

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nivestim 12 MÜ/ 0,2 ml süste-/infusioonilahus
Nivestim 30 MÜ/ 0,5 ml süste-/infusioonilahus
Nivestim 48 MÜ/ 0,5 ml süste-/infusioonilahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Nivestim 12 MÜ/0,2 ml süste-/infusioonilahus

Üks ml süste- või infusioonilahust sisaldab 60 miljonit ühikut [MÜ] (600 mikrogrammi [µg]) filgrastiimi*.

Üks eeltäidetud süstal sisaldab 12 miljonit ühikut [MÜ] (120 mikrogrammi [µg]) filgrastiimi 0,2 ml-s (0,6 mg/ml).

Nivestim 30 MÜ/0,5 ml süste-/infusioonilahus

Üks ml süste- või infusioonilahust sisaldab 60 miljonit ühikut [MÜ] (600 mikrogrammi [µg]) filgrastiimi*.

Üks eeltäidetud süstal sisaldab 30 miljonit ühikut [MÜ] (300 mikrogrammi [µg]) filgrastiimi 0,5 ml-s (0,6 mg/ml).

Nivestim 48 MÜ/0,5 ml süste-/infusioonilahus

Üks ml süste- või infusioonilahust sisaldab 96 miljonit ühikut [MÜ] (960 mikrogrammi [µg]) filgrastiimi*.

Üks eeltäidetud süstal sisaldab 48 miljonit ühikut [MÜ] (480 mikrogrammi [µg]) filgrastiimi 0,5 ml-s (0,96 mg/ml).

INN. *Filgrastimum*

*rekombinantne metionüül inimese granulotsüütide kolooniat stimuleeriv faktor [G-CSF] on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil *Escherichia coli* tüves (BL21).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga milliliiter sisaldab 50 mg sorbitooli (E420) (vt lõik 4.4).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süste-/infusioonilahus (injektsioon/infusioon).

Selge, värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Filgrastiim on näidustatud neutropeenia kestuse lühendamiseks ja febrilise neutropeenia esinemissageduse vähendamiseks pahaloomuliste kasvajate (välja arvatud kroonilise müeloidse leukeemia ja müelodüsplastiliste sündroomide) raviks tsütotoksilist kemoterapiat saavatel patsientidel ning neutropeenia kestuse lühendamiseks patsientidel, kes saavad müeloablatiivset ravi, millele järgneb luuüdi siirdamine, ning kellel on suurenenud risk pikaajalise raske neutropeenia tekkeks.

Filgrastiimi ohutus ja efektiivsus on sarnased nii tsütotoksilist kemoterapiat saavatel täiskasvanutel kui lastel.

Filgrastiim on näidustatud vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks perifeersesse verre (PBPC).

Filgrastiimi pikaajaline manustamine neutrofiilide hulga suurendamiseks ning infektsioosete tüsistuste esinemissageduse ja kestuse vähendamiseks on näidustatud raskekujulise kaasasündinud, tsüklilise või idiopaatilise neutropeeniaga lastele ja täiskasvanud patsientidele, kellel on neutrofiilide absoluutarv $\leq 0,5 \times 10^9/l$ ning on esinenud raskekujulisi või retsidiveeruvaid infektsioone.

Filgrastiim on näidustatud püsiva neutropeenia (neutrofiilide absoluutarv $\leq 1,0 \times 10^9/l$) raviks kauglearenenud HIV-infektsiooniga patsientidel bakteriaalsete infektsioonide riski vähendamiseks, kui teised neutropeenia ravivõimalused ei ole sobivad.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Filgrastiimravi tohib kasutada ainult koostöös onkoloogiakeskusega, mis on kogenud G-CSF ravis ja hematoloogias ning kus on olemas vajalikud diagnostilised võimalused. Mobilisatsiooni ja afereesi protseduurid tuleb läbi viia koostöös hematoloogia-onkoloogia keskusega, millel on piisav kogemus antud valdkonnas ning kus on võimalik korrektselt läbi viia vereloome tüvirakkude hindamine.

Tsütotoksiline kemoterapia kindlaksmääratud annustes

Annustamine

Filgrastiimi soovitatav annus on 0,5 MU (5 µg)/kg ööpäevas. Esimest filgrastiimi annust ei tohi manustada enne, kui tsütotoksilisest kemoterapiast on möödunud vähemalt 24 tundi.

Randomiseeritud kliinilistes uuringutes kasutati subkutaanset annust 230 µg/m² ööpäevas (4,0...8,4 µg/m² ööpäevas).

Igapäevast manustamist tuleb jätkata seni, kui arvatav neutropeenia madalaim staadium on möödas ja neutrofiilide hulk on tõusnud normaalse tasemeni. Soliidtuumorite, lümfoomide ja lümfoidse leukeemia puhul kasutatava kemoterapia järgselt on eeldatav ravi kestus nimetatud kriteeriumide täitmiseks kuni 14 päeva. Ägeda müeloidse leukeemia puhul kasutatud induktsioon- ja konsolideeriva ravi järgselt võib ravi kestus olla oluliselt pikem (kuni 38 päeva), olenedes kasutatud tsütotoksilise kemoterapia tüübist, annustest ja manustamisskeemist.

Tsütotoksilist kemoterapiat saanud patsientide puhul täheldatakse tavaliselt 1...2 päeva pärast ravi alustamist filgrastiimiga neutrofiilide arvu mööduvat tõusu. Püsiva ravivastuse saamiseks tuleb ravi filgrastiimiga jätkata seni, kui arvatav madalaim neutropeenia staadium on möödas ja neutrofiilide hulk on tõusnud normaalse tasemeni. Filgrastiimravi enneaegne katkestamine - enne arvatava neutropeenia madalaima staadiumi möödumist - ei ole soovitatav.

Manustamisviis

Filgrastiimi võib manustada üks kord ööpäevas manustatava subkutaanse süstena või üks kord ööpäevas manustatava intravenoosse infusioonina, lahjendatuna 5% glükoosilahuses ja infundeerituna 30 minuti jooksul (vt lõik 6.6). Enamikul juhtudest on eelistatud subkutaanne manustamistee. Ühekordse annuse manustamise uuringus tuvastati, et mõnedel juhtudel võib intravenoosne manustamine lühendada ravitoime kestust. Selle leiu kliiniline tähtsus seoses korduvannuste manustamisega ei ole selge. Manustamistee valikul peab lähtuma individuaalsest kliinilisest seisukorrast.

Luuüdi siirdamisele järgnev müeloablatiivne ravi

Annustamine

Filgrastiimi soovitatav algannus on 1,0 miljonit ühikut (10 µg)/kg päevas. Filgrastiimi esimene annus tuleb manustada vähemalt 24 tundi pärast tsütotoksilist kemoterapiat ja vähemalt 24 tundi pärast luuüdi infusiooni.

Kui neutrofiilide madalseis on ületatud, tuleb filgrastiimi annust tiitrida vastavalt neutrofiilide arvule järgmiselt:

Neutrofiilide arv	Filgrastiimi annuse kohaldamine
> 1,0 × 10 ⁹ /l kolmel järjestikusel päeval	Vähendada annust kuni 0,5 miljonit ühikut (5 µg)/kg päevas
Kui neutrofiilide absoluutarv (ANC) püsib seejärel > 1,0 × 10 ⁹ /l kolmel järjestikusel päeval	Katkestada filgrastiimravi
Kui neutrofiilide absoluutarv (ANC) langeb raviperioodi jooksul < 1,0 × 10 ⁹ /l, peab filgrastiimi annust taas suurendama vastavalt eelpool kirjeldatule.	

ANC = neutrofiilide absoluutarv

Manustamisviis

Filgrastiimi võib manustada 30 minutit või 24 tundi kestva intravenoosse infusioonina või 24 tundi kestva subkutaanse püsiinfusioonina. Filgrastiim tuleb lahjendada 20 ml-s 5% glükoosilahuses (vt lõik 6.6).

Vereloome tüvirakkude mobiliseerimine perifeersesse verre patsientidel, kes saavad müelosupressiivset või müeloablatiivset ravi, millele järgneb perifeersest verest separeeritud vereloome tüvirakkude autoloogne siirdamine

Annustamine

Vereloome tüvirakkude mobiliseerimisel perifeersesse verre on filgrastiimi soovitatav annus monoterapiana 1,0 miljonit ühikut (10 µg)/kg päevas 5...7 järjestikuse päeva jooksul. Leukaferesi ajastamine: enamasti piisab ühest või kahest leukaferesist, mis teostatakse 5. ja 6. päeval. Teistel juhtudel võib olla vajalik täiendav leukaferees. Filgrastiimi manustamist peab jätkama kuni viimase leukafereesini.

Müelosupressiivsele ravile järgneval vereloome tüvirakkude mobiliseerimisel perifeersesse verre on soovitatav filgrastiimi annus 0,5 miljonit ühikut (5 µg)/kg päevas alates esimesest kemoterapiajärgsest päevast kuni neutrofiilide madalseisu ületamiseni ja neutrofiilide arvu taastumiseni. Sobiv aeg leukafereesiks on periood, mil leukotsüütide üldarv tõuseb < 0,5 × 10⁹/l...> 5,0 × 10⁹/l. Patsientide puhul, kes ei ole saanud ulatuslikku kemoterapiat, piisab tavaliselt ühest leukaferesist. Muudel juhtudel soovitatakse täiendavat leukaferesi.

Manustamisviis

Filgrastiimi monoterapia kasutamine vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks perifeersesse verre:

Filgrastiimi võib manustada 24 tundi kestva subkutaanse püsiinfusioonina või subkutaanse süstena. Infundeeritav filgrastiim tuleb lahjendada 20 ml-s 5% glükoosilahuses (vt lõik 6.6).

Filgrastiimi kasutamine vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks perifeersesse verre pärast müelosupressiivset kemoterapiat.

Filgrastiimi tuleb manustada subkutaanse süstena.

Vereloome tüvirakkude mobiliseerimine perifeersesse verre (PBPC) tervetel doonoritel enne vereloome tüvirakkude allogeenset siirdamist

Annustamine

Tervetele doonoritele manustatakse vereloome tüvirakkude perifeersesse verre mobiliseerimiseks filgrastiimi 4...5 järjestikusel päeval 1,0 MU (10 µg)/kg päevas. Leukafereesi alustatakse 5. päeval ja jätkatakse vajadusel kuni 6. päevani, et koguda 4×10^6 CD34⁺ rakku/kg retsiipiendi kehakaalu kohta.

Manustamisviis

Filgrastiimi tuleb manustada subkutaanse süstena.

Raske kroonilise neutropeeniaga (RKN) patsiendid

Annustamine

Kaasasündinud neutropeenia: soovitatav algannus on 1,2 miljonit ühikut (12 µg)/kg päevas ühekordse annusena või jaotatud annustena.

Idiopaatiline või tsükliline neutropeenia: soovitatav algannus on 0,5 miljonit ühikut (5 µg)/kg päevas ühekordse annusena või jaotatud annustena.

Annuste kohandamine: Filgrastiimi manustatakse iga päev subkutaanse süstena, kuni neutrofiilide arv on tõusnud püsivalt üle taseme $1,5 \times 10^9/l$. Ravi jätkatakse minimaalse efektiivse annusega, mis säilitab saavutatud taset. Adekvaatse neutrofiilide arvu säilitamiseks on vajalik ravimi pikaajaline igapäevane manustamine. Patsiendil saavutatud ravivastusest lähtuvalt võib esialgset annust pärast ühe- kuni kahe nädalast ravi kahekordistada või poole võrra vähendada. Seejärel korrigeeritakse annust individuaalselt iga 1...2 nädala järel, et säilitada keskmist neutrofiilide arvu vahemikus $1,5 \times 10^9/l$... $10 \times 10^9/l$. Kiirem annuse suurendamise ajakava võib olla näidustatud raskekujuliste infektsioonidega patsientidel. Kliiniliste uuringute käigus saavutati 97% ravile allunud patsientidest täielik ravivastus annusega ≤ 24 µg/kg päevas. Filgrastiimi pikaajalise manustamise ohutust RKN-iga patsientidele annustes üle 24 µg/kg päevas ei ole kindlaks tehtud.

Manustamisviis

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

HIV-nakkusega patsiendid

Annustamine

Neutropeenia pöördumine:

Filgrastiimi soovitatava algannusena manustatakse 0,1 MU (1 µg)/kg päevas, mida suurendatakse tiitrimise teel maksimaalselt annuseni 0,4 MU (4 µg)/kg päevas kuni neutrofiilide arv on suurenenud püsivalt üle taseme $2,0 \times 10^9/l$. Kliinilistes uuringutes saavutas nende annuste kasutamisel ravivastuse > 90% patsientidest ning neutropeenia pöördumine saavutati keskmiselt 2 päevaga.

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

Neutrofiilide normaalse arvu säilitamine:

Kui on saavutatud neutropeenia pöördumine, tuleks kindlaks teha minimaalne efektiivne annus neutrofiilide normaalse arvu säilitamiseks. Alguses soovitatakse manustada üle päeva 30 miljonit ühikut (300 µg). Vajadusel võib annust edaspidi kohandada vastavalt patsiendi neutrofiilide absoluutarvule, et neutrofiilide arv püsiks $> 2,0 \times 10^9/l$. Kliinilistes uuringutes vajati neutrofiilide absoluutarvu $> 2,0 \times 10^9/l$ säilitamiseks 30 miljonit ühiku (300 µg) manustamist 1...7 päeval nädalas. Keskmiselt manustati ravimit sagedusega kolm korda nädalas. Neutrofiilide absoluutarvu (ANC) säilitamiseks $> 2,0 \times 10^9/l$ võib olla vajalik pikaajaline ravi.

Manustamisviis

Neutropeenia pöördumine või neutrofiilide normaalse arvu säilitamine: filgrastiimi tuleb manustada subkutaanse süstena.

Eakad

Filgrastiimiga läbi viidud kliinilistes uuringutes on osalenud väike arv eakaid patsiente, kuid spetsiaalseid uuringuid ei ole antud vanusegrupis läbi viidud ja seetõttu puuduvad vastavad annustamissoovitused.

Neeru- või maksakahjustus

Uuringute põhjal ei erine filgrastiimi farmakokineetiline ja farmakodünaamiline profiil raske neeru- või maksakahjustusega patsientidel tavapärasest. Antud juhtudel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Kasutamine RKN-i ja pahaloomulise kasvajaga lastel

RKN-i uuringuprogrammis osalenud patsientidest olid 65% alla 18-aastased. Selles vanusegrupis (enamusest neist esines kaasasündinud neutropeenia) oli ravi efektiivsus ilmne. Ohutusprofiili osas ei täheldatud RKN-i tõttu ravi saanud lastel mingeid vanusele iseloomulikke erinevusi.

Lastega läbi viidud kliinilistest uuringutest saadud andmed näitavad, et tsütotoksilist kemoterapiat saanud täiskasvanutel ja lastel on filgrastiimi ohutus ja efektiivsus sarnased.

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

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kõigil näidustustel

Ülitundlikkus

Filgrastiimiga ravitud patsientidel on teatatud ülitundlikkuse, k.a anafülaktiliste reaktsioonide, tekkest esmase või korduva ravi käigus. Kliiniliselt olulise ülitundlikkusega patsientide ravi filgrastiimiga tuleb jäädavalt lõpetada. Ärge manustage filgrastiimi patsientidele, kes on olnud ülitundlikud filgrastiimile või pegfilgrastiimile.

Pulmonaalsed kõrvaltoimed

Pärast G-CSF-i manustamist on teatatud pulmonaalsetest kõrvaltoimetest, eriti interstitsiaalsest kopsuhaigusest. Suurem risk võib olla patsientidel, kellel on hiljuti olnud kopsuinfiltraadid või pneumoonia. Pulmonaalsete nähtude (köha, palavik ja hingeldus) tekkimine koos kaasneva kopsuinfiltreeritud röntgenleiuuga ja kopsufunktsiooni halvenemine võivad olla ägeda respiratoorse distressi sündroomi (ARDS) eelnähtudeks. Filgrastiimi manustamine tuleb lõpetada ja võtta kasutusele vastavad ravimeetmed.

Glomerulonefriit

Filgrastiimi ja pegfilgrastiimi saavatel patsientidel on teatatud glomerulonefriidi juhtudest. Üldjuhul taandus glomerulonefriit pärast annuse vähendamist või filgrastiimi ja pegfilgrastiimi manustamise katkestamist. Soovitatav on jälgida uriinianalüüse.

Kapillaaride lekke sündroom

Granulotsüütide kolooniat stimuleeriva faktori manustamise järgselt on teatatud kapillaaride lekke sündroomist, mis võib olla eluohtlik, kui seda ei ravita õigeaegselt, ja mida iseloomustab hüpotensioon, hüpoalbumineemia, turse ja hemokontsentratsioon. Patsiente, kellel tekivad kapillaaride lekke sündroomi sümptomid, peab hoolikalt jälgima ja nad peavad saama tavapärasest sümptomaatilist ravi, mis võib hõlmata ka intensiivravi (vt lõik 4.8).

Splenomegalia ja põrnarebend

Patsientidel ja tervetel doonoritel on filgrastiimi manustamise järgselt teatatud üldjuhul asümptomaatilise splenomegalia ja põrnarebendi juhtudest. Mõned põrnarebendi juhud on lõppenud surmaga. Seetõttu tuleb hoolikalt jälgida põrna suurust (nt arstlikul läbivaatusel, ultraheliuuringul). Põrnarebendi diagnoosi tuleb kaaluda doonoritel ja/või patsientidel, kes kaebavad valu vasakul ülakõhus või õlas. Filgrastiimi annuse vähendamisel täheldati raske kroonilise neutropeeniaga patsientidel põrna edasise suurenemise aeglustumist või peatumist, 3%-l patsientidest oli vajalik splenektoomia.

Pahaloomuliste rakkude kasv

In vitro võib granulotsüütide kolooniat stimuleeriv faktor soodustada müeloidsete rakkude ning ka mõnede mittemüeloidsete rakkude kasvu.

Müelodüsplastiline sündroom või krooniline müeloidne leukeemia

Müelodüsplastilise sündroomi või kroonilise müeloidse leukeemiaga patsientidel ei ole filgrastiimi kasutamise ohutust ja efektiivsust tõestatud. Nendel juhtudel ei ole filgrastiimi kasutamine näidustatud. Eriline tähelepanu on vajalik kroonilise müeloidse leukeemia blastse faasi eristamisel ägedast müeloidsest leukeemiast.

Äge müeloidne leukeemia

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

Trombotsütopeenia

Filgrastiimi saavatel patsientidel on teatatud trombotsütopeenia juhtudest. Trombotsüütide hulka peab hoolikalt jälgima, eriti filgrastiimravi esimestel nädalatel. Raske kroonilise neutropeeniaga patsientidel, kellel tekib trombotsütopeenia (s.o trombotsüütide arv on $< 100 \times 10^9/l$), peab kaaluma

filgrastiimi manustamise ajutist katkestamist või annuse vähendamist.

Leukotsütoos

Vähem kui 5%-l filgrastiimiga (annus üle 0,3 miljonit ühiku (3 µg)/kg päevas) ravitud vähipatsientidest on täheldatud valgevereliblede arvu $100 \times 10^9/l$ või enam. Seni ei ole teatatud kõrvaltoimetest, mida võiks otseselt seostada sellise leukotsütoosi tasemega. Siiski, arvestades raske leukotsütoosiga seotud võimalikke ohte, peab filgrastiimravi käigus regulaarselt kontrollima valgevereliblede arvu. Kui leukotsüütide arv tõuseb arvatava madalseisu järgselt uuesti tasemeni üle $50 \times 10^9/l$, tuleb ravi filgrastiimiga kohe lõpetada. Kui filgrastiimi manustatakse vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks perifeersesse verre, tuleb juhtudel, kui leukotsüütide arv tõuseb $> 70 \times 10^9/l$, filgrastiimi manustamine lõpetada või annuseid vähendada.

Immunogeensus

Sarnaselt kõikidele raviotstarbelistele valkudele, on võimalik immunogeensususe teke. Filgrastiimivastaste antikehade tekke tõenäosus on üldiselt väike. Nagu võib eeldada kõikide bioloogiliste ravimite puhul, on võimalik seonduvate antikehade teke, kuid praeguseks ei ole neid seostatud neutraliseeriva toimega.

Aortiit

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

Kaasuvate haigustega seotud erihoiatused ja ettevaatusabinõud

Erilised ettevaatusabinõud sirprakulise aneemia kandluse ja sirprakulise aneemia puhul

Teatatud on sirprakuliste kriiside tekkest (mis mõnel juhul lõppesid surmaga) filgrastiimi kasutamisel sirprakulise aneemia kandlusega ja sirprakulise aneemiaga patsientide raviks. Filgrastiimi määramisel sirprakulise aneemia kandlusega ja sirprakulise aneemiaga patsientide raviks peab arst olema ettevaatlik.

Osteoporoos

Kui osteoporoosilist luuhaigust põdevad patsiendid saavad pidevat filgrastiimravi kauem kui 6 kuud, võib olla näidustatud luutiheduse näitajate jälgimine.

Spetsiaalsed ettevaatusabinõud kasvajaga patsientide puhul

Filgrastiimi ei tohi kasutada selleks, et suurendada tsütotoksilise kemoterapia kindlaksmääratud annuseskeeme.

Kemoterapia suurendatud annustega seotud ohud

Patsientide ravimisel kemoterapia suurte annustega peab olema eriti ettevaatlik, kuna kasvajavastase toime paranemine on sel puhul tõestamata ning kemoterapeutikumide suurendatud annused võivad viia toksiliste kõrvaltoimete suurenemiseni, sh südame, kopsude, närvisüsteemi ja naha toimed (palun tutvuda vastavate kemoterapeutiliste preparaatide ravimi omaduste kokkuvõttega).

Kemoterapia toime erütrotsüütidele ja trombotsüütidele

Ravi ainult filgrastiimiga ei välista müelosupressiivse kemoterapia mõjul tekkivat trombotsütopeeniat ja aneemiat. Trombotsütopeenia ja aneemia tekke oht võib olla suurem, kuna võimalikud määratavad

kemoterapia annused on suuremad (nt määratud raviskeemi täisannused). Soovitatav on regulaarselt kontrollida trombotsüütide arvu ja hematokriti väärtusi. Eriti ettevaatlik peab olema juhul, kui manustatakse eraldi või kombineeritult kemoterapeutikume, mis teadaolevalt põhjustavad raskekujulist trombotsütopeeniat.

On leidnud kinnitust, et müelosupressiivse või müeloablatiivse kemoterapia järgse trombotsütopeenia kestus ja raskusaste vähenevad filgrastiimiga mobiliseeritud vereloome tüvirakkude mõjul.

Müelodüsplastiline sündroom ja äge müeloidne leukeemia rinna- ja kopsuvähiga patsientidel

Turuletulekujärgses vaatlusuuringus on pegfilgrastiimi (teine G-CSF-i ravim) manustamist keemiaravi ja/või kiiritusravi ajal seostatud müelodüsplastilise sündroomi (MDS) ja ägeda müeloidse leukeemia (*acute myeloid leukaemia*, AML) tekkega rinna- ja kopsuvähiga patsientidel. Sarnast seost filgrastiimi ja MDS-i/AML-i tekke vahel ei ole täheldatud. Sellegipoolest tuleb rinna- ja kopsuvähiga patsiente jälgida MDS-i/AML-i nähtude ja sümptomite suhtes.

Muud ettevaatusabinõud

Oluliselt vähenenud müeloidsete eellasrakkude arvuga patsientidel ei ole filgrastiimi toimet uuritud. Filgrastiim suurendab neutrofiilide hulka, toimides eelkõige neutrofiilide eellasrakkudele. Seetõttu võib vähenenud neutrofiilide eellasrakkude hulga patsientidel olla neutrofiilide hulga suurenemine oodatust väiksem (nt patsientidel, kes on saanud ulatuslikku kiiritusravi või kemoterapiat või kellel on luuüdi infiltreeritud kasvaja poolt).

Patsientidel, kes said suurtes annustes kemoterapiat sellele järgnenud siirdamisega, on aeg-ajalt teatatud vaskulaarsetest häiretest, sealhulgas oklusiivsed veenahaigused ning vedeliku tasakaaluhäired.

Allogeense luuüdi transplantatsiooni järgselt on G-CSF saavatel patsientidel esinenud transplantaat-peremehe vastu (GvHD) haiguse juhte ja surmaga lõppenud juhte (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Luuüdi suurenenud hematopoeetilise aktiivsuse ja kasvufaktori ravil on leitud seos kõrvalekalletega luuskaneerimise leidudes. Seda tuleks silmas pidada luuskaneerimise tulemuste hindamisel.

Erilised ettevaatusabinõud vereloome tüvirakkude mobiliseerimisel perifeersesse verre patsientidel

Mobilisatsioon

Kaht soovitatavat mobilisatsiooni meetodikat (filgrastiim üksi või kombinatsioonis müelosupressiivse kemoterapiaga) võrdlevaid randomiseeritud prospektiivseid uuringuid samas patsientide populatsioonis ei ole teostatud. Variaabelsuse tõttu individuaalsete patsientide hulgas ja CD34⁺ rakkude määramiseks kasutatavates laboratoorses uuringutes on erinevate uuringute võrdlemine raske. Seetõttu ei ole võimalik soovitada ka optimaalset meetodit. Mobilisatsioonimeetodika tuleb valida iga individuaalse patsiendi puhul püstitatud ravieesmärgist lähtudes.

Eelnev tsütotoksiliste ainete kasutamine

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

Mõned tsütotoksilised ained on tüvirakkudele eriti toksilised ja raskendavad seetõttu nende mobilisatsiooni. Näiteks melfalaani, karmustiini (BCNU) ja karboplatiini pikemaajaline manustamine enne mobilisatsiooni võib vähendada mobiliseeritavate tüvirakkude hulka. Sellegipoolest on tõestatud, et melfalaani, karboplatiini või BCNU manustamine koos filgrastiimiga on efektiivne tüvirakkude mobilisatsiooni seisukohalt. Juhul, kui on ette näha vajadust perifeerse vere tüvirakkude siirdamise järele, on soovitatav teostada tüvirakkude mobiliseerimise protseduur varases ravistaadiumis. Enne suureannuselise kemoterapia kasutamist on oluline hinnata mobiliseeritud tüvirakkude hulka. Kui

saadud kogus on ebapiisav, hinnatuna ülaltoodud kriteeriumide järgi, tuleb kaaluda alternatiivseid ravivõimalusi, mis ei nõua tüviraku siirdamist.

Tüvirakkude hulga määramine

Filgrastiimiga ravitud patsientidelt kogutud tüvirakkude hulga hindamisel peab olema eriti tähelepanelik koguse määramise meetodi suhtes. CD34⁺ rakkude voolutsütomeetrilise analüüsi tulemused varieeruvad, sõltuvalt täpsest kasutatud metodoloogiast, seetõttu on erinevates laborites teostatud uuringute tulemuste tõlgendamisel vajalik ettevaatus.

Statistiline analüüs viitab komplekssele, kuid pidevale seosele tagasimanustatud CD34⁺ rakkude hulga ja trombotsüütide arvu taastumise kiiruse vahel pärast suureannuselise kemoteraapiat.

Minimaalne soovitatav kogus $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ rakku/kg põhineb avaldatud kogemustel saavutatud adekvaatse hematoloogilise taastumise kohta. Nimetatud koguse suurendamisel näib taastumine olevat kiirem ja vastupidi.

Ettevaatusabinõud vereloome tüvirakkude mobiliseerimisel perifeersesse verre tervetel doonoritel

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

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

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

Filgrastiimi manustamise ja leukafereesi järgselt täheldati 35% uuringus osalejaist mööduvat trombotsütopeeniat (trombotsüütide arv $< 100 \times 10^9/l$). Nende seas kahel uuritava vähenes trombotsüütide arv alla $50 \times 10^9/l$ ja vajalikuks osutus leukaferees.

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

Leukafereesi ei tohi läbi viia doonoritel, kes saavad antikoagulantravi või kellel esineb teadaolevalt vere hüübimishäireid.

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

Erilised ettevaatusabinõud filgrastiimiga mobiliseeritud allogeensete perifeerses verest isoleeritud vereloome tüvirakkude retsipientide puhul

Olemasolevate andmete põhjal võivad immunoloogilised koostoimed siiratud allogeensete perifeerses verest isoleeritud vereloome tüvirakkude ja retsipiendi vahel suurendada riski ägeda ja kroonilise GvHD tekkeks, võrreldes lüüdi siirdamisega.

Ettevaatusabinõud RKN-iga patsientide puhul

Filgrastiimi ei tohi manustada kaasasündinud raske neutropeeniaga patsientidele, kellel tekib leukeemia või kellel on tõendeid leukeemia väljakujunemisest.

Vererakkude arv

Võivad tekkida teised vererakkude muutused, sh aneemia ning müeloidsete eelrakkude arvu mööduv suurenemine, mis nõuavad vererakkude arvu täpset jälgimist.

Transformatsioon leukeemiaks või müelodüsplastiliseks sündroomiks

RKN-i diagnoosimisel peab olema eriti hoolikas, et eristada seda teistest hematoloogilistest haigustest, nagu aplastiline aneemia, müelodüsplaasia ja müeloidne leukeemia. Enne ravi alustamist peab tegema täieliku vereanalüüsi koos „verevalemi“ ja trombotsüütide hulga kindlaksmääramisega ning hindama lüüdi morfoloogiat ja karütüüpi.

Kliinilistes uuringutes filgrastiimiga ravitud RKN-iga patsientidel esines harva (ligikaudu 3% juhtudest) müelodüsplastilisi sündroomi (MDS) või leukeemiat. Seda leidu on täheldatud ainult kaasasündinud neutropeeniaga patsientidel. MDS ja leukeemiat on haiguse loomulikud komplikatsioonid ja nende seos filgrastiimiga on ebaselge. Ligikaudu 12%-l uuringu alustamisel normaalsete tsütogeneetiliste näitajatega patsientidest täheldati rutiinsel korduval jälgimisel tsütogeneetilisi muutusi (sh monosoomia 7). Praegu on ebaselge, kas RKN-iga patsiendid, kes saavad pikaajalist ravi filgrastiimiga, on dispooneeritud tsütogeneetilistele muutustele, MDS-le või leukeemilisele transformatsioonile. Soovitatav on regulaarsete intervallide (ligikaudu iga 12 kuu) järel teha morfoloogiline ja tsütogeneetiline lüüdi uuring.

Muud ettevaatusabinõud

Mööduva neutropeenia põhjused, nagu näiteks viirusinfektsioonid, peavad olema välistatud.

Hematuuriat esines sageli ja proteiinuuriat esines vähesel hulgal patsientidest. Nende muutuse jälgimiseks tuleks regulaarsete ajavahemike järel teha uriini analüüs.

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

Ettevaatusabinõud HIV-infektsiooniga patsientidel

Vererakkude arv

Hoolikalt tuleb jälgida neutrofiilide absoluutarvu, eriti filgrastiimravi esimestel nädalatel. Osadel patsientidel võib pärast filgrastiimi algannuse manustamist väga kiiresti tekkida ravivastus ja oluline neutrofiilide arvu suurenemine. Filgrastiimi manustamise esimesel 2...3 päeval soovitatakse neutrofiilide absoluutarvu määrata üks kord päevas. Edaspidi soovitatakse neutrofiilide absoluutarvu määrata säilitusravi ajal vähemalt kaks korda nädalas esimesel kahel nädalal ja seejärel üks kord nädalas või igal teisel nädalal. Tsükliilise ravi korral filgrastiimi annustega 30 MÜ (300 µg)/kg päevas võivad ilmned patsiendi neutrofiilide absoluutarvu ulatuslikud kõikumised. Madalaima neutrofiilide absoluutarvu kindlaks tegemiseks soovitatakse võtta vereanalüüsid neutrofiilide absoluutarvu määramiseks vahetult enne iga filgrastiimi annuse manustamist.

Müelosupressiivsete ravimite suurendatud annustega seotud ohud

Ravi filgrastiimiga ei välista müelosupressiivsetest ravimitest tingitud trombotsütopeeniat ega aneemiat. Kuna filgrastiimravi puhul suureneb võimalus nimetatud ravimite annuste või arvu suurendamiseks, suureneb oht trombotsütopeenia ja aneemia tekkeks. Soovitatav on regulaarne verepildi jälgimine (vt eespool).

Müelosupressiooni põhjustavad infektsioonid ja pahaloomulised kasvaja

Neutropeeniat võivad põhjustada lüüdi infiltreerivad oportunistlikud infektsioonid nagu *Mycobacterium avium*'i kompleks või pahaloomulised kasvaja nagu lümfoom. Teadaoleva lüüdi

infektsioosse või kasvajalise infiltraatsiooniga patsientidel peab kaaluma põhihaiguse ravi lisaks neutropeenia ravile filgrastiimiga. Filgrastiimi mõju infektsioonist või pahaloomulisest kasvajast tingitud luuüdi infiltraatsiooni tagajärjel tekkinud neutropeeniale ei ole välja selgitatud.

Kõik patsiendid

Nivestim sisaldab sorbitooli (E240). Päriliku fruktoositalumatusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada, v.a äärmisel vajadusel.

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

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

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 0,6 mg/ml või 0,96 mg/ml annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Müelosupressiivse tsütotoksilise kemoteeraapiaga samal päeval manustatud filgrastiimi ohutus ja efektiivsus on kindlalt tõestamata. Pidades silmas kiiresti jagunevate müeloidsete rakkude tundlikkust müelosupressiivsele tsütostaatilisele kemoteeraapiale, ei soovitata filgrastiimi kasutada 24 tundi enne ja 24 tundi pärast kemoteeraapiat. Esialgsed andmed väikese arvu patsientide kohta, kes on saanud samaaegset ravi filgrastiimi ja 5-fluorouratsiiliga näitavad, et neutropeenia raskusaste võib suurened.

Võimalikke koostoimeid teiste vereloome kasvufaktorite ja tsütokiinidega ei ole kliiniliste uuringute käigus hinnatud.

Kuna liitium soodustab neutrofiilide vabanemist, tugevdab see tõenäoliselt filgrastiimi toimet. Kuigi seda koostoimet ei ole nõuetekohaselt uuritud, puuduvad tõendid selle koostoime ohtlikkuse kohta.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Filgrastiimi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele. Suurte annuste korduval manustamisel täheldati küülikutel tiinuse katkemise sagenemist ja toksilisust emasloomal (vt lõik 5.3). Kirjanduses on avaldatud viiteid, mille järgi läbib filgrastiim naistel platsentaarbarjääri.

Raseduse ajal ei ole soovitatav filgrastiimi kasutada.

Imetamine

Ei ole teada, kas filgrastiim/metaboliidid erituvad rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Tuleb otsustada, kas lõpetada rinnaga toitmine või lõpetada (mitte alustada) ravi filgrastiimiga, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Filgrastiim ei avaldanud kahjulikku toimet isas- ega emasrottide reproduktiivsusele ega fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Nivestim võib mõjutada kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Filgrastiimi manustamise järgselt võib esineda peapööritust (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

a. Ohutusprofiili kokkuvõte

Filgrastiimravi ajal ilmnedavad võivad kõige raskemad kõrvaltoimed on muu hulgas anafülaktiline reaktsioon, rasked pulmonaalsed kõrvaltoimed (sh interstitsiaalne pneumoonia ja ARDS), kapillaaride lekke sündroom, raske splenomegalia/põrnarebend, transformatsioon müelodüsplastiliseks sündroomiks või leukeemiaks RKN-iga patsientidel, GvHD allogeense lümfotsüütide siirdamise või perifeerse vere tüvirakkude siirdamise patsientidel ja sirprakuline kriis sirprakulise aneemiaga patsientidel.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on palavik, lihase-skeletivalu (mis hõlmab luuvalu, seljavalu, artralgiat, müalgiaid, valu jäsemetes, lihase-skeletivalu, lihase-skeletivalu rindkeres, kaelavalu), aneemia, oksendamine ja iiveldus. Vähiga patsientidel tehtud kliinilistes uuringutes oli lihase-skeletivalu 10% patsientidest kerge või mõõdukas ja 3% patsientidest tugev.

b. Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelis

Alljärgnevas tabelis on toodud kliinilistest uuringutest ja spontaansetest teadetest saadud andmed kõrvaltoimete kohta. Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud sageduse vähenemise järjekorras.

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed			
	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)	Harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000)
Infektsioonid ja infestatsioonid		Sepsis Bronhiit Ülemiste hingamisteede infektsioon Kuseteede infektsioon		
Vere ja lümfisüsteemi häired	Trombotsütopeenia Aneemia ^e	Splenomegalia ^a Hemoglobiinisald use vähenemine ^e	Leukotsütoos ^a	Põrnarebend ^a Sirprakuline aneemia koos kriisiga
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus Ülitundlikkus ravimitele ^a Transplantaat- peremehe-vastu haigus ^b	Anafülaktiline reaktsioon

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed			
	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)	Harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000)
Ainevahetus- ja toitumishäired		Söögiisu vähenemine ^e Laktaadi dehüdrogenaasi aktiivsuse suurenemine veres	Hüperurikeemia Kusihappe sisalduse suurenemine veres	Glükoosisisalduse vähenemine veres Pseudopodagra ^a (pürofosfaat- kondrokaltsinoos) Vedelikutasa- kaalu häired
Psühhiaatrilised häired		Unetus		
Närvisüsteemi häired	Peavalu ^a	Peapööritus Hüpesteesia Paresteesia		
Vaskulaarsed häired		Hüpertensioon Hüpotensioon	Venooklusiivne haigus ^d	Kapillaaride lekke sündroom ^a Aortiit
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Veriköha Düspnoe ^a Köha ^a Orofarüngeaalne valu ^{a, e} Ninaverejooks	Äge respiratoorse distressi sündroom ^a Hingamis- puudulikkus ^a Kopsuturse ^a Kopsuverejooks Interstitsiaalne kopsuhaigus ^a Kopsuinfiltraadid ^a Hüpoksia	
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus ^{a, e} Oksendamise ^{a, e} Iiveldus ^a	Suuvalu Kõhukinnisus ^e		
Maksa ja sapiteede häired		Hepatomegalia Alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres	Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine Gammaglutamüüli transferaasi aktiivsuse suurenemine	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia ^a	Nahalööve ^a Erüteem	Makulopapuloosne lööve	Naha vaskuliit ^a Sweeti sündroom (äge febrilne neutrofiilne dermatoos)
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Lihase-skeletivalu ^c	Lihasekrampid	Osteoporoos	Luutiheduse vähenemine Reumatoidartriidi ägenemine

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed			
	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)	Harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000)
Neerude ja kuseteede häired		Düsuuria Hematuuria	Proteinuuria	Glomerulonefriit Kõrvalekalded uriinianalüüsi näitudes
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus ^a Limaskestade põletik ^a Pürektsia	Valu rindkeres ^a Valu ^a Asteenia ^a Halb enesetunne ^c Perifeerne turse ^c	Süstekoha reaktsioon	
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		Vereülekandega seotud reaktsioonid ^e		

^a Vt lõik c („Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“).

^b Teatatud on allogeense luuüdi siirdamise järgsetest transplantaat-peremehe vastu haiguse ja surmajuhtudest (vt lõik c).

^c Hõlmab järgmisi: luuvalu, seljavalu, artralgia, müalgia, valu jäsemetes, lihase-skeletivalu, lihase-skeletivalu rindkeres, kaelavalu.

^d Neist juhtudest teatati turustamisjärgsel perioodil patsientidel, kellel teostati luuüdi siirdamist või vereloome tüvirakkude mobiliseerimist perifeersesse verre.

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

c. Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ülitundlikkus

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt on teatatud ülitundlikkuse tüüpi reaktsioonide, kaasa arvatud anafülaksia, lööbe, urtikaaria, angioödeemi, düspnoe ja hüpotensiooni tekkest nii ravimi esmakordsel kui ka korduval manustamisel. Üldiselt teatati nendest sagedamini ravimi i.v. manustamisel. Mõnel juhul taastekkisid sümptomid pärast ravi uuesti alustamist, viidates põhjuslikule seosele. Tõsise allergilise reaktsiooni saanud patsientidel peab ravi filgrastiimiga püsivalt lõpetama.

Pulmonaalsed kõrvaltoimed

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt on teatatud pulmonaalsete kõrvaltoimete, kaasa arvatud interstitsiaalse kopsuhaiguse, kopsuturse ja kopsuinfiltreerimise tekkest, mille järgselt tekkis mõnel juhul hingamispuudulikkus või äge respiratoorse distressi sündroom (ARDS), mis võib lõppeda surmaga (vt lõik 4.4).

Splenomegalia ja põrnarebend

Filgrastiimi manustamise järgselt on teatatud splenomegalia ja põrnarebendi juhtudest. Põrnarebendi mõned juhud lõppesid surmaga (vt lõik 4.4).

Kapillaaride lekke sündroom

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

Naha vaskuliit

Turuletulekujärgselt on filgrastiimiga ravitud patsientidel teatatud naha vaskuliidist, mille tekkemehhanism ei ole teada. Pikaajalisel kasutamisel on naha vaskuliidist teatatud 2% RKN-iga patsientidest.

Leukotsütoos

Leukotsütoosi (leukotsüüdid $> 50 \times 10^9/l$) täheldati 41% tervetest doonoritest ning filgrastiimi ja leukafereesi järgset mööduvat trombotsütopeeniat (trombotsüüdid $< 100 \times 10^9/l$) täheldati 35% doonoritest (vt lõik 4.4).

Sweeti sündroom

Filgrastiimravi saanud patsientidel on teatatud Sweeti sündroomi (äge febriline neutrofiilne dermatoos) juhtumitest.

Pseudopodagra (pürofosfaat-kondrokaltsinoos)

Filgrastiimiga ravitud vähipatsientidel on teatatud pseudopodagrast (pürofosfaat-kondrokaltsinoos).

GvHD

Allogeense luuüdi transplantatsiooni järgselt on G-CSF-iga ravitavatel patsientidel teatatud transplantaat-peremehe-vastu haigusjuhtudest ja surmajuhtudest (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

d. Lapsed

Lastega tehtud kliiniliste uuringute andmed näitavad, et tsütotoksilist keemiaravi saavatel täiskasvanutel ja lastel on filgrastiimi ohutus ja efektiivsus sarnased, mille põhjal võib arvata, et filgrastiimi farmakokineetika ei ole eest tingitud erinevusi. Ainuke pidevalt teatatud kõrvaltoime oli lihas-skeleti valu, mis ei erinenud täiskasvanute populatsiooni kogemustest.

Filgrastiimi kasutamise kohta lastel ei ole piisavalt andmeid.

e. Teised eripopulatsioonid

Kasutamine eakatel

Üle 65-aastastel isikutel ei täheldatud ohutuse või efektiivsuse üldisi erinevusi, võrreldes nooremate täiskasvanutega (> 18 -aastased), kes said tsütotoksilist keemiaravi, ning kliinilise kogemuse põhjal ei ole eakate ja nooremate täiskasvanud patsientide ravivastuses erinevusi. Filgrastiimi hindamiseks eakatel teiste kinnitatud näidustuse korral ei ole piisavalt andmeid.

RKN-iga lapsed

Filgrastiimiga pikaajaliselt ravitavatel raske kroonilise neutropeeniaga lastel on teatatud luutiheduse languse ja osteoporoosi juhtudest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Filgrastiimi üleannustamisega seonduvad toimed on kindlaks tegemata.

Filgrastiimravi katkestamisel langeb tsirkuleerivate neutrofiilide hulk 1...2 päeva jooksul tavaliselt 50%, saavutades normaalse taseme 1...7 päevaga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Nivestim on biosarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

Inimese G-CSF on glükoproteiin, mis reguleerib küpsete neutrofiilide produktsiooni ja vabanemist lüüdist. Nivestim'is sisalduv r-metHuG-CSF (filgrastiim) põhjustab 24 tunni jooksul märkimisväärse neutrofiilide ja vähemal määral monotsüütide arvu suurenemise perifeerses veres.

Mõnedel RKN-iga patsientidel võib filgrastiim esile kutsuda ka tsirkuleerivate eosinofiilide ja basofiilide arvu vähese suurenemise algväärtustest; mõnedel neist patsientidest võib eosinofiilia või basofiilia esineda juba enne ravi. Soovitatud annuste kasutamisel on neutrofiilide arvu suurenemine annusest sõltuv. Kemotaktilise ja fagotsütoosifunktsiooni uuringud on näidanud, et filgrastiimi toimel produtseeritud neutrofiilid on normaalsete või võimendatud omadustega. Filgrastiimravi lõpetamise järgselt väheneb tsirkuleerivate neutrofiilide hulk 50% võrra 1...2 päeva jooksul, normaalne tase saabub 1...7 päeva jooksul.

Tsütotoksilist kemoteraapiat saavate patsientide ravi filgrastiimiga vähendab oluliselt neutropeenia ja febrilise neutropeenia esinemissagedust, raskust ja kestust. Ägeda müeloidse leukeemiaga patsientide induktsioonravile või müeloablatiivsele ravile koos pärastise lüüdi siirdamisega järgnev ravi filgrastiimiga vähendab oluliselt febrilise neutropeenia kestust, antibiootikumide kasutamist ja hospitaliseerimist. Kummalgi juhul ei vähenenud palaviku esinemissagedus ega registreeritud infektsioonide arv. Müeloablatiivse ravi järgselt lüüdi siirdamise läbi teinud patsientidel palaviku kestus ei lühenenud.

Ravi filgrastiimiga nii üksinda kui kemoteraapia järgselt mobiliseerib vereloome tüvirakud perifeersesse verre. Neid autoloogseid perifeerse vere tüvirakke on võimalik koguda ja pärast suureannuselise tsütotoksilise kemoteraapia tagasi manustada nii lisaks lüüdi siirdamisele kui selle asemel. Perifeerse vere tüvirakkude infusioon kiirendab hemopoetilist taastumist, lühendades hemorraagiliste komplikatsioonide võimaliku tekke perioodi ja vähendades trombotsüütide ülekande vajadust.

Filgrastiimiga mobiliseeritud allogeensete perifeerse vere tüvirakkude retsipientidel tekkis märkimisväärselt kiirem hematoloogiliste näitajate paranemine, mis lühendas olulisel määral trombotsüütide taastumise aega võrreldes allogeense lüüdi siirdamisega.

Euroopas läbi viidud retrospektiivses uuringus hinnati G-CSF kasutamist ägeda leukeemiaga patsientidel allogeense lüüdi transplantatsiooni järgselt, G-CSF manustamisel suurenes transplantaat-peremehe vastu haiguse tekkerisk, raviga seotud suremus (RSS) ja üldine suremus. Teises rahvusvahelises retrospektiivses uuringus ägeda ja kroonilise müelogeense leukeemiaga patsientidel ei esinenud muutust transplantaat-peremehe vastu haiguse tekkeriski, RSS ja üldise suremuse osas. Allogeense transplantaadi uuringute metaanalüüsis, sealhulgas 9 prospektiivset randomiseeritud uuringut, 8 retrospektiivset uuringut ja 1 kontrollitud juhuga uuring, ei täheldatud muutust ägeda või kroonilise transplantaat-peremehe vastu haiguse tekkeriski või raviga seotud varajase suremuse osas.

Transplantaat-peremehe vastu haiguse (GvHD) ja raviga seotud suremuse suhteline risk (95% CI) G-CSF-ravi korral luuüdi transplantaatsiooni järgselt					
Publikatsioon	Uuringu aeg	arv	Äge II - IV TPVH	Krooniline TPVH	RSS
Meta-analüüs (2003)	1986...2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Euroopa retrospektiivne uuring (2004)	1992...2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Rahvusvaheline retrospektiivne uuring (2006)	1995...2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^a Analüüs hõlmab luuüdi transplantaadi uuringuid sel perioodil, mõned GM-CSF kasutamisega uuringud.

^b Analüüs hõlmab luuüdi transplantaadiga patsiente sel perioodil.

Filgrastiimi kasutamine vereloome tüvirakkude mobiliseerimisel perifeersesse verre tervetel doonoritel enne vereloome tüvirakkude allogeenset siirdamist

Tervetele doonoritele manustatakse filgrastiimi 4...5 järjestikusel päeval nahaaluse süstena annuses 10 µg/kg ööpäevas, mis võimaldab enamikult doonoritest koguda pärast kahte leukafereesi $\geq 4 \times 10^6$ CD34+ rakku/kg retsiipendi kehakaalu kohta.

RKN-iga (raske kaasasündinud, tsükliline ja idiopaatiline neutropeenia) laste ja täiskasvanud patsientide ravimisel filgrastiimiga suureneb püsivalt neutrofiilide absoluutarv perifeerses veres ning väheneb infektsioonide ja nendega seotud tüsistuste oht.

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

Sarnaselt teistele hematopoeetilistele kasvufaktoritele on ka G-CSF puhul täheldatud *in vitro* stimuleerivaid omadusi inimese endoteelirakkudele.

5.2 Farmakokineetilised omadused

46 terve vabatahtliku osalusega randomiseeritud, avatud märgistusega, ühekordse annuse, võrdleva kontrolliga, ristuva ülesehitusega uuringutes oli Nivestim'i farmakokineetiline profiil nii subkutaanse kui intravenoosse manustamise järgselt võrreldav referentspreparaadi omaga. Teises 50 terve vabatahtliku osalusega randomiseeritud, topeltpimedas, korduvannusega, võrdleva kontrolliga, ristuva ülesehitusega uuringutes oli Nivestim'i farmakokineetiline profiil subkutaanse manustamise järgselt võrreldav referentspreparaadi omaga.

Filgrastiimi kliirens on korrelatsioonis esmase farmakokineetikaga nii nahaaluse kui veenisisesel manustamise korral. Filgrastiimi eliminatsiooni poolväärtusaeg seerumis on ligikaudu 3,5 tundi ja kliirens ligikaudu 0,6 ml/min/kg. Filgrastiimi kuni 28 päeva kestev püsiinfusioon autoloogsest luuüdi siirdamisest taastuvatele haigetele ei kutsunud esile ravimi kuhjumist ega eliminatsiooni poolväärtusaja pikenemist. Filgrastiimi kontsentratsioon seerumis on annusega positiivses lineaarses sõltuvuses nii veenisisesel kui nahaaluse manustamise korral. Soovitatud annuste subkutaansel manustamisel püsib kontsentratsioon seerumis 8...16 tunni jooksul üle 10 ng/ml. Jaotusruumala veres on ligikaudu 150 ml/kg.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Filgrastiimi uuriti korduva manustamise toksilisusuuringutes kestusega kuni 1 aasta, mis näitasid farmakoloogilise toimega seostatavaid muutusi, k.a leukotsüütide arvu tõusu, müeloidset hüperplaasiat luuüdis, luuüdivälisel granuloosüütide loomet ja põrna suurenemist. Kõik nimetatud muutused taandusid

pärast ravi lõpetamist.

Filgrastiimi toimet loote arengule on uuritud rottidel ja küülikutel. Filgrastiimi intravenoosne manustamine (80 µg/kg ööpäevas) küülikutele organogeneesi ajal oli emasloomadele toksiline, suurendas tiinuse iseeneslikku katkemist, implanteerumisjärgset tiinuse katkemist ning vähendas elusalt sündinud pesakonna keskmist arvukust ja loote kehakaalu.

Teise filgrastiimi sisaldava, originaalravimile sarnaneva ravimiga on teatatud andmete põhjal täheldatud samasuguseid leide ning loote väärarengute lisandumist annusega 100 µg/kg ööpäevas, mis on emasloomale toksiline annus ning vastab süsteemsele saadavusele, mis ületab kliiniliste annustega 5 µg/kg ööpäevas ravitud patsientidel täheldatud süsteemset saadavust 50...90 korda. Kõrvaltoimeid mitte põhjustav tase embrüo- ja lootetoksilisuse seisukohalt oli 10 µg/kg ööpäevas, mis vastab kliiniliste annustega ravitavatel patsientidel täheldatud süsteemset saadavust 3...5 korda ületavale süsteemsele saadavusele.

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

Filgrastiim ei avaldanud toimet emaste või isaste rottide fertiilsusele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Jää-äädikhape
Naatriumhüdroksiid
Sorbitool (E420)
Polüsorbaat 80
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Nivestim'i ei tohi lahjendada naatriumkloriidi lahustega.

Lahjendatud filgrastiim võib adsorbeeruda klaasile ja plastmaterjalidele, välja arvatud juhul, kui seda on lahjendatud 5% glükoosilahusega (vt lõik 6.6).

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

6.3 Kõlblikkusaeg

Eeltäidetud süstal (süstel)

30 kuud.

Pärast lahjendamist

Lahjendatud infusioonilahuse keemilist ja füüsikalist stabiilsust on näidatud 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C. Mikrobioloogilisest seisukohast lähtuvalt tuleb preparaat ära kasutada kohe. Kui seda ei kasutata kohe, on kasutamisele eelnevate säilitusaegade ja -tingimuste eest vastutav kasutaja ning need ei tohi tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on aset leidnud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida ja transportida külmkapis (temperatuuril 2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida eeltäidetud süstal väliskarbis, valguse eest kaitstult.

Juhuslik külmumine kuni 24 tunni jooksul ei mõjuta Nivestim'i stabiilsust. Külmunud eeltäidetud süstalt saab üles sulatada ja siis edasiseks kasutamiseks panna külmkappi. Kui külmunud olek on kestnud kauem kui 24 tundi või külmumine on toimunud mitu korda, EI TOHI Nivestim'i kasutada.

Kõlblikkusaja piires ja kuna tegemist on ambulatoorselt kasutatava ravimiga, võib patsient võtta ravimi ühekordselt külmkapist kuni 15 päevaks välja ja hoida seda toatemperatuuril (kuni 25 °C). Pärast seda perioodi ei tohi ravimit enam külmkappi tagasi panna ja see tuleb hävitada.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Nivestim 12 MÜ/ 0,2 ml süste-/infusioonilahus

Eeltäidetud süstal (tüüp I klaasist), koos nõelakaitsmega süstenõelaga (roostevaba teras), mis sisaldab 0,2 ml süste-/infusioonilahust.

Nivestim 30 MÜ/ 0,5 ml süste-/infusioonilahus, Nivestim 48 MÜ/ 0,5 ml süste-/infusioonilahus

Eeltäidetud süstal (I tüüpi klaasist), nõelakaitsmega varustatud süstenõelaga (roostevaba teras), mis sisaldab 0,5 ml süste-/infusioonilahust.

Iga eeltäidetud süstla külge on kinnitatud nõel, mida katab epoksüpreeni (loodusliku kummilateksi derivaat) sisaldav nõelakate, mis võib nõelaga kokku puutuda.

Pakendi suurus: 1, 5, 8 või 10 eeltäidetud süstalt.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Vajadusel võib Nivestim'i lahjendada 5% glükoosilahuses.

Lahjenduse lõplik kontsentratsioon ei tohiks olla väiksem kui 0,2 miljonit ühikut MU (2 µg)/ml.

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

Kui filgrastiim on lahjendatud kontsentratsioonini alla 1,5 MÜ (15 µg)/ml, tuleb lahusele lisada inimese seerumalbumiini (HSA) kuni lõpliku kontsentratsioonini 2 mg/ml.

Näide: kui 20 ml lõplikku süstelahust sisaldab filgrastiimi vähem kui 30 MÜ (300 µg), peab sellele enne manustamist lisama 0,2 ml 200 mg/ml (20%) Euroopa farmakopöa inimese albumiini lahust.

Nivestim ei sisalda säilitusaineid. Bakteriaalse saaste riski vähendamiseks on Nivestim'i süstlad mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

5% glükoosilahuses lahjendatud filgrastiim sobib kokku klaasi ning mitmesuguste plastmaterjalidega, sealhulgas PVC, polüolefiini (polüpropüleeni ja polüetüleeni kopolümeer) ja polüpropüleeni.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 08 juuni 2010
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27 mai 2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

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

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

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

väliskarp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nivestim 12 MÜ/0,2 ml süste-/infusioonilahus
filgrastimum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks eeltäidetud süstal sisaldab 12 miljonit ühikut [MÜ] (120 µg) filgrastiimi 0,2 ml-s (0,6 mg/ml).

3. ABIAINED

Abiained: jää-äädikhape, naatriumhüdroksiid, sorbitool E420, polüsorbaat 80 ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süste-/infusioonilahus.

1 eeltäidetud süstal, 0,2 ml.

5 eeltäidetud süstalt, 0,2 ml.

8 eeltäidetud süstalt, 0,2 ml.

10 eeltäidetud süstalt, 0,2 ml.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult ühekordseks manustamiseks.
Intravenoosne või subkutaanne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Eeltäidetud süstlale on lisatud nõelakaitse, et kaitsta nõelatorke eest. Vaata pakendi infolehtelt nõelaseadme ohutu kasutamise juhiseid.

8. KÖLBLIKKUSAEG

EXP
Kõlblikkusaeg pärast lahjendamist 24 tundi.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida ja transportida külmkapis (temperatuuril 2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.
Hoida eeltäidetud süstal väliskarbis, valguse eest kaitstult.

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

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

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

Nivestim 12 MÜ/0,2 ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

süstla etikett

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Nivestim 12 MÜ/0,2 ml süste-/infusioonlahus
filgrastimum
s.c./i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,2 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

väliskarp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nivestim 30 MÜ/0,5 ml süste-/infusioonilahus
filgrastimum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks eeltäidetud süstal sisaldab 30 miljonit ühikut [MÜ] (300 µg) filgrastiimi 0,5 ml-s (0,6 mg/ml).

3. ABIAINED

Abiained: jää-äädikhape, naatriumhüdroksiid, sorbitool E420, polüsorbaat 80 ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süste-/infusioonilahus.

1 eeltäidetud süstal, 0,5 ml.

5 eeltäidetud süstalt, 0,5 ml.

8 eeltäidetud süstalt, 0,5 ml.

10 eeltäidetud süstalt, 0,5 ml.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult ühekordseks manustamiseks.
Intravenoosne või subkutaanne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Eeltäidetud süstlale on lisatud nõelakaitse, et kaitsta nõelatorke eest. Vaata pakendi infolehtelt nõelaseadme ohutu kasutamise juhiseid.

8. KÖLBLIKKUSAEG

EXP
Kõlblikkusaeg pärast lahjendamist 24 tundi.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida ja transportida külmkapis (temperatuuril 2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.
Hoida eeltäidetud süstal väliskarbis, valguse eest kaitstult.

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

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

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

Nivestim 30 MÜ/0,5 ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

süstla etikett

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Nivestim 30 MÜ/0,5 ml süste-/infusioonilahus
filgrastimum
s.c./i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,5 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

väliskarp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nivestim 48 MÜ/0,5 ml süste-/infusioonilahus
filgrastimum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks eeltäidetud süstal sisaldab 48 miljonit ühikut [MÜ] (480 µg) filgrastiimi 0,5 ml-s (0,96 mg/ml).

3. ABIAINED

Abiained: jää-äädikhape, naatriumhüdroksiid, sorbitool E420, polüsorbaat 80 ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süste-/infusioonilahus.

1 eeltäidetud süstal, 0,5 ml.

5 eeltäidetud süstalt, 0,5 ml.

8 eeltäidetud süstalt, 0,5 ml.

10 eeltäidetud süstalt, 0,5 ml.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult ühekordseks manustamiseks.
Intravenoosne või subkutaanne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Eeltäidetud süstlale on lisatud nõelakaitse, et kaitsta nõelatorke eest. Vaata pakendi infolehtelt nõelaseadme ohutu kasutamise juhiseid.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Kõlblikkusaeg pärast lahjendamist 24 tundi.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida ja transportida külmkapis (temperatuuril 2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.
Hoida eeltäidetud süstal väliskarbis, valguse eest kaitstult.

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

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

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

Nivestim 48 MÜ/0,5 ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

Süstla etikett

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Nivestim 48 MÜ/0,5 ml süste-/infusioonilahus*filgrastimum*
s.c./i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,5 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Nivestim 12 MÜ/0,2 ml süste-/infusioonilahus
Nivestim 30 MÜ/0,5 ml süste-/infusioonilahus
Nivestim 48 MÜ/0,5 ml süste-/infusioonilahus
filgrastiim (*Filgrastimum*)

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

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

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on Nivestim ja milleks seda kasutatakse

Nivestim on valgevereliblede kasvufaktor (granulotsüütide kolooniat stimuleeriv faktor), mis kuulub tsütokiinideks nimetatavate ravimite rühma. Kasvufaktorid on valgud, mida toodetakse kehas, kuid ravimina kasutamiseks on neid võimalik valmistada ka biotehnoloogiliselt. Nivestim stimuleerib luuüdi tootma rohkem valgevereliblesid.

Valgevereliblede arvu vähenemisel (neutropeenia) on erinevaid tekkepõhjuseid ja see nõrgendab organismi suutlikkust võidelda infektsioonidega. Nivestim stimuleerib luuüdi kiiresti uusi valgevereliblesid tootma.

Nivestim'i võib kasutada järgmistel eesmärkidel:

- suurendada valgevereliblede hulka pärast keemiaravi infektsioonide ennetamiseks;
- suurendada valgevereliblede hulka pärast luuüdi siirdamist infektsioonide ennetamiseks;
- enne suurtes annustes keemiaravi stimuleerimaks luuüdi looma rohkem tüvirakke, mida on võimalik koguda ja teile pärast ravi tagasi anda. Neid võib koguda teilt või doonorilt. Tüvirakud naasevad luuüdisse ja toodavad vererakke;
- suurendada valgevereliblede hulka, kui te põete kroonilist neutropeeniat, infektsioonide ennetamiseks;
- kaugelearenenud HIV-infektsiooniga patsientidel infektsioonide tekkeriski vähendamiseks.

2. Mida on vaja teada enne Nivestim'i kasutamist

Nivestim'i ei tohi kasutada

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

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

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

- sirprakuline aneemia, kuna Nivestim võib põhjustada sirprakulist kriisi;
- osteoporoos (luuhaigus).

Rääkige kohe oma arstile, kui täheldate Nivestim-ravi ajal midagi alljärgnevatest:

- ootamatud allergianähud nagu nahalööve, sügelus või nõgestõbi nahal; näo-, huulte, keele- või muude kehaosade turse; hingeldus; vilistav hingamine või hingamisraskused, mis võivad olla raske allergilise reaktsiooni nähud (ülitundlikkus);
- näo või pahkluude paistetust, veri uriinis või uriini pruunikas värvus või harvenenud urineerimine (glomerulonefriit);
- valu vasakul ülakõhus, valu rinnakorvi vasakpoolses allosas või vasakus õlas (need sümptomid võivad viidata põrna suurenemisele (splenomegalia) või põrnarebendile);
- ebatavaline veritsus või verevalumid (need võivad olla trombotsüütide arvu vähenemise (trombotsütopeenia) sümptomid, millega kaasnevad vere hüübimisprobleemid).

Vähipatsientidel ja tervetel doonoritel on harva teatatud aordi (südamest organismi verd viiva suure veresoone) põletikust. Sümptomite hulka võivad kuuluda palavik, kõhuvalu, halb enesetunne, seljavalu ja põletikumarkerite sisalduse suurenemine. Kui teil esineb neid sümptomeid, rääkige sellest oma arstile.

Filgrastiimi toime kadumine

Kui teie organism enam ei reageeri filgrastiimravile või ravivastuse säilitamine ei õnnestu, määrab arst teie uuringud, et välja selgitada selle põhjused, sh kas teie kehas on tekkinud antikehad ravimile, mis neutraliseerivad filgrastiimi toime.

Teie arst võib vajalikuks pidada teid hoolikalt jälgida, vt pakendi infolehe lõik 4.

Kui te olete raske kroonilise neutropeeniaga patsient, võib teid ohustada verevähi (leukeemia, müelodüsplastiline sündroom [MDS]) tekkerisk. Te peate verevähi tekke ning vajalike analüüside osas oma arstiga nõu pidama. Kui teil tekib verevähk või kui verevähi tekke tõenäosus on suur, võite Nivestim'i kasutada ainult arsti ettekirjutusel.

Kui te olete tüviraku doonor, peate olema 16...60-aastane.

Olge ettevaatlik muude valgevereliblesid stimuleerivate ravimitega.

Nivestim kuulub valgevereliblede tootmist stimuleerivate ravimite rühma. Teie tervishoiutöötaja peab teie kasutatava ravimi alati täpselt üles märkima.

Muud ravimid ja Nivestim

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

Rasedus ja imetamine

Nivestim'i ei ole rasedatel ega imetavatel naistel uuritud.

Nivestim'i ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal.

Tähtis on arsti teavitada sellest,

- kui te olete rase või imetate,
- kahtlustate rasedust või
- planeerite rasestuda.

Kui te rasestute Nivestim-ravi ajal, teavitage sellest oma arsti.

Kui arst ei määra teisiti, tuleb Nivestim'i kasutamise ajal imetamine katkestada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Nivestim võib mõjutada kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Ravim võib põhjustada peapööritust. Enne autojuhtimist ja masinate käsitlemist on soovitatav oodata ja vaadata, kuidas te end pärast Nivestim'i võtmist tunnete.

Nivestim sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 0,6 mg/ml või 0,96 mg/ml annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Nivestim sisaldab sorbitooli

Ravim sisaldab 50 mg sorbitooli ühes milliliitris.

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

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

3. Kuidas Nivestim'i kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst, meditsiiniõde või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Kuidas Nivestim'i manustatakse ja kui palju ma pean seda võtma?

Nivestim'i manustatakse üldjuhul igapäevase süstena otse nahaalustesse kudedesse (subkutaanne süste). Seda võib manustada ka igapäevase aeglase veenisüstina (intravenoosne infusioon). Tavaannus varieerub sõltuvalt teie haigusest ja kehakaalust. Teie arst annab teile teada, kui palju te peate Nivestim'i võtma.

Patsiendid, kellele siiratakse keemiaravi järgselt luuüdi
Tavaliselt manustatakse Nivestim'i esimene annus vähemalt 24 tundi pärast keemiaravi ja vähemalt 24 tundi pärast luuüdi siirdamist.

Teid või teie hooldajaid saab õpetada tegema nahaaluseid süsteid, nii et saate jätkata ravi kodus. Kuid te ei tohi proovida seda teha enne, kui tervishoiutöötaja on teid nõuetekohaselt koolitanud.

Kui kaua ma pean Nivestim'i võtma?

Nivestim'i tuleb võtta kuni valgevereliblede arvu normaliseerumiseni. Teile tehakse regulaarselt vereanalüüse, et jälgida valgevereliblede arvu teie veres. Teie arst annab teile teada, kui kaua te peate Nivestim'i võtma.

Kasutamine lastel

Nivestim'i kasutatakse lastel, kes saavad keemiaravi või kellel on valgevereliblede arv oluliselt

vähenenud (neutropeenia). Laste keemiaravi annused on samad mis täiskasvanutel.

Kui te kasutate Nivestim'i rohkem, kui ette nähtud

Ärge suurendage annust, mille arst on teile määranud. Kui te arvate, et olete süstinud Nivestim'i rohkem, kui ette nähtud, võtke niipea kui võimalik ühendust oma arstiga.

Kui te unustate Nivestim'i kasutada

Kui teil jäi süste vahele või süstisite liiga vähe, võtke viivitamatult ühendust oma arstiga. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Rääkige kohe oma arstile, kui täheldate ravi ajal ükskõik millist järgnevatest seisunditest:

- teil tekib allergiline reaktsioon, sh nõrkus, vererõhu langus, hingamisraskused, näo turse (anafülaksia), nahalööve, sügelev lööve (nõgestõbi), näo-, huulte, suu, keele- või kõriturse (angioödeem) ja õhupuudus (düsnoe).
- teil tekib köha, palavik ja hingamisraskused (düsnoe), kuna see võib olla märk ägeda respiratoorse distressi sündroomist (ARDS).
- kui teil tekib neerukahjustus (glomerulonefriit). Filgrastiimi saavatel patsientidel on täheldatud neerukahjustusi. Võtke kohe ühendust oma arstiga, kui teil esineb näo- või pahklude paistetus, veri uriinis või uriini pruunikas värvus või kui märkate, et urineerimine on harvenenud.
- teil esineb ükskõik milline järgmistest kõrvaltoimetest või nende kombinatsioon:
 - o turse või paistetus, mis võib olla seotud urineerimise harvenemisega, hingamisraskused, kõhuturse ja täiskõhutunne ning üldine väsimus. Need sümptomid tekivad üldjuhul kiiresti.Need võivad olla kapillaaride lekke sündroomiks nimetatava haigusseisundi sümptomid. See põhjustab vere lekkimist väikestest veresoontest ning vajab erakorralist arstiabi.
- teil esineb mis tahes järgmiste sümptomite kombinatsioon:
 - o palavik või värisemine või väga tugev külmatunne, südame kiire löögisagedus, segasus või aja ja koha ebaselge tajumine, hingeldus, väga tugev valu või ebamugavustunne ja niiske või higine nahk.Need võivad olla sepsiseks (ka veremürgistuseks) nimetatava haigusseisundi sümptomid. See on raske infektsioon koos kogu keha hõlmava põletikulise reaktsiooniga, mis võib olla eluohtlik ja vajab erakorralist arstiabi.
- teil tekib valu vasakul ülakõhus, valu rinnakorvi vasakpoolses allosas või vasakus õlas, kuna see võib viidata probleemidele põrnaga (põrna suurenemine (splenomegalia) või põrnarebend).
- teil ravitakse rasket kroonilist neutropeeniat ja teie uriinis on verd (hematuuria). Selle kõrvaltoime tekkimisel või kui teie uriinis esineb valku (proteinuuria) võib arst regulaarselt uriinianalüüsi teha.

Filgrastiimi sage kõrvaltoime on valu lihastes või luudes (lihase-skeleti valu), mida saab leevendada standardsete valuvaigistitega (analgeetikumid). Tüvirakkude või lüüdi siirdamisel võib tekkida äratõukehaigus (GvHD). See on doonorirakkude reaktsioon siiratavaid rakke vastuvõtvale patsiendile, mille nähtude ja sümptomite hulka kuuluvad lööve peopesades ja jalataldadel, haavandid suus, soolestikus, maksas, nahal või silmades, kopsudes, tupes ja liigestes.

Tervetel tüviraku doonoritel võib esineda valgeverelibledede arvu tõusu (leukotsütoos) ja vereliistakute arvu vähenemist. See põhjustab häireid vere hüübimises (trombotsütopeenia). Neid näitajaid jälgib teie arst.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda enam kui ühel inimesel 10st):

- vereliistakute arvu vähenemine, mis põhjustab häireid vere hüübimises (trombotsütopeenia)
- väike punavereliblede arv (aneemia)
- peavalu
- kõhulahtisus
- oksendamine
- iiveldus
- ebataoline juuste väljalangemine või hõrenemine (alopeetsia)
- väsimus (kurnatus)
- seedetrakti (suust pärakuni) limaskesta valulikkus ja turse (limaskesta põletik)
- palavik (pürektsia)

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 10st):

- põletik kopsudes (bronhiit)
- ülemiste hingamisteede infektsioon
- kuseteede infektsioon
- söögiisu vähenemine
- magamiskäitumus (unetus)
- peapööritus
- tundlikkuse vähenemine, eriti nahal (hüpesteesia)
- tuimus või torkiv tunne kätes või labajalgades (paresteesia)
- madal vererõhk (hüpotensioon)
- kõrge vererõhk (hüpertensioon)
- köha
- vere köhimine (hemoptüüs)
- valu suus ja kõris (orofarüingeaalne valu)
- ninaverejooksud (epistaksis)
- kõhukinnisus
- suuvalu
- maksa suurenemine (hepatomegalia)
- nahalööve
- nahapunetus (erüteem)
- lihasekrampid
- valu urineerimisel (düsuuria)
- valu rindkeres
- valu
- üldine nõrkus (asteenia)
- üldine halb enesetunne
- käte ja jalalabade turse (perifeerne turse)
- teatud maksaensüümide aktiivsuse suurenemine veres
- muutused verepildis
- vereülekandega seotud reaktsioonid

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

- valgevereliblede arvu suurenemine (leukotsütoos)
- allergiline reaktsioon (ülitundlikkus)
- siiratud luuüdi tagasilükkamine (transplantaat-peremehe-vastu sündroom)
- suur kusihappesisaldus veres, mis võib põhjustada podagrat (hüperurikeemia) (vere suurenenud kusihappesisaldus)
- väikeste maksaveenide ummistumisest tingitud maksakahjustus (venooklusiivne haigus)
- kopsud ei tööta nagu vaja, tekib õhupuudus (hingamispuudulikkus)
- turse ja/või vedelik kopsudes (kopsuturse)
- põletik kopsudes (interstitsiaalne kopsuhaigus)

- kõrvalekalded kopsude röntgenülesvõtetel (kopsuinfiltraadid)
- kopsuverejooks
- hapniku puudulik imendumine kopsudes (hüpoksia)
- kühmlik nahalööve (makulopapuloosne lööve)
- haigus, mis põhjustab luude hõrenemist, muudab need nõrgemaks, hapramaks ja suurendab luumurdude tõenäosust (osteoporoos)
- süstekoha reaktsioon

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 1000st):

- tugev valu luudes, rindkeres, soolestikus või liigestes (sirprakuline aneemia koos kriisiga)
- ootamatu eluohtlik allergiline reaktsioon (anafülaktiline reaktsioon)
- valu ja turse liigestes, meenutab podagrat (pseudopodagra)
- muutused keha vedelikutasakaalus, mis võib põhjustada paistetust (vedelikutasakaalu häired)
- naha veresoonte põletik (naha vaskuliit)
- ploomivärvi, nahapinnast kõrgemad valulikud nahamuutused jäsemetel ning mõnikord näol ja kaelal, millega kaasneb palavik (Sweeti sündroom)
- reumatoidartriidi ägenemine
- ebaharilikud muutused uriinis
- luutiheduse vähenemine
- aordi (südamest organismi verd viiva suure veresoone) põletik; vt lõik 2

Kõrvaltoimetest teatamine

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

5. Kuidas Nivestim'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Hoida ja transportida külmkapis (temperatuuril 2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda. Hoida eeltäidetud süstal väliskarbis, valguse eest kaitstult.

Süstla tohib külmkapist välja võtta ja jätta toatemperatuurile ühekordselt maksimaalselt 15 päevaks (hoituna temperatuuril kuni 25 °C).

Ärge kasutage seda ravimit, kui te märkate hägusust või osakesi lahuses.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Nivestim sisaldab

- Toimeaine on filgrastiim. Iga ml süste- või infusioonilahust sisaldab 60 miljonit ühikut [MÜ] (600 mikrogrammi) või 96 miljonit ühikut [MÜ] (960 mikrogrammi) filgrastiimi.
- Nivestim 12 MÜ/ 0,2 ml süste-/infusioonilahus: üks eeltäidetud süstal sisaldab 12 miljonit ühikut [MÜ] (120 mikrogrammi) filgrastiimi 0,2 ml-s (0,6 mg/ml).
- Nivestim 30 MÜ/ 0,5 ml süste-/infusioonilahus: üks eeltäidetud süstal sisaldab 30 miljonit

- ühikut [MÜ] (300 mikrogrammi) filgrastiimi 0,5 ml-s (0,6 mg/ml).
- Nivestim 48 MÜ/ 0,5 ml süste-/infusioonilahus: üks eeltäidetud süstal sisaldab 48 miljonit ühikut [MÜ] (480 mikrogrammi) filgrastiimi 0,5 ml-s (0,96 mg/ml).
- Teised koostisosad on jää-äädikhape, naatriumhüdroksiid, sorbitool E420, polüsorbaat 80 ja süstevesi.

Kuidas Nivestim välja näeb ja pakendi sisu

Nivestim on selge värvitu süste-/infusioonilahus eeltäidetud klaassüstlas koos süstenõelaga (roostevaba teras) ja nõelakattega. Nõelakate sisaldab loodusliku kummilateksi derivaati epoksüpreeni, mis võib nõelaga kokku puutuda.

Igas pakendis on 1, 5, 8 või 10 süstalt. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 52 51 4000

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

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

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

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

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785 800

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}.

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

Teave patsiendile ravimi ise endale süstimise kohta

See lõik sisaldab teavet selle kohta, kuidas endale Nivestim'i ise süstida. Tähtis on mitte püüda ravimit ise süstida enne, kui te olete saanud arstilt või meditsiiniõelt vastava ettevalmistuse. Oluline on ka see, et te hävitaksite süstlad teravate esemete konteinerites (torkekindlad). Kui te ei ole ise süstimise suhtes kindel või teil on küsimusi, palun pöörduge abi saamiseks arsti või õe poole.

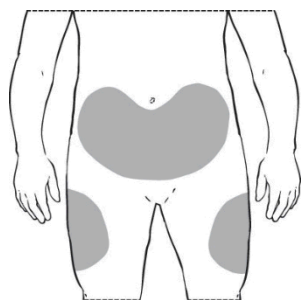
Kuidas ma pean oma Nivestim'i manustama?

Nivestim'i manustatakse tavaliselt üks kord päevas süstina nahalustesse kudedesse. Seda nimetatakse subkutaanseks süstiks.

Õppides ise endale süsti tegema tähendab, et te ei pea enam ootama, et õde teid koju süstima tuleks, et te peaks iga päev minema haiglasse või polikliinikusse süsti saama.

Te peaksite tegema süsti iga päev enam-vähem ühel ja samal ajal. Kõige sobivamad kohad süstimiseks on:

- reite eespind ja
- kõhupiirkond, välja arvatud naba ümbrus.



Vahetage iga kord süstimiskohta, et üks piirkond ei muutuks valulikuks.

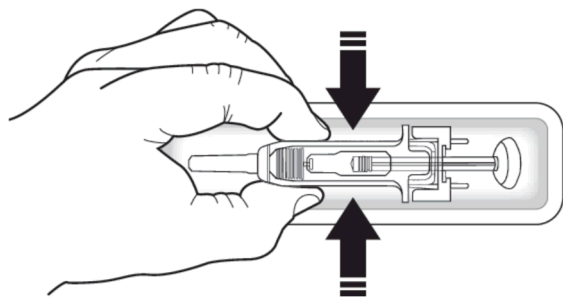
Süstimiseks vajaminevad vahendid

Nahaaluse süste tegemiseks vajate te:

- Nivestim'i eeltäidetud süstal,
- teravate esemete konteiner (torkekindel), et saaksite kasutatud süstlad ohutult hävitada,
- antiseptilised tampoonid (kui arst või õde seda on soovitanud).

Kuidas ma Nivestim'i nahaalust süsti tegema pean?

1. Püüdke endale ravimit süstida iga päev ligikaudu samal kellaajal.
2. Võtke Nivestim'i eeltäidetud süstalt sisaldav karp külmkapist välja.
3. Võtke eeltäidetud süstlaga blisteralus karbist välja. Kui karbis on blisteralused, millel on rohkem kui üks eeltäidetud süstla blisteralus perforeritud joont mööda ära, pange ülejäänud blisteralused koos süstaldega tagasi karpi ja karp tagasi külmkappi.
4. Eeltäidetud süstlaga blisteraluse avamiseks eemaldage sellelt kate. Võtke kinni eeltäidetud süstla silindrit ja eemaldage süstal blisteraluselt.
 - o **Ärge** võtke kinni hallist nõelakattest ega kolvivardest.



Kontrollige, et nõelakaitse kataks eeltäidetud süstla silindrit. **Ärge** suruge enne süstimist nõelakaitset nõelakaitsele. See võib nõelakaitse aktiveerida või lukustada. Kui nõelakaitse katab nõela, siis on see aktiveeritud.

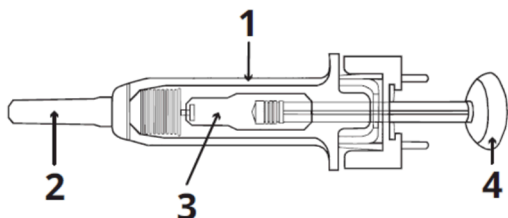
Kontrollige, et lahus oleks selge, värvitu ja peaaegu ilma nähtavate osakesteta. **Ärge** kontrollige ravimit läbi ohutusseadme plastosa.

Ravimi kõlblikkuses veendumiseks kontrollige etiketil olevat kõlblikkusaega.

Veenduge, et teil oleks käepärast teravate esemete konteiner (torkekindel).

Laske eeltäidetud süstlal soojeneda toatemperatuurini (ligikaudu 25 °C). Selleks kulub 15...30 minutit.

- **Ärge** eemaldage eeltäidetud süstla nõelakatet enne, kui süstal on soojenenud toatemperatuurini.
- **Ärge** süstalt raputage.



1	Nõelakaitse
2	Nõelakate
3	Ravim
4	Kolvivarras

• **Ärge kasutage Nivestim'i süstalt järgmistel juhtudel:**

- Karp on lahti või kahjustatud.
- Nõelakaitset ei ole, see on lahti või aktiveeritud.
- Ravim on hägune või värvi muutnud või vedelikus on hõljuvaid osakesi.
- Eeltäidetud süstla mis tahes osa näib olevat mõranenud või katki või süstlast on lekkinud vedelikku.
- Eeltäidetud süstal on maha kukkunud. Isegi kui te ei näe mõra, võib eeltäidetud süstal olla katki.
- Nõelakatet ei ole või see ei ole korralikult kinnitatud.
- Etiketil trükitud kõlblikkusaeg on möödunud.

Kõigil eespool nimetatud juhtudel visake eeltäidetud süstal ära ja kasutage uut süstalt.

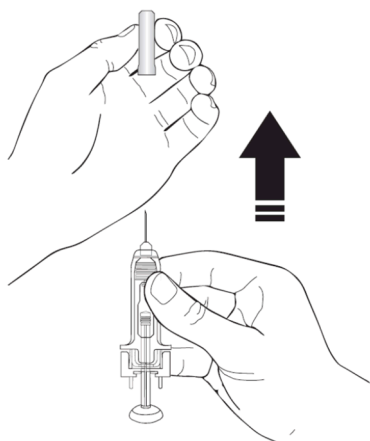
5. Leidke mugav, hästi valgustatud koht süstimiseks ja kontrollige teile väljakirjutatud annust.

6. Peske hoolikalt käed vee ja seebiga.

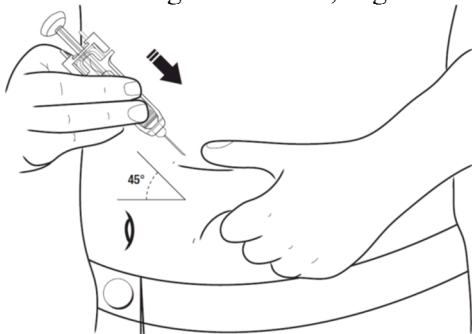
7. Hoidke eeltäidetud süstalt nõelakaitse korpusest, nii et nõelakate on suunatud üles.

- **Ärge** hoidke kinni kolvi otsast, kolvist ega nõelakattest.
- **Ärge** tõmmake kolbi kunagi väljapoole.
- **Ärge** eemaldage eeltäidetud süstlalt nõelakatet enne, kui olete valmis ravimit süstima.

8. Nõelakatte eemaldamiseks süstlalt hoidke kinni silindrist ja tõmmake nõelakate ettevaatlikult ilma seda keeramata otse ära endast eemale. Visake nõelakate ära. **Ärge** pange katet nõelale tagasi. **Ärge** suruge kolbi, puudutage nõela ega raputage süstalt.



9. Nüüd on süstal kasutusvalmis. Te võite süstlas märgata väikseid õhumulle. Neid õhumullikesi ei ole tarvis enne süstimist eemaldada. Õhumullikestega lahuse süstimine on ohutu.
10. Otsustage, kuhu te Nivestim'i süstite – otsige koht kõhu või reite eespinnal. Valige igaks süstekorraks uus koht. **Ärge** valige süstimiseks kohta, mis on valulik, punetab, on verevalumis või marraskil. Puhastage nahapind antiseptilise ainega niisutatud tampooniga.
11. Võtke nahk ilma pigistamata pöidla ja nimetissõrme vahele, olge hoolikas, et te ei puudutaks puhastatud nahapinda.
12. Teise käega hoidke eeltäidetud süstalt, nagu hoiaksite pliiaitsit. Torgake nõel kiiresti ligikaudu 45° nurga all nahasse, nagu on näidatud joonisel.



13. Tõmmake kolbi natuke tagasi kontrollimaks ega nõel ei ole veresoonde sattunud. Kui te näete, et süstlasse tuleb verd, eemaldage nõel nahast ja torgake teise kohta. Suruge kolbi aeglaselt alla, kuni süstal on tühi.
 14. Pärast süstimist eemaldage nõel nahast.
 15. Veenduge, et nõelakaitse katab nõela kas aktiivse nõelakaitseme või passiivse nõelakaitseme allpool toodud juhtnööride kohaselt.
 16. **Ärge** üritage nõelakatet tagasi panna. Pange süstal teravate esemete konteinerisse (torkekindel).
- Hoidke kasutatud süstlaid laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
 - **Mitte kunagi** ärge visake kasutatud süstlaid oma tavalisse koduprügikasti.

Pidage meeles

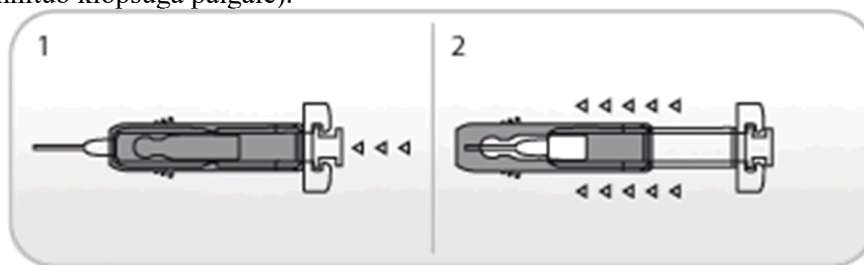
Enamus inimesi on võimelised õppima end ise naha alla süstima, kuid kui teile valmistab see raskusi, ärge kartke pöörduda abi või nõu saamiseks arsti või meditsiiniõe poole.

Üliohutu aktiivse nõelakaitse UltraSafe Needle Guard kasutamine Nivestim 12 MÜ/0,2 ml süste-/infusioonilahuse korral

Eeltäidetud süstlal on aktiivne nõelakaitse *UltraSafe Active Needle Guard*, mis on lisatud nõeleatorke eest kaitsmiseks. Kui te käsitate eeltäidetud süstalt, hoiduge kätega nõela puutumast.

1. Tehke süst nagu eespool õpetatud.
2. Kui süstimine on lõpetatud, libistage kaitse nõelale peale tagasi, kuni see katab nõela täielikult

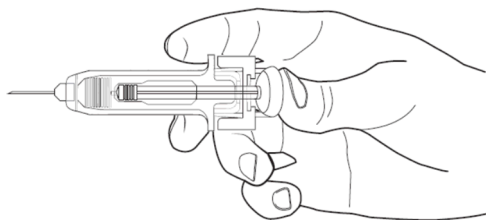
(seade kinnitub klõpsuga paigale).



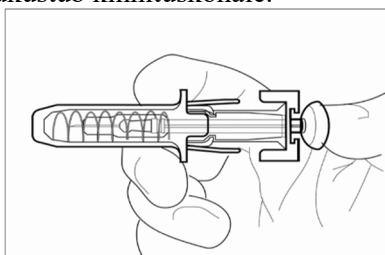
Üliohutu passiivse nõelakaitse UltraSafe Needle Guard kasutamine Nivestim 30 MÜ/0,5 ml süste-/infusioonilahuse korral ja Nivestim 48 MÜ/0,5 ml süste-/infusioonilahuse korral

Eeltäidetud süstlal on passiivne nõelakaitse *UltraSafe Passive Needle Guard*, mis on lisatud nõeleatorke eest kaitsmiseks. Kui te käsitate eeltäidetud süstalt, hoiduge kätega nõela puutumast.

1. Tehke süst nagu eespool õpetatud.
2. Suruge kolbi teiste sõrmedega süstla äärt kinni hoides kuni kogu doos on manustatud. Passiivne nõelakaitse ei aktiveeru enne, kui KOGU doos on manustatud.



3. Eemaldage nõel nahast, laske kolb lahti ja laske süstlal liikuda kuni kogu nõel on kaitstud ja lukustub kinnituskohale.



Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele

Nivestim ei sisalda säilitusaineid. Bakteriaalse saaste riski vähendamiseks on Nivestim'i süstlad mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Juhuslik külmumine kuni 24 tunni jooksul ei mõjuta Nivestim'i stabiilsust. Külmunud eeltäidetud süstalt saab üles sulatada ja siis edasiseks kasutamiseks panna külmkappi. Kui külmunud olek on kestnud kauem kui 24 tundi või külmumine on toimunud mitu korda, EI TOHI Nivestim'i kasutada.

Nivestim'i ei tohi lahjendada naatriumkloriidi lahustega. Seda ravimit ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud allpool. Lahjendatud filgrastiim võib adsorbeeruda klaasile ja plastmaterjalidele, välja arvatud juhul, kui seda on lahjendatud nii nagu allpool kirjas.

Vajadusel võib Nivestim'i lahjendada 5% glükoosilahuses. Lahjenduse lõplik kontsentratsioon ei tohiks olla väiksem kui 0,2 MÜ (2 mikrogrammi)/ml. Enne kasutamist tuleb lahust visuaalselt kontrollida. Kasutada tohib ainult selget lahust, mis ei sisalda osakesi. Kui filgrastiim on lahjendatud kontsentratsioonini alla 1,5 MÜ (15 mikrogrammi)/ml, tuleb lahusele lisada inimese seerumalbumiini (HSA) kuni lõpliku kontsentratsioonini 2 mg/ml.

Näide: kui 20 ml lõplikku süstelahust sisaldab filgrastiimi vähem kui 30 MÜ (300 mikrogrammi),

peab sellele enne manustamist lisama 0,2 ml 200 mg/ml (20%) inimese albumiini lahust. 5% glükoosilahuses lahjendatud filgrastiim sobib kokku klaasi ning mitmesuguste plastimaterjalidega, sealhulgas PVC, polüolefiini (polüpropüleen ja polüetüleen kopolümeer) ja polüpropüleeniga.

Pärast lahjendamist: Lahjendatud infusioonilahuse keemilist ja füüsikalist stabiilsust on näidatud 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C. Mikrobioloogilisest seisukohast lähtuvalt tuleb preparaat ära kasutada kohe. Kui seda ei kasutata kohe, on kasutamisele eelnevate säilitusaegade ja -tingimuste eest vastutav kasutaja ning need ei tohi tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on aset leidnud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.