikliinisessä käytössä Grastofil-valmistetta voi sen kestoaikana säilyttää enintään yhden 15 päivän jakson ajan huoneenlämmössä (alle 25 °C). Tämän jakson päättyessä Grastofil-valmistetta ei pidä enää laittaa takaisin jääkaappiin ja se on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tyypin I lasista valmistettu esitäytetty ruisku, jossa on kiinteä, ruostumattomasta teräksestä valmistettu neula ja jonka sylinterissä on 1/40-merkinnät asteikolle 0,1 ml:sta 1 ml:aan asti. Esitäytetyn ruiskun neulansuojus sisältää kuivaa luonnonkumia (lateksia, ks. kohta 4.4). Yksi esitäytetty ruisku sisältää 0,5 ml liuosta.

Pakkauskoot: kotelo sisältää 1 tai 5 esitäytettyä ruiskua.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Grastofil voidaan tarvittaessa laimentaa 5-prosenttisella glukoosi-injektionesteellä/infuusionesteellä. Lopullisen laimennoksen pitoisuuden on aina oltava vähintään 0,2 MU (2 µg)/ml.

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

Jos filgrastiimia halutaan antaa laimeampana liuoksena kuin 1,5 MU (15 µg)/ml, liuokseen on lisättävä ihmisen seerumialbumiinia (HSA) siten, että lopulliseksi pitoisuudeksi tulee 2 mg/ml. Esimerkki: Jos lopullinen injisoitava tilavuus on 20 ml ja filgrastiimin kokonaisannos on alle 30 MU (300 µg), on 200 mg/ml:n (20-prosenttista) ihmisen albumiiniliuosta lisättävä 0,2 ml.

Grastofil-valmisteessa ei ole säilöntäainetta. Mahdollisen mikrobikontaminaation estämiseksi Grastofil esitäytetyt ruiskut on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Kun Grastofil laimennetaan 5-prosenttisella glukoosilla, se on yhteensopiva lasin ja erilaisten muovien, kuten PVC:n, polyolefiinin (polypropyleenin ja polyetyleenin kopolymeeri) ja polypropeenin, kanssa.
Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Espanja

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/877/003
EU/1/13/877/004

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18 lokakuu 2013
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 4 lokakuu 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

KK/VVVV

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla 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)

Intas Pharmaceuticals Limited
Plot no: 423 P/A
Sarkhej Bavla Highway
Moraiya; Taluka: Sanand,
Ahmedabad – 382213 Gujarat, Intia

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

Apotex Nederland B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Alankomaat

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Puola

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 määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

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

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

(lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Grastofil 30 MU/0,5 ml injektio-/infuusioneste, liuos, esitäytetty ruisku
filgrastiimi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen 0,5 ml liuosta sisältävä ruisku sisältää 30 MU (300 mikrogrammaa) filgrastiimia (600 mikrogrammaa/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

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

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektio-/infuusioneste, liuos
1 esitäytetty 0,5 ml:n ruisku
5 esitäytettyä 0,5 ml:n ruiskua

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Vain kertakäyttöön.
Älä ravista.
Ihon alle ja 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:

Laimennettu Grastofil-injektio/infuusioneste ,on käytettävä 24 tunnin kuluessa kun se säilytetään 2–8 °C:ssa.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä.
Pidä ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Espanja

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/877/001 1 esitäytetty ruisku
EU/1/13/877/002 5 esitäytettyä ruiskua

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Grastofil 30 MU/0,5 ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

ESITÄYTETTY RUISKU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Grastofil 30 MU/0,5 ml injektio-/infuusioneste, liuos, esitäytetty ruisku
filgrastiimi
SC/IV

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

0,5 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Grastofil 48 MU/0,5 ml injektio-/infuusioneste, liuos, esitäytetty ruisku
filgrastiimi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen 0,5 ml liuosta sisältävä ruisku sisältää 48 MU (480 mikrogrammaa) filgrastiimia (960 mikrogrammaa/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

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

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektio-/infuusioneste, liuos
1 esitäytetty 0,5 ml:n ruisku
5 esitäytettyä 0,5 ml:n ruiskua

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Vain kertakäyttöön.
Älä ravista.
Ihon alle ja 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:

Laimennettu Grastofil-injektio/infuusioneste ,on käytettävä 24 tunnin kuluessa kun se säilytetään 2–8 °C:ssa.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä.
Pidä ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Espanja

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/877/003 1 esitäytetty ruisku
EU/1/13/877/004 5 esitäytettyä ruiskua

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Grastofil 48 MU/0,5 ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

ESITÄYTETTY RUISKU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Grastofil 48 MU/0,5 ml injektio-/infuusioneste, liuos, esitäytetty ruisku
filgrastiimi
SC/IV

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

0,5 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE: TIETOJA KÄYTTÄJÄLLE

Grastofil 30 MU/0,5 ml injektio-/infuusioneste, liuos, esitäytetty ruisku
filgrastiimi

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Grastofil on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Grastofiliä
3. Miten Grastofiliä käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Grastofilin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Grastofil on ja mihin sitä käytetään

Grastofil sisältää vaikuttavaa ainetta, jonka nimi on filgrastiimi. Grastofil on veren valkosolujen kasvutekijä (granulosyyttikasvutekijä) ja kuuluu sytokiinit-nimisten lääkkeiden ryhmään. Kasvutekijät ovat proteiineja, joita elimistö tuottaa luonnollisesti, mutta niitä voidaan myös valmistaa biotekniikan avulla lääkkeinä käytettäviksi. Grastofil kiihdyttää luuytimen toimintaa niin, että se alkaa tuottaa lisää valkosoluja.

Valkoisten verisolujen määrän vähenemistä (neutropeniaa) voi esiintyä useista syistä ja se heikentää elimistösi kykyä taistella infektioita vastaan. Filgrastiimi stimuloi luuydintä tuottamaan nopeasti lisää uusia valkosoluja.

Grastofiliä voidaan käyttää :

- lisäämään valkoisten verisolujen määrää solunsalpaajahoidon jälkeen infektioiden ehkäisemiseksi
- lisäämään valkoisten verisolujen määrää luuytimensiirron jälkeen infektioiden ehkäisemiseksi
- lisäämään valkoisten verisolujen määrää, jos sinulla on vaikea krooninen neutropenia, infektioiden ehkäisemiseksi
- potilailla, joilla on edennyt HIV infektio, infektioriskin ehkäisemiseksi
- ennen suuriannoksista solunsalpaajahoitoa auttamaan luuydintä tuottamaan lisää kantasoluja, jotka voidaan kerätä ja siirtää takaisin elimistöösi hoidon jälkeen. Nämä voidaan ottaa sinulta tai luovuttajalta. Kantasolut siirtyvät sitten takaisin luuytimeen ja tuottavat verisoluja.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Grastofiliä

Älä käytä Grastofiliä
- jos olet allerginen filgrastiimille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu

kohdassa 6)

Varoitukset ja varotoimet
Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Grastofiliä.

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

- osteoporoosi (luuston sairaus)
- sirppisoluanemia, sillä filgrastiimi saattaa aiheuttaa sirppisolukriisin.

.

Kerro Grastofil-hoidon aikana lääkärille välittömästi, jos:

- sinulle ilmaantuu äkillisiä allergiaoireita, kuten ihottumaa, ihon kutinaa tai nokkosihottumaa, kasvojen, huulien, kielen tai muiden ruumiinosien turvotusta, hengenahdistusta, hengityksen vinkumista tai hengitysvaikeuksia. Nämä saattavat olla vaikean allergisen reaktion (yliherkkyysreaktion) merkkejä
- sinulla ilmenee turvotusta kasvoilla tai nilkoissa, verivirtsaisuutta tai virtsan värjäytymistä ruskeaksi tai jos huomaat, että virtsan määrä on tavallista vähäisempi (glomerulonefriitti)
- sinulla on kipua ylävatsassa vasemmalla, rintakehän alapuolella vasemmalla tai vasemman olkapään kärjessä (nämä voivat olla suurentuneen pernan (splenomegalia) tai mahdollisesti pernan repeämän oireita)
- havaitset epätavallista verenvuotoa tai mustelmia (nämä voivat olla oireita verihiutaleiden vähenemisestä (trombosytopenia) ja siihen liittyvästä veren hyytymiskyvyn heikkenemisestä)

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

Filgrastiimivasteen häviäminen
Jos filgrastiimivaste häviää tai jos vasteen säilyttäminen filgrastiimille ei onnistu, lääkäri tutkii syitä tähän, myös sen, onko elimistössäsi kehittynyt vasta-aineita, jotka neutraloivat filgrastiimin vaikutusta.

Lääkäri saattaa haluta tarkkailla sinua huolellisesti, ks. pakkausselosteen kohta 4.

Jos olet potilas, jolla on vaikea krooninen neutropenia, sinulla saattaa olla suurentunut verisyövän (leukemian, myelodysplastisen oireyhtymän) riski. Keskustele lääkärisi kanssa verisyövän riskeistä kohdallasi ja tutkimuksista, joita sinulle pitää tehdä. Jos sinulle kehittyy verisyöpä tai verisyövän riski on suurentunut, älä käytä Grastofiliä, ellei lääkäri kehota sinua käyttämään sitä.

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

Ole erityisen varovainen muiden valkosoluja stimuloivien lääkkeiden kanssa
Grastofil kuuluu sellaisten lääkkeiden ryhmään, jotka stimuloivat valkosolujen tuotantoa. Sinua hoitavan terveydenhuollon ammattilaisen on aina kirjattava muistiin tarkat tiedot käyttämästäsi lääkkeestä.

Muut lääkevalmisteet ja Grastofil
Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys
Grastofiliä ei ole tutkittu raskaana olevilla tai imettävillä naisilla.

Grastofiliä ei suositella raskauden aikana.

On tärkeää kertoa lääkärille, jos
- olet raskaana tai imetät

- epäilet olevasi raskaana tai
- suunnittelet lapsen hankkimista.

Jos tulet raskaaksi Grastofil-hoidon aikana, ota yhteyttä lääkäriin.

Ellei lääkäri neuvo toisin, sinun on lopetettava imetys, jos käytät Grastofiliä.

Ajaminen ja koneiden käyttö
Grastofil-hoidolla saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita. Tämä lääke voi aiheuttaa huimausta. On suositeltavaa odottaa Grastofilin ottamisen jälkeen ja todeta, että vointisi tuntuu normaalilta, ennen kuin ajat tai käytät koneita.

Grastofil sisältää sorbitolia
Grastofil sisältää 50 mg sorbitolia 1 millilitraa kohti. 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 lääkärille 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 epämukavia tuntemuksia, kuten vatsan turpoamista, vatsan kouristuksia tai ripulia.

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

Esitäytetty Grastofil-ruisku sisältää kuivaa luonnonkumia
Esitäytetyn ruiskun neulansuojus sisältää kuivaa luonnonkumia (lateksin johdannainen), joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

3. Miten Grastofiliä käytetään

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

Miten Grastofil annetaan ja kuinka paljon sitä käytetään?

Grastofil annetaan päivittäin pistoksena ihon alla olevaan kudokseen (subkutaaninen injektio). Se voidaan myös antaa päivittäin laskimoon annettavana infuusiona (tiputus). Tavanomainen annos vaihtelee riippuen sairaudesta ja painosta. Lääkäri kertoo, kuinka paljon Grastofiliä sinun onotettava.

Potilaat, joille tehdään luuytimensiirto solunsalpaajahoidon jälkeen:
Saat normaalisti ensimmäisen annoksen Grastofiliä vähintään 24 tuntia kemoterapiahoidon jälkeen ja vähintään 24 tuntia luuydinsiirron jälkeen.

Sinulle tai sinua hoitaville henkilöille voidaan opettaa, kuinka ihonalainen pistos annetaan, jotta voit jatkaa hoitoasi kotona. Tätä ei kuitenkaan saa tehdä ennen kuin terveydenhuollon ammattilainen on antanut opastuksen siihen.

Kuinka pitkään Grastofilin käyttöä on jatkettava?

Grastofilin käyttöä on jatkettava, kunnes valkosolujesi määrä on normaali. Sinulta otetaan säännöllisesti verikokeita, jotta elimistösi valkosolujen määrää voidaan seurata. Lääkäri kertoo, kuinka pitkään sinun on käytettävä Grastofiliä.

Käyttö lapsille

Grastofiliä käytetään sellaisten lasten hoitoon, jotka saavat kemoterapiaa ja joiden valkosolujen määrä on erittäin alhainen (neutropenia). Solunsalpaajahoitoa eli kemoterapiaa saavien lasten annostus on sama kuin aikuisilla.

Grastofilin pistämisohjeet

Tässä osiossa on tietoa siitä, kuinka Grastofil-pistos annetaan itse.

Tärkeää: Älä yritä pistää lääkettä itse, jos et ole saanut siihen nimenomaista opastusta lääkäriltä tai sairaanhoitajalta.

Grastofil pistetään aivan ihon alla olevaan kudokseen. Tästä ihon alle annettavasta pistoksesta käytetään myös nimitystä subkutaaninen injektio.

Tarvittavat välineet

Kun annat itsellesi pistoksen ihon alle, tarvitset:
- uuden Grastofiliä sisältävän esitäytetyn ruiskun ja
- alkoholilla kostutettuja tai vastaavia pyyhkeitä.

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

1. Ota Grastofil-pakkaus jääkaapista. Jotta pistos olisi miellyttävämpi, ota esitäytetty ruisku huoneenlämpöön (15–25 ºC) 30 minuuttia aiemmin tai lämmitä sitä varovasti kädessäsi muutaman minuutin ajan. Älä lämmitä Grastofiliä millään muulla tavalla (esim. älä lämmitä sitä mikroaaltouunissa tai kuumassa vedessä).
2. Älä ravista esitäytettyä ruiskua.
3. Älä irrota neulan suojusta ennen kuin olet valmis pistämään.
4. Pese kätesi huolellisesti.
5. Etsi miellyttävä, hyvin valaistu paikka ja aseta kaikki välineet käden ulottuville.

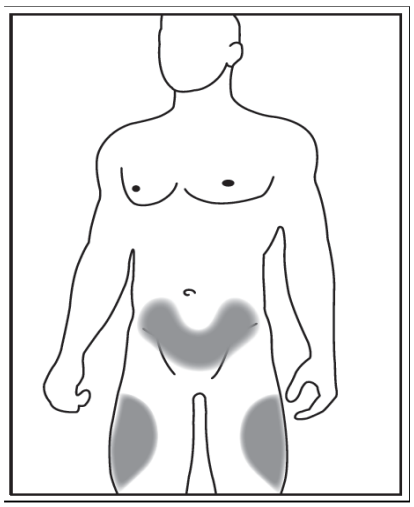
Miten valmistaudun Grastofilin pistämiseen?

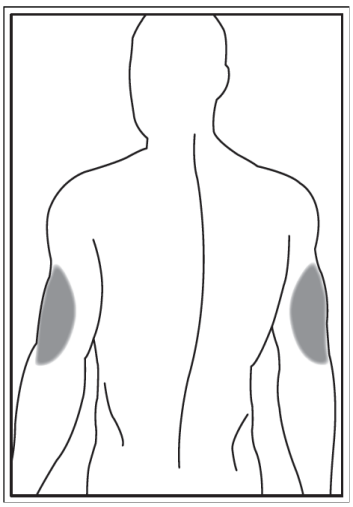
Ennen Grastofilin pistämistä sinun on toimittava seuraavasti:
1. Ota muovinen neulansuojus varovasti pois ruiskusta kiertämättä sitä, jottei neula väänny.
2. Älä koske neulaan äläkä paina mäntää.
3. Esitäytetyssä ruiskussa voi olla ilmakuplia. Sinun ei tarvitse poistaa ilmakuplia ennen pistämistä. Liuoksen pistäminen ilmakuplien kanssa ei ole haitallista.
4. Grastofil-ruiskun säiliöosassa on asteikko. Pidä ruiskua niin, että neula osoittaa ylöspäin. Paina mäntää hitaasti siihen ruiskuun merkittyyn numeroon (ml) saakka, joka vastaa lääkärin määräämää Grastofil-annosta.
5. Nyt voit käyttää esitäytettyä ruiskua.

Mihin pistän lääkkeen?

Sopivimpia pistoskohtia ovat reisien yläosat ja vatsa. Jos joku muu antaa sinulle pistoksesi, pistoskohta voi olla myös käsivarsien takaosassa.

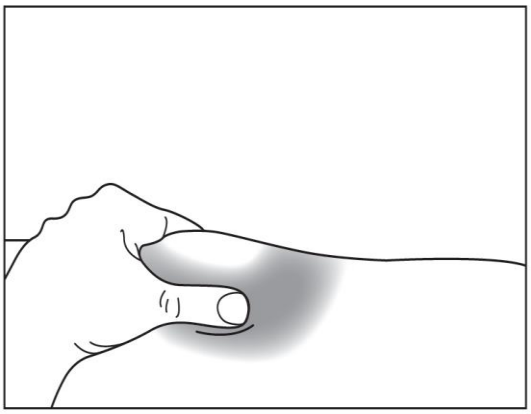
Voit vaihdella pistoskohtaa, jos huomaat jonkin kohdan punottavan tai kipeytyneen.

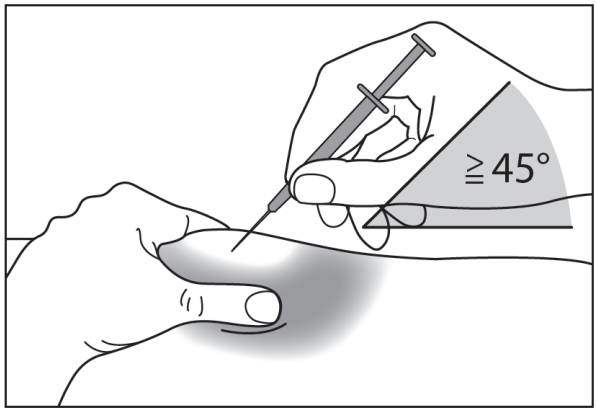




Kuinka pistän lääkkeen?

1. Desinfioi iho puhdistuspyyhkeellä ja ota ihopoimu peukalon ja etusormen väliin puristamatta sitä.
2. Työnnä neula kokonaan ihon sisään hoitajan tai lääkärin näyttämällä tavalla.
3. Vedä mäntää kevyesti ulos ja tarkista näin, ettei neula ole osunut verisuoneen. Jos ruiskussa näkyy verta, vedä neula ulos ja pistä se uudelleen toiseen kohtaan.
4. Pistä neste hitaasti ja tasaisesti pitäen ihopoimua koko ajan sormien välissä, kunnes ruisku on tyhjä.
5. Vedä neula ulos ja irrota ote ihopoimusta. Älä laita neulansuojusta takaisin käytettyjen neulojen päälle, sillä voit vahingossa pistää itseäsi.
6. Jos huomaat veriläikän, voit pyyhkiä sen varovasti pumpulilla tai liinalla. Älä hankaa pistoskohtaa. Tarvittaessa voit peittää pistoskohdan laastarilla.
7. Käytä yhtä ruiskua vain yhden pistoksen antamiseen. Älä käytä ruiskuun mahdollisesti jäänyttä Grastofiliä.





Muista: jos sinulla on ongelmia, kysy apua ja neuvoja lääkäriltä tai sairaanhoitajalta.

Jos käytät enemmän Grastofiliä kuin sinun pitäisi

Älä suurenna lääkärin määräämää annostusta. Jos epäilet pistäneesi enemmän kuin sinun pitäisi, ota mahdollisimman nopeasti yhteyttä lääkäriin.

Jos unohdat käyttää Grastofiliä

Jos olet unohtanut pistää injektion, tai olet pistänyt itseesi liian vähän valmistetta, ota yhteyttä lääkäriin niin pian kuin mahdollista..
Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Kerro lääkärille välittömästi hoidon aikana, jos:

- sinulla ilmenee allerginen reaktio, jonka oireita ovat heikotus, verenpaineen lasku, hengitysvaikeudet, kasvojen turvotus (anafylaksia), ihottuma, nokkosihottuma (urtikaria), kasvojen, huulien, suun, kielen tai kurkun turvotus (angioedeema) ja hengenahdistus (dyspnea).
- sinulla on yskää, kuumetta ja hengitysvaikeuksia (dyspnea), sillä nämä voivat olla merkkejä akuutista hengitysvaikeusoireyhtymästä (ARDS).
- sinulla todetaan munuaisvaurio (glomerulonefriitti eli munuaiskerästulehdus). Munuaisvaurioita on tavattu filgrastiimia saaneilla potilailla. Ota heti yhteys lääkäriin, jos sinulla ilmenee turvotusta kasvoilla tai nilkoissa, verivirtsaisuutta tai virtsan värjäytymistä ruskeaksi tai jos huomaat, että virtsaa tulee tavallista vähemmän.
- sinulla ilmenee jokin seuraavista haittavaikutuksista tai useampia niistä:
    - turvotusta tai pöhöttyneisyyttä, johon voi liittyä harventunutta virtsaamistarvetta, hengitysvaikeuksia, vatsan turpoamista ja täyttä oloa, ja yleistä väsymisen tunnetta. Nämä oireet kehittyvät yleensä nopeasti.

  Oireet voivat liittyä niin kutsuttuun kapillaarivuoto-oireyhtymään, joka aiheuttaa veren tihkumista pienistä verisuonista (hiussuonista) kudoksiin. Tila vaatii kiireellistä hoitoa.
- sinulla ilmenee useampia seuraavista oireista:
    - kuumetta tai vilunväristyksiä tai voimakasta palelemista, nopea sydämen syke, sekavuutta tai ajan ja 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.
- sinulla on kipua vasemmalla ylävatsassa, vasemmalla kylkiluiden alapuolella tai olkapään kärjessä, sillä syynä voi olla pernan sairaus (pernan suurentuminen (splenomegalia) tai pernan repeämä).
- saat hoitoa vaikeaan krooniseen neutropeniaan ja virtsassasi on verta (verivirtsaisuus eli hematuria). Jos sinulle ilmaantuu tämä haittavaikutus tai jos sinulla on todettu valkuaista virtsassa (proteinuriaa), lääkäri saattaa määrätä säännöllisiä virtsakokeita.

Grastofilin yleinen haittavaikutus on lihas- tai luukipu (muskuloskeletaalinen kipu), jota voidaan lievittää ottamalla tavallista kipulääkettä (analgeetti). Potilailla, joille tehdään kantasolu- tai luuytimensiirto, voi ilmetä käänteishyljintäreaktiota (GvHD). Se on luovutettujen solujen reaktio siirteen saavaa potilasta kohtaan. Merkkejä ja oireita ovat mm. kämmenien tai jalkapohjien ihottuma sekä haavaumat suussa, suolistossa, maksassa, iholla tai silmissä, keuhkoissa, emättimessä ja nivelissä.

Terveillä kantasoluluovuttajilla saatetaan havaita valkosolujen lisääntymistä (leukosytoosi) ja verihiutaleiden vähenemistä, mikä vähentää veresi hyytymiskykyä (trombosytopenia). Lääkäri seuraa näitä.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä käyttäjällä kymmenestä):
- veren hyytymistä edistävien verihiutaleiden määrän väheneminen (trombosytopenia)
- veren punasolujen väheneminen (anemia)
- päänsärky
- ripuli
- oksentelu
- pahoinvointi

- epätavallinen hiustenlähtö tai oheneminen (alopekia)
- väsymys
- suusta peräaukkoon kulkevan ruuansulatuskanavan pinnan aristus ja turvotus (limakalvotulehdus)
- kuume (pyreksia).

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä kymmenestä):
- keuhkoputkitulehdus (bronkiitti)
- ylähengitystieinfektio
- virtsatieinfektio
- virtsatieinfektio heikentynyt
- nukkumisvaikeudet (unettomuus)
- huimaus
- heikentynyt tuntoaisti, etenkin iholla (hypestesia)
- käsien tai jalkojen kihelmöinti tai puutuminen (parestesia)
- matala verenpaine (hypotensio)
- korkea verenpaine (hypertensio)
- yskä
- veriyskä (hemoptyysi)
- suun ja nielun kipu (orofaryngeaalinen kipu)
- nenäverenvuoto (epistaksis)
- ummetus
- suukipu
- laajentunut maksa (hepatomegalia)
- ihottuma
- ihon punoitus (eryteema)
- lihaskouristus
- virtsaamiskipu (dysuria)
- rintakipu
- kipu
- yleinen heikkous (astenia)
- yleinen huonovointisuus
- käsien ja jalkojen turvotus (perifeerinen ödeema)
- tiettyjen entsyymien lisääntyminen veressä
- veren kemiallisten arvojen muutokset
- verensiirtoreaktio

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä sadasta):
- valkosolujen lisääntyminen (leukosytoosi)
- allerginen reaktio (yliherkkyys)
- siirretyn luuytimen hyljintä (käänteishyljintäreaktio)
- virtsahapon suuri määrä veressä, mikä voi aiheuttaa kihtiä (hyperurikemia) (veren virtsahapon runsaus)
- maksan pienten verisuonien tukkiutumisen aiheuttama maksavaurio (veno-okklusiivinen sairaus)
- keuhkojen vajaatoiminta, joka aiheuttaa hengenahdistusta (hengitysvaje)
- turvotus ja/tai nestettä keuhkoissa (keuhkoedeema)
- keuhkotulehdus (interstitiaalikeuhkosairaus)
- epänormaali keuhkoröntgen (keuhkoinfiltraatio)
- keuhkoverenvuoto
- hapenpuute keuhkoissa (hypoksia)
- näppyläinen ihottuma (makulopapulaarinen ihottuma)
- sairaus, joka johtaa luiden haurastumiseen ja heikkenemiseen sekä suurentaa luunmurtumien riskiä (osteoporoosi)

- injektiokohdan reaktio.

Harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä tuhannesta):
- vaikea luu-, rinta-, suolisto- tai nivelkipu (sirppisoluanemia, johon liittyy kriisi)
- äkillinen hengenvaarallinen allerginen reaktio (anafylaktinen reaktio)
- nivelkipu ja -turvotus, muistuttaa kihtiä (valekihti)
- muutos elimistön nestetasapainon säätelyssä, mikä voi aiheuttaa turvotusta (nestetasapainon häiriöt)
- ihon verisuonitulehdus (ihon vaskuliitti)
- luumunväriset, kohonneet ja kivuliaat haavaumat raajoissa sekä joskus kasvoissa ja kaulassa ja kuume (Sweetin oireyhtymä)
- nivelreuman paheneminen
- epätavalliset muutokset virtsassa
- luutiheyden vähentyminen
- aortan (päävaltimo, joka kuljettaa verta sydämestä elimistöön) tulehdus, ks. kohta 2.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. Grastofilin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Säilytä jääkaapissa (2°C-8°C). Ei saa jäätyä.

Pidä esitäytetty ruisku pakkauksessa. Herkkä valolle.

Grastofil-valmistetta voi säilyttää enintään yhden 15 päivän jakson ajan huoneenlämmössä (alle 25 °C). Tämän 15 päivän jakson tulee päättyä ennen pakkauksessa mainittua viimeistä käyttöpäivämäärää. Huoneenlämmössä ollutta Grastofil-valmistetta ei pidä enää laittaa takaisin jääkaappiin. Yli 15 päivää huoneenlämmössä olleita Grastofil-ruiskuja ei pidä käyttää ja ne on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat siinä värimuutoksia, sameutta tai hiukkasia. Sen on oltava kirkas ja väritön neste.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Grastofil sisältää

- Vaikuttava aine on filgrastiimi. Yksi ml liuosta sisältää 60 miljoonaa yksikköä (MU) (vastaa 600 mikrogrammaa [µg]) filgrastiimia. Yksi esitäytetty ruisku sisältää 30 MU (300 µg) filgrastiimia 0,5 ml:ssa liuosta.
- Muut aineet ovat jääetikkahappo, natriumhydroksidi, sorbitoli (E420) polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi. Ks. kohta 2 ”Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Grastofiliä”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Grastofil on kirkas, väritön injektio- tai infuusioneste. Se toimitetaan injektioneulalla varustetussa esitäytetyssä ruiskussa, jonka sylinterissä on 1/40-merkintä asteikolle 0,1 ml:sta 1 ml:aan asti. Yksi esitäytetty ruisku sisältää 0,5 ml liuosta.

Grastofil on saatavana pakkauksissa, joissa on 1 ja 5 esitäytettyä ruiskua.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Espanja

Valmistaja

Apotex Nederland B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Alankomaat

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Puola

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / MT / NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK / UK(NI)
Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Rafarm AEBE
Κορίνθου 12, Ν. Ψυχικό, 15451, Αθήνα
Τηλ: +30/2106776550

Tämä pakkausseloste on tarkastettu viimeksi: KK/VVVV

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

http://www.ema.europa.eu

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi potilaalle annetun valmisteen nimi ja eränumero on kirjattava selkeästi.

Tarvittaessa Grastofil voidaan laimentaa 5-prosenttisella glukoosilla. Lopullisen laimennoksen pitoisuuden on aina oltava vähintään 0,2 MU (2 µg)/ml.

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

Mikäli filgrastiimia halutaan antaa laimeampana liuoksena kuin 1,5 MU (15 µg)/ml, on liuokseen lisättävä ihmisen seerumialbumiinia siten, että lopulliseksi pitoisuudeksi tulee 2 mg/ml. Esimerkki: Jos lopullisen injektion tilavuus on 20 ml ja filgrastiimin kokonaisannos on alle 30 MU (300 µg), pitää ihmisen albumiiniliuosta 200 mg/ml (20 %) lisätä 0,2 ml.
Kun filgrastiimi laimennetaan 5-prosenttisella glukoosilla, Grastofil on yhteensopiva lasin ja erilaisten muovien, kuten PVC:n, polyolefiinin (polypropeenin ja polyeteenin kopolymeeri) ja polypropeenin, kanssa.

PAKKAUSSELOSTE: TIETOJA KÄYTTÄJÄLLE

Grastofil 48 MU/0,5 ml injektio-/infuusioneste, liuos, esitäytetty ruisku
filgrastiimi

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Grastofil on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Grastofiliä
3. Miten Grastofiliä käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Grastofilin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Grastofil on ja mihin sitä käytetään

Grastofil sisältää vaikuttavaa ainetta, jonka nimi on filgrastiimi. Grastofil on veren valkosolujen kasvutekijä (granulosyyttikasvutekijä) ja kuuluu sytokiinit-nimisten lääkkeiden ryhmään. Kasvutekijät ovat proteiineja, joita elimistö tuottaa luonnollisesti, mutta niitä voidaan myös valmistaa biotekniikan avulla lääkkeinä käytettäviksi.

Grastofil kiihdyttää luuytimen toimintaa niin, että se alkaa tuottaa lisää valkosoluja. Valkoisten verisolujen määrän vähenemistä (neutropeniaa) voi esiintyä useista syistä ja se heikentää elimistösi kykyä taistella infektioita vastaan. Filgrastiimi stimuloi luuydintä tuottamaan nopeasti lisää uusia valkosoluja.

Grastofiliä voidaan käyttää:

- lisäämään valkoisten verisolujen määrää solunsalpaajahoidon jälkeen infektioiden ehkäisemiseksi
- lisäämään valkoisten verisolujen määrää luuytimensiirron jälkeen infektioiden ehkäisemiseksi
- lisäämään valkoisten verisolujen määrää, jos sinulla on vaikea krooninen neutropenia, infektioiden ehkäisemiseksi
- potilailla, joilla on edennyt HIV infektio, infektioriskin ehkäisemiseksi
- ennen suuriannoksista solunsalpaajahoitoa auttamaan luuydintä tuottamaan lisää kantasoluja, jotka voidaan kerätä ja siirtää takaisin elimistöösi hoidon jälkeen. Nämä voidaan ottaa sinulta tai luovuttajalta. Kantasolut siirtyvät sitten takaisin luuytimeen ja tuottavat verisoluja.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Grastofiliä

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

Varoitukset ja varotoimet
Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Grastofiliä.

Kerro lääkärille aina ennen hoidon aloittamista, **jos sinulla on:**
- osteoporoosi (luuston sairaus)
- sirppisoluanemia, sillä filgrastiimi saattaa aiheutaa sirppisolukriisin.

Kerro Grastofil-hoidon aikana lääkärille välittömästi, jos:

- sinulle ilmaantuu äkillisiä allergiaoireita, kuten ihottumaa, ihon kutinaa tai nokkosihottumaa, kasvojen, huulien, kielen tai muiden ruumiinosien turvotusta, hengenahdistusta, hengityksen vinkumista tai hengitysvaikeuksia. Nämä saattavat olla vaikean allergisen reaktion (yliherkkyysreaktion) merkkejä
- sinulla ilmenee turvotusta kasvoilla tai nilkoissa, verivirtsaisuutta tai virtsan värjäytymistä ruskeaksi tai jos huomaat, että virtsan määrä on tavallista vähäisempi (glomerulonefriitti)
- sinulla on kipua ylävatsassa vasemmalla, rintakehän alapuolella vasemmalla tai vasemman olkapään kärjessä (nämä voivat olla suurentuneen pernan (splenomegalia) tai mahdollisesti pernan repeämän oireita)
- havaitset epätavallista verenvuotoa tai mustelmia (nämä voivat olla oireita verihiutaleiden vähenemisestä (trombosytopenia) ja siihen liittyvästä veren hyytymiskyvyn heikkenemisestä)

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

Filgrastiimivasteen häviäminen
Jos filgrastiimivaste häviää tai jos vasteen säilyttäminen filgrastiimille ei onnistu, lääkäri tutkii syitä tähän, myös sen, onko elimistössäsi kehittynyt vasta-aineita, jotka neutraloivat filgrastiimin vaikutusta.

Lääkäri saattaa haluta tarkkailla sinua huolellisesti, ks. pakkausselosteen kohta 4.

Jos olet potilas, jolla on vaikea krooninen neutropenia, sinulla saattaa olla suurentunut verisyövän (leukemian, myelodysplastisen oireyhtymän) riski. Keskustele lääkärisi kanssa verisyövän riskeistä kohdallasi ja tutkimuksista, joita sinulle pitää tehdä. Jos sinulle kehittyy verisyöpä tai verisyövän riski on suurentunut, älä käytä Grastofiliä, ellei lääkäri kehota sinua käyttämään sitä.

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

Ole erityisen varovainen muiden valkosoluja stimuloivien lääkkeiden kanssa
Grastofil kuuluu sellaisten lääkkeiden ryhmään, jotka stimuloivat valkosolujen tuotantoa. Sinua hoitavan terveydenhuollon ammattilaisen on aina kirjattava muistiin tarkat tiedot käyttämästäsi lääkkeestä.
Muut lääkevalmisteet ja Grastofil
Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys
Grastofiliä ei ole tutkittu raskaana olevilla tai imettävillä naisilla.

Grastofiliä ei suositella raskauden aikana.

On tärkeää kertoa lääkärille, jos
- olet raskaana tai imetät
- epäilet olevasi raskaana tai
- suunnittelet lapsen hankkimista.

Jos tulet raskaaksi Grastofil-hoidon aikana, ota yhteyttä lääkäriin.

Ellei lääkäri neuvo toisin, sinun on lopetettava imetys, jos käytät Grastofiliä.

Ajaminen ja koneiden käyttö
Grastofil-hoidolla saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita. On kuitenkin suositeltavaa odottaa Grastofilin ottamisen jälkeen ja todeta, että vointisi tuntuu normaalilta, ennen kuin ajat tai käytät koneita.

Grastofil sisältää sorbitolia
Grastofil sisältää 50 mg sorbitolia 1 millilitraa kohti. Sorbitoli on fruktoosin lähde. Jos sinulla (tai lapsellasi) on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI, harvinainen perinnöllinen 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 lääkärille 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 epämukavia tuntemuksia, kuten vatsan turpoamista, vatsan kouristuksia tai ripulia.

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

Esitäytetty Grastofil-ruisku sisältää kuivaa luonnonkumia
Esitäytetyn ruiskun neulansuojus sisältää kuivaa luonnonkumia (lateksin johdannainen), joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

3. Miten Grastofiliä käytetään

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

Miten Grastofil annetaan ja kuinka paljon sitä käytetään?

Grastofil annetaan päivittäin pistoksena ihon alla olevaan kudokseen (subkutaaninen injektio). Se voidaan myös antaa päivittäin laskimoon annettavana infuusiona (tiputus). Tavanomainen annos vaihtelee riippuen sairaudesta ja painosta. Lääkäri kertoo, kuinka paljon Grastofiliä sinun on käytettävä.

<u>Potilaat, joille tehdään luuytimensiirto solunsalpaajahoidon jälkeen:</u>
Saat normaalisti ensimmäisen annoksen Grastofiliä vähintään 24 tuntia kemoterapiahoidon jälkeen ja vähintään 24 tuntia luuydinsiirron jälkeen.

Sinulle tai sinua hoitaville henkilöille voidaan opettaa, kuinka ihonalainen pistos annetaan, jotta voit jatkaa hoitoasi kotona. Tätä ei kuitenkaan saa tehdä ennen kuin terveydenhuollon ammattilainen on antanut opastuksen siihen.

Kuinka pitkään Grastofilin käyttöä on jatkettava?

Grastofilin käyttöä on jatkettava, kunnes valkosolujesi määrä on normaali. Sinulta otetaan säännöllisesti verikokeita, jotta elimistösi valkosolujen määrää voidaan seurata. Lääkäri kertoo, kuinka pitkään sinun on käytettävä Grastofiliä.

Käyttö lapsille

Grastofiliä käytetään sellaisten lasten hoitoon, jotka saavat kemoterapiaa ja joiden valkosolujen määrä on erittäin alhainen (neutropenia). Solunsalpaajahoitoa eli kemoterapiaa saavien lasten annostus on sama kuin aikuisilla.

Grastofilin pistämisohjeet

Tässä osiossa on tietoa siitä, kuinka Grastofil-pistos annetaan itse.

Tärkeää: Älä yritä pistää lääkettä itse, jos et ole saanut siihen nimenomaista opastusta lääkäriltä tai sairaanhoitajalta.

Grastofil pistetään aivan ihon alla olevaan kudokseen. Tästä ihon alle annettavasta pistoksesta käytetään myös nimitystä subkutaaninen injektio.

Tarvittavat välineet

Kun annat itsellesi pistoksen ihon alle, tarvitset:
- uuden Grastofiliä sisältävän esitäytetyn ruiskun ja
- alkoholilla kostutettuja tai vastaavia pyyhkeitä.

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

1. Ota Grastofil-pakkaus jääkaapista. Jotta pistos olisi miellyttävämpi, ota esitäytetty ruisku huoneenlämpöön (15–25 ºC) 30 minuuttia aiemmin tai lämmitä sitä varovasti kädessäsi muutaman minuutin ajan. Älä lämmitä Grastofiliä millään muulla tavalla (esim. älä lämmitä sitä mikroaaltouunissa tai kuumassa vedessä).
2. Älä ravista esitäytettyä ruiskua.
3. Älä irrota neulan suojusta ennen kuin olet valmis pistämään.
4. Pese kätesi huolellisesti.
5. Etsi miellyttävä, hyvin valaistu paikka ja aseta kaikki välineet käden ulottuville.

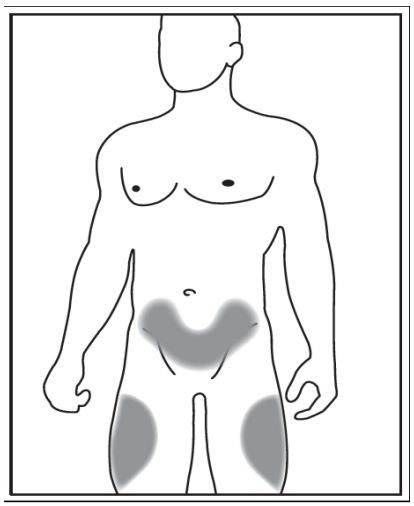
Miten valmistaudun Grastofilin pistämiseen?

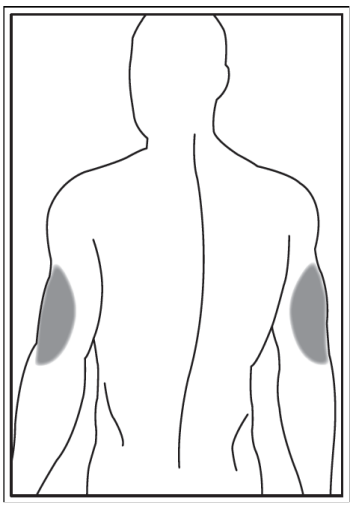
Ennen Grastofilin pistämistä sinun on toimittava seuraavasti:
1. Ota muovinen neulansuojus varovasti pois ruiskusta kiertämättä sitä, jottei neula väänny.
2. Älä koske neulaan äläkä paina mäntää.
3. Esitäytetyssä ruiskussa voi olla ilmakuplia. Sinun ei tarvitse poistaa ilmakuplia ennen pistämistä. Liuoksen pistäminen ilmakuplien kanssa ei ole haitallista.
4. Grastofil-ruiskun säiliöosassa on asteikko. Pidä ruiskua niin, että neula osoittaa ylöspäin. Paina mäntää hitaasti siihen ruiskuun merkittyyn numeroon (ml) saakka, joka vastaa lääkärin määräämää Grastofil-annosta.
5. Nyt voit käyttää esitäytettyä ruiskua.

Mihin pistän lääkkeen?

Sopivimpia pistoskohtia ovat reisien yläosat ja vatsa. Jos joku muu antaa sinulle pistoksesi, pistoskohta voi olla myös käsivarsien takaosassa.

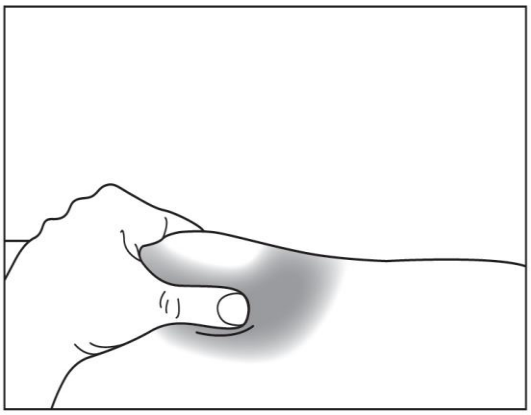
Voit vaihdella pistoskohtaa, jos huomaat jonkin kohdan punottavan tai kipeytyneen.

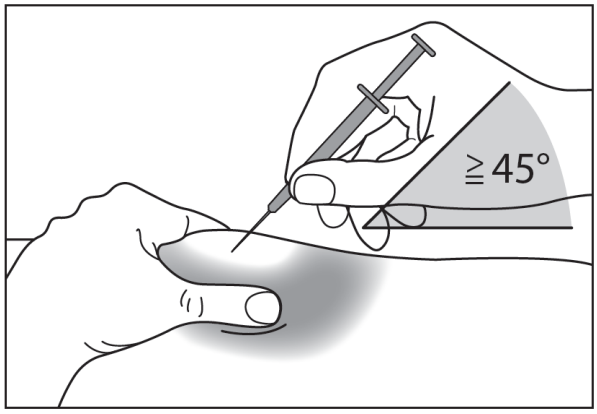




Kuinka pistän lääkkeen?

1. Desinfioi iho puhdistuspyyhkeellä ja ota ihopoimu peukalon ja etusormen väliin puristamatta sitä.
2. Työnnä neula kokonaan ihon sisään hoitajan tai lääkärin näyttämällä tavalla.
3. Vedä mäntää kevyesti ulos ja tarkista näin, ettei neula ole osunut verisuoneen. Jos ruiskussa näkyy verta, vedä neula ulos ja pistä se uudelleen toiseen kohtaan.
4. Pistä neste hitaasti ja tasaisesti pitäen ihopoimua koko ajan sormien välissä, kunnes ruisku on tyhjä.
5. Vedä neula ulos ja irrota ote ihopoimusta. Älä laita neulansuojusta takaisin käytettyjen neulojen päälle, sillä voit vahingossa pistää itseäsi.
6. Jos huomaat veriläikän, voit pyyhkiä sen varovasti pumpulilla tai liinalla. Älä hankaa pistoskohtaa. Tarvittaessa voit peittää pistoskohdan laastarilla.
7. Käytä yhtä ruiskua vain yhden pistoksen antamiseen. Älä käytä ruiskuun mahdollisesti jäänyttä Grastofiliä.





Muista: jos sinulla on ongelmia, kysy apua ja neuvoja lääkäriltä tai sairaanhoitajalta.

Jos käytät enemmän Grastofiliä kuin sinun pitäisi

Älä suurenna lääkärin määräämää annostusta. Jos epäilet pistäneesi enemmän kuin sinun pitäisi, ota mahdollisimman nopeasti yhteyttä lääkäriin.

Jos unohdat käyttää Grastofiliä

Jos olet unohtanut pistää injektion tai olet pistänyt itseesi liian vähän valmistetta, ota yhteyttä lääkäriin niin pian kuin mahdollista.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.
Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, sairaanhoitajan tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Kerro lääkärille välittömästi hoidon aikana, jos:

- sinulla ilmenee allerginen reaktio, jonka oireita ovat heikotus, verenpaineen lasku, hengitysvaikeudet, kasvojen turvotus (anafylaksia), ihottuma, nokkosihottuma (urtikaria), kasvojen, huulien, suun, kielen tai kurkun turvotus (angioedeema) ja hengenahdistus (dyspnea).
- sinulla on yskää, kuumetta ja hengitysvaikeuksia (dyspnea), sillä nämä voivat olla merkkejä akuutista hengitysvaikeusoireyhtymästä (ARDS).
- sinulla todetaan munuaisvaurio (glomerulonefriitti eli munuaiskerästulehdus). Munuaisvaurioita on tavattu filgrastiimia saaneilla potilailla. Ota heti yhteys lääkäriin, jos sinulla ilmenee turvotusta kasvoilla tai nilkoissa, verivirtsaisuutta tai virtsan värjäytymistä ruskeaksi tai jos huomaat, että virtsaa tulee tavallista vähemmän.
- sinulla ilmenee jokin seuraavista haittavaikutuksista tai useampia niistä:
    - turvotusta tai pöhöttyneisyyttä, johon voi liittyä harventunutta virtsaamistarvetta, hengitysvaikeuksia, vatsan turpoamista ja täyttä oloa, ja yleistä väsymisen tunnetta. Nämä oireet kehittyvät yleensä nopeasti.

  Oireet voivat liittyä niin kutsuttuun kapillaarivuoto-oireyhtymään, joka aiheuttaa veren tihkumista pienistä verisuonista (hiussuonista) kudoksiin. Tila vaatii kiireellistä hoitoa. jos sinulla ilmenee useampia seuraavista oireista:
    - kuumetta tai vilunväristyksiä tai voimakasta palelemista, nopea sydämen syke, sekavuutta tai ajan ja 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.
- sinulla on kipua vatsan ylävasemmalla alueella, rintakehän alavasemmalla puolella tai olkapään kärjessä, sillä pernassasi saattaa olla häiriö (pernan suureneminen (splenomegalia) tai pernan repeämä). jos sinulla on kipua vasemmalla ylävatsassa, vasemmalla kylkiluiden alapuolella tai olkapään kärjessä, sillä syynä voi olla pernan sairaus (pernan suurentuminen (splenomegalia) tai pernan repeämä).
- saat hoitoa vaikeaan krooniseen neutropeniaan ja virtsassasi on verta (verivirtsaisuus eli hematuria). Jos sinulle ilmaantuu tämä haittavaikutus tai jos sinulla on todettu valkuaista virtsassa (proteinuriaa), lääkäri saattaa määrätä säännöllisiä virtsakokeita.

Grastofilin yleinen haittavaikutus on lihas- tai luukipu (muskuloskeletaalinen kipu), jota voidaan lievittää ottamalla tavallista kipulääkettä (analgeetti). Potilailla, joille tehdään kantasolu- tai luuytimensiirto, voi ilmetä käänteishyljintäreaktiota (GvHD). Se on luovutettujen solujen reaktio siirteen saavaa potilasta kohtaan. Merkkejä ja oireita ovat mm. kämmenien tai jalkapohjien ihottuma sekä haavaumat suussa, suolistossa, maksassa, iholla tai silmissä, keuhkoissa, emättimessä ja nivelissä.

Terveillä kantasoluluovuttajilla saatetaan havaita valkosolujen lisääntymistä (leukosytoosi) ja verihiutaleiden vähenemistä, mikä vähentää veresi hyytymiskykyä (trombosytopenia). Lääkäri seuraa näitä.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä käyttäjällä kymmenestä):
- veren hyytymistä edistävien verihiutaleiden määrän väheneminen (trombosytopenia)
- veren punasolujen väheneminen (anemia)
- päänsärky

- ripuli
- oksentelu
- pahoinvointi
- epätavallinen hiustenlähtö tai oheneminen (alopekia)
- väsymys
- suusta peräaukkoon kulkevan ruuansulatuskanavan pinnan aristus ja turvotus (limakalvotulehdus)
- kuume (pyreksia)

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä kymmenestä):
- keuhkoputkitulehdus (bronkiitti)
- ylähengitystieinfektio
- virtsatieinfektio
- virtsatieinfektio heikentynyt
- nukkumisvaikeudet (unettomuus)
- huimaus
- heikentynyt tuntoaisti, etenkin iholla (hypestesia)
- käsien tai jalkojen kihelmöinti tai puutuminen (parestesia)
- matala verenpaine (hypotensio)
- korkea verenpaine (hypertensio)
- yskä
- veriyskä (hemoptyysi)
- suun ja nielun kipu (orofaryngeaalinen kipu)
- nenäverenvuoto (epistaksis)
- ummetus
- suukipu
- laajentunut maksa (hepatomegalia)
- ihottuma
- ihon punoitus (eryteema)
- lihaskouristus
- virtsaamiskipu (dysuria)
- rintakipu
- kipu
- yleinen heikkous (astenia)
- yleinen huonovointisuus
- käsien ja jalkojen turvotus (perifeerinen ödeema)
- tiettyjen entsyymien lisääntyminen veressä
- veren kemiallisten arvojen muutokset
- verensiirtoreaktio

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä sadasta):
- valkosolujen lisääntyminen (leukosytoosi)
- allerginen reaktio (yliherkkyys)
- siirretyn luuytimen hyljintä (käänteishyljintäreaktio)
- virtsahapon suuri määrä veressä, mikä voi aiheuttaa kihtiä (hyperurikemia) (veren virtsahapon runsaus)
- maksan pienten verisuonien tukkiutumisen aiheuttama maksavaurio (veno-okklusiivinen sairaus)
- keuhkojen vajaatoiminta, joka aiheuttaa hengenahdistusta (hengitysvaje)
- turvotus ja/tai nestettä keuhkoissa (keuhkoedeema)
- keuhkotulehdus (interstitiaalikeuhkosairaus)
- epänormaali keuhkoröntgen (keuhkoinfiltraatio)
- keuhkoverenvuoto
- hapenpuute keuhkoissa (hypoksia)

- näppyläinen ihottuma (makulopapulaarinen ihottuma)
- sairaus, joka johtaa luiden haurastumiseen ja heikkenemiseen sekä suurentaa luunmurtumien riskiä (osteoporoosi)
- injektiokohdan reaktio

Harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä tuhannesta):
- vaikea luu-, rinta-, suolisto- tai nivelkipu (sirppisoluanemia, johon liittyy kriisi)
- äkillinen hengenvaarallinen allerginen reaktio (anafylaktinen reaktio)
- nivelkipu ja -turvotus, muistuttaa kihtiä (valekihti)
- muutos elimistön nestetasapainon säätelyssä, mikä voi aiheuttaa turvotusta (nestetasapainon häiriöt)
- ihon verisuonitulehdus (ihon vaskuliitti)
- luumunväriset, kohonneet ja kivuliaat haavaumat raajoissa sekä joskus kasvoissa ja kaulassa ja kuume (Sweetin oireyhtymä)
- nivelreuman paheneminen
- epätavalliset muutokset virtsassa
- luutiheyden vähentyminen
- aortan (päävaltimo, joka kuljettaa verta sydämestä elimistöön) tulehdus, ks. kohta 2.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. Grastofilin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Säilytä jääkaapissa (2°C-8°C). Ei saa jäätyä.

Pidä esitäytetty ruisku pakkauksessa. Herkkä valolle.

Grastofil-valmistetta voi säilyttää enintään yhden 15 päivän jakson ajan huoneenlämmössä (alle 25 °C). Tämän 15 päivän jakson tulee päättyä ennen pakkauksessa mainittua viimeistä käyttöpäivämäärää. Huoneenlämmössä ollutta Grastofil-valmistetta ei pidä enää laittaa takaisin jääkaappiin. Yli 15 päivää huoneenlämmössä olleita Grastofil-ruiskuja ei pidä käyttää ja ne on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat siinä värimuutoksia, sameutta tai hiukkasia. Sen on oltava kirkas ja väritön neste.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Grastofil sisältää

- Vaikuttava aine on filgrastiimi. Yksi ml liuosta sisältää 90 miljoonaa yksikköä (MU) (vastaa 900 mikrogrammaa [µg]) filgrastiimia. Yksi esitäytetty ruisku sisältää 48 MU (480 µg) filgrastiimia 0,5 ml:ssa liuosta.
- Muut aineet ovat jääetikkahappo, natriumhydroksidi, sorbitoli (E420) polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi. Ks. kohta 2 ”Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Grastofiliä”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Grastofil on kirkas, väritön injektio- tai infuusioneste. Se toimitetaan injektioneulalla varustetussa esitäytetyssä ruiskussa, jonka sylinterissä on 1/40-merkintä asteikolle 0,1 ml:sta 1 ml:aan asti. Yksi esitäytetty ruisku sisältää 0,5 ml liuosta.

Grastofil on saatavana pakkauksissa, joissa on 1 ja 5 esitäytettyä ruiskua.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Espanja

Valmistaja

Apotex Nederland B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Alankomaat

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Puola

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / MT / NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK / UK(NI)
Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Rafarm AEBE
Κορίνθου 12, Ν. Ψυχικό, 15451, Αθήνα
Τηλ: +30/2106776550

Tämä pakkausseloste on tarkastettu viimeksi: KK/VVVV

Muut tiedonlähteet

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

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi potilaalle annetun valmisteen nimi ja eränumero on kirjattava selkeästi.

Tarvittaessa Grastofil voidaan laimentaa 5-prosenttisella glukoosilla. Lopullisen laimennoksen pitoisuuden on aina oltava vähintään 0,2 MU (2 µg)/ml.

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

Mikäli filgrastiimia halutaan antaa laimeampana liuoksena kuin 1,5 MU (15 µg)/ml, on liuokseen lisättävä ihmisen seerumialbumiinia siten, että lopulliseksi pitoisuudeksi tulee 2 mg/ml. Esimerkki: Jos lopullisen injektion tilavuus on 20 ml ja filgrastiimin kokonaisannos on alle 30 MU (300 µg), pitää ihmisen albumiiniliuosta 200 mg/ml (20 %) lisätä 0,2 ml.
Kun filgrastiimi laimennetaan 5-prosenttisella glukoosilla, Grastofil on yhteensopiva lasin ja erilaisten muovien, kuten PVC:n, polyolefiinin (polypropeenin ja polyeteenin kopolymeeri) ja polypropeenin, kanssa.