

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi millilitra liuosta sisältää 50 mg sorbitolia (E420) (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos (injektio/infuusio).

Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

Filgrastiimi on tarkoitettu perifeerisen veren kantasolujen (PBPC) mobilisoimiseen.

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

Vakiintunut solunsalpaajahoito

Annostus

Filgrastiimin suositusannos on 0,5 MU/kg/vrk (5 mikrog/kg/vrk). Ensimmäinen filgrastiimiannos tulee antaa aikaisintaan 24 tunnin kuluttua solunsalpaajahoidon antamisesta. Satunnaistetuissa kliinisissä tutkimuksissa on käytetty ihon alle (s.c.) annettavaa annosta 230 mikrog/m²/vrk (4,0–8,4 mikrog/kg/vrk).

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

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

Antotapa

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

Myeloablatiivisen hoidon jälkeen luuytimensiirron saaneet potilaat

Annostus

Filgrastiimin suositeltu aloitusannos on 1,0 MU/kg/vrk (10 mikrog/kg/vrk). Ensimmäinen filgrastiimiannos tulee antaa aikaisintaan 24 tunnin kuluttua solunsalpaajahoidon antamisesta ja aikaisintaan 24 tunnin kuluttua luuytimensiirrosta.

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

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

ANC = absoluuttinen neutrofiilien määrä

Antotapa

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

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

Annostus

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

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

Antotapa

Filgrastiimi PBPC-mobilisaatioon yksinään käytettynä:

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

Filgrastiimi PBPC-mobilisaatioon myelosuppressiivisen kemoterapian jälkeen:

Filgrastiimi tulee antaa ihonalaisena injektiona.

PBPC-solujen mobilisoiminen terveillä luovuttajilla ennen allogeenista PBPC-siirtoa

Annostus

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

Antotapa

Filgrastiimi tulee antaa ihonalaisena injektiona.

Vaikea krooninen neutropenia (SCN)

Annostus

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

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

Annoksen sovittaminen: filgrastiimi tulee antaa päivittäin ihonalaisena injektiona, kunnes neutrofiilien määrä saadaan nousemaan ja pysymään yli $1,5 \times 10^9/l$. Kun vaste on saavutettu, pienin tehokas annos tämän riittävän vasteen ylläpitämiseksi on selvitettävä. Riittävän suuren neutrofiilimäärän ylläpitäminen vaatii pitkäaikaista päivittäistä antoa. Aloitusannos voidaan joko kaksinkertaistaa tai puolittaa 1–2 viikon hoidon jälkeen potilaan vasteen mukaan. Myöhemmin annosta voidaan sovittaa yksilöllisen vasteen mukaan 1–2 viikon välein, jotta neutrofiilien keskimääräinen määrä saadaan pysymään välillä $1,5 \times 10^9/l - 10 \times 10^9/l$. Annoksen suurentaminen nopeammassa tahdissa saattaa tulla kysymykseen vaikeita infektioita sairastavilla potilailla. Kliinisissä tutkimuksissa 97 %:lla hoitoon reagoineista potilaista täydellinen vaste saavutettiin annoksella ≤ 24 mikrog/kg/vrk. Filgrastiimin turvallisuutta pitkäaikaisessa käytössä SCN:ää sairastavilla potilailla ei ole osoitettu 24 mikrog/kg/vrk ylittävillä annoksilla.

Antotapa

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

HIV-infektio

Annostus

Neutropenian korjaaminen:

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

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

Normaalin neutrofiilien määrän ylläpito:

Kun neutropenia on saatu korjatuksi, pienin tehokas annos normaalin neutrofiilimäärän ylläpitämiseksi on selvitettävä. Aloitusannokseksi suositellaan 30 MU (300 mikrog)/vrk joka toinen päivä. Annoksen sovittaminen edelleen voi olla tarpeen, jotta potilaan ANC saadaan pysymään arvossa $> 2,0 \times 10^9/l$.

Kliinisissä tutkimuksissa tarvittiin annos 30 MU (300 mikrog)/vrk 1–7 päivänä viikossa, jotta ANC saatiin pysymään arvossa $> 2,0 \times 10^9/l$ ja antotiheyden mediaanin ollessa 3 päivää viikossa. ANC-arvon ylläpitäminen arvossa $> 2,0 \times 10^9/l$ saattaa vaatia pitkäaikaista hoitoa.

Antotapa

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

Iäkkäät

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

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Filgrastiimilla suoritettut tutkimukset potilailla, joilla on vaikea munuaisten tai maksan vajaatoiminta, osoittavat, että filgrastiimin farmakokineettinen ja farmakodynaaminen profiili on näillä potilailla samankaltainen kuin terveillä henkilöillä. Annosta ei tarvitse muuttaa näissä tapauksissa.

SCN:n ja syövän hoito lapsilla

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

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

Lapsipotilaiden annossuositukset ovat samat kuin myelosuppressiivista solunsalpaajahoitoa saavien aikuisten.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Kaikkiin käyttöaiheisiin liittyvät varoitukset ja varotoimet

Yliherkkyys

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

Keuhkoihin kohdistuneet haittavaikutukset

G-CSF-kasvutekijän antamisen jälkeen on ilmoitettu esiintyneen keuhkoihin kohdistuneita haittavaikutuksia, erityisesti interstitiaalista keuhkosairautta. Näiden vaikutusten riski saattaa olla

suurempi potilailla, joilla on esiintynyt hiljattain keuhkoinfiltraatteja tai keuhkokuumetta. Keuhko-oireiden, kuten yskän, kuumeen ja hengenahdistuksen, ilmaantuminen yhdessä radiologisten keuhkoinfiltraattitilöydösten ja heikentyneen keuhkojen toiminnan kanssa saattaa olla akuutin hengitysvaikeusoireyhtymän (ARDS) ensilöydös. Tällaisissa tapauksissa filgrastiimin käyttö tulee lopettaa ja potilasta tulee hoitaa asianmukaisesti.

Glomerulonefriitti

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

Kapillaarivuoto-oireyhtymä

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

Splenomegalia ja pernan repeämä

Terveillä luovuttajilla ja potilailla on ilmoitettu filgrastiimin antamisen jälkeen splenomegaliaa, joka on kuitenkin yleensä ollut oireetonta, ja pernan repeämiä. Pernal repeämä johti joissakin tapauksissa kuolemaan. Pernal kokoa on siksi seurattava tarkoin (esim. kliinisellä tutkimuksella tai ultraäänitutkimuksella). Pernal repeämisen mahdollisuus on otettava huomioon, jos luovuttaja ja/tai potilas valittaa kipua vasemmalla ylävatsalla tai vasemmassa hartiaassa. Filgrastiimiannoksen pienentämisen on havaittu hidastavan pernan suurenemista tai pysäyttävän sen kokonaan vaikeaa kroonista neutropeniaa sairastavilla potilailla, mutta 3 %:lla potilaista perna jouduttiin poistamaan.

Pahanlaatuinen solukasvu

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

Myelodysplastinen oireyhtymä tai krooninen myeloinen leukemia

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

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

Akuutti myeloinen leukemia

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

Trombosytopenia

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

Leukosytoosi

Yli 0,3 MU/kg/vrk (3 mikrog/kg/vrk) filgrastiimia saaneista syöpäpotilaista alle 5 %:lla on havaittu veren valkosolujen määrän nousua $\geq 100 \times 10^9/l$. Tämänasteisesta leukosytoosista suoranaisesti johtuvia haittavaikutuksia ei ole raportoitu. Vaikeaan leukosytoosiin liittyvien potentiaalisten vaarojen vuoksi veren valkosolujen määrä tulee kuitenkin mitata säännöllisin väliajoin filgrastiimihoidon aikana. Jos valkosolujen määrä odotetun pohjalukeman jälkeen ylittää $50 \times 10^9/l$, filgrastiimin käyttö tulee lopettaa välittömästi. PBPC-mobilisaatioissa filgrastiimin käyttö tulee lopettaa tai annosta pienentää, jos valkosolujen määrä nousee $> 70 \times 10^9/l$.

Immunogeenisuus

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

Aortiitti

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

Samanaikaisiin sairauksiin liittyvät erityiset varoitukset ja varotoimet

Erityiset varoitukset sirppisolupoiikkeavuuden ja sirppisolusairauden yhteydessä

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

Osteoporoosi

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

Varotoimet syöpäpotilailla

Filgrastiimia ei pidä käyttää solunsalpaajahoidon annostuksen suurentamiseen yli vakiintuneiden annossuosituksen.

Suurennettuihin solunsalpaaja-annoksiin liittyvät vaarat

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

Solunsalpaajahoidon vaikutus punasoluihin ja trombosyytteihin

Filgrastiimihoido ei yksinään estä myelosuppressiivisen solunsalpaajahoidon aiheuttamaa trombosytopeniaa eikä anemiamia. Mahdollisuus suurempiannoksisen solunsalpaajahoidon antamiseen (esim. solunsalpaajahoidon toteutuminen suurimmilla suositelluilla annoksilla) saattaa johtaa

suurentuneeseen trombositopenian ja anemian vaaraan. Trombosyyttien ja hematokriitin säännöllistä seuranta suositellaan. Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa niillä potilailla, jotka saavat tunnetusti vaikeaa trombositopeniaa aiheuttavia solunsalpaajia joko yksinään tai yhdistelmähoitona.

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

Myelodysplastinen oireyhtymä ja akuutti myeloinen leukemia rinta- ja keuhkosityöpöpotilailla

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeisessä havainnoivassa tutkimuksessa pegfilgrastiimin (vaihtoehtoinen G-CSF-lääke) käyttö samanaikaisesti solunsalpaajien ja/tai sädehoidon kanssa on yhdistetty myelodysplastiseen oireyhtymään (MDS) ja akuuttiin myelooiseen leukemiaan (AML) rinta- ja keuhkosityöpöpotilailla. Filgrastiimin ja myelodysplastisen oireyhtymän tai akuutin myelooisen leukemian välillä ei ole havaittu samankaltaista yhteyttä. Rinta- ja keuhkosityöpöpotilaita on kuitenkin seurattava myelodysplastisen oireyhtymän tai akuutin myelooisen leukemian merkkien ja oireiden varalta.

Muut varoitukset

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

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

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

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

Varoitimet potilaille, joille suoritetaan PBPC-mobilisoiminen

Mobilisaatio

Kahden suositellun mobilisaatiomenetelmän välillä (filgrastiimi ainoana lääkkeenä tai yhdessä myelosuppressiivisen solunsalpaajahoidon kanssa) ei ole suoritettu prospektiivisiä, satunnaistettuja vertailututkimuksia samalla potilasaineistolla. Yksittäisten potilaiden välinen vaihtelu ja CD34⁺-solujen määrittämismenetelmien erot vaikeuttavat eri tutkimusten suoraa vertailua. Optimaalisen menetelmän suosittelu on siksi vaikeaa. Mobilisaatiomenetelmää valittaessa tulee yksittäisen potilaan kohdalla ottaa huomioon hoidon kokonaistavoitteet.

Aikaisempi altistus sytotoksisille aineille

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

Eräillä sytotoksisilla aineilla on toksisia vaikutuksia erityisesti hematopoeettiseen progenitorivarastoon, ja ne saattavat vaikuttaa haitallisesti mobilisaatioon. Tällaisten aineiden, kuten

melfalaanin, karmustiinin (BCNU:n) ja karboplatiinin, pitkäaikainen käyttö ennen progenitorimobilisaatiota voi pienentää kerättyjen esisolujen määrää. Melfalaanin, karboplatiinin tai karmustiinin käytön yhdessä filgrastiimin kanssa on kuitenkin osoitettu olevan tehokas yhdistelmä progenitorimobilisaatiossa. PBPC-transplantaatiota suunniteltaessa kantasolumobilisaatio on suositeltavaa sijoittaa hoidon alkuvaiheeseen. Näillä potilailla mobilisoitujen progenitorisolujen määrään on syytä kiinnittää erityistä huomiota jo ennen suuriannoksisen solunsalpaajahoidon aloittamista. Jos kerättyjen solujen määrä edellä mainitulla tavalla mitattuna on riittämätön, tulee harkita vaihtoehtoisia hoitomuotoja, jotka eivät vaadi progenitorisolutukea.

Progenitorisolusaannin arviointi

Arvioitaessa filgrastiimilla hoidetuilta potilailta kerättyjen progenitorisolujen määrää tulee määrittäminen kiinnittää erityistä huomiota. Virtausytometriamenetelmällä mitattu CD34⁺-solujen määrä vaihtelee käytetyn metodin mukaan, ja siksi muissa laboratorioissa suoritetuista tutkimuksista saatuja suositusarvoja on tulkittava varoen.

Tilastollisen analyysin perusteella takaisin annettujen CD34⁺-solujen määrän ja suuriannoksisen solunsalpaajahoidon jälkeen saavutetun trombosyyttien lisääntymisnopeuden välillä on monimutkainen mutta jatkuva riippuvuusuhde.

Suosittelun 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.

Varotoimet terveiden luovuttajien PBPC-mobilisaatiossa

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

PBPC-mobilisaatiota tulee harkita vain sellaisilla luovuttajilla, jotka täyttävät normaalit kantasolujen luovutuksen kliiniset ja laboratoriokriteerit. Erityistä huomiota on syytä kiinnittää hematologisiin arvoihin ja infektioauteihin.

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

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

Jos leukafereseja tarvitaan useampia kuin yksi, erityistä huomiota on kiinnitettävä luovuttajiin, joiden trombosyyttiarvo ennen leukafereesia on $< 100 \times 10^9/l$; afereesia 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.

Varotoimet filgrastiimilla mobilisoitujen PBPC-solujen vastaanottajilla

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

Varoitimet SCN-potilaille

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

Veriarvot

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

Transformaatio leukemiaksi tai myelodysplastiseksi oireyhtymäksi

SCN täytyy diagnosoida huolellisesti, jotta se voidaan erottaa muista hematopoeettisista häiriöistä, kuten aplastisesta anemiasta, myelodysplasiasta ja myelooisesta leukemiasta. Ennen hoidon aloittamista potilaalta tulee tutkia täydellinen verenkuvasta mukaan lukien valkosolujen erittelylaskenta ja trombosyytti-arvo, ja lisäksi on tutkittava luuytimen morfologia ja karyotyypit.

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

Muut varoitukset

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

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

Turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole vahvistettu vastasyntyneillä lapsilla eikä autoimmuunineutropeniapotilailla.

Varoitimet HIV-infektiopotilailla

Veriarvot

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

Myelosuppressiivisten lääkkeiden suurennettuihin annoksiin liittyvät vaarat

Filgrastiimihoido ei yksinään estä myelosuppressiivisten lääkkeiden aiheuttamaa trombosytopeniaa eikä anemiaa. Mahdollisuus tällaisten lääkkeiden suurempien annosten antamiseen tai useampien lääkkeiden käyttöön filgrastiimihoidon kanssa saattaa johtaa trombosytopenian ja anemian suurentuneeseen riskiin. Veriarvojen säännöllistä seuranta suositellaan (ks. edellä).

Myelosuppressiota aiheuttavat infektiot ja syöpäsairaudet

Neutropenia saattaa johtua luuytimeen infiltroituneista opportunistisista infektioista, kuten *Mycobacterium avium* -kompleksista tai syöpäsairauksista, kuten lymfoomasta. Potilailla, joilla tiedetään olevan luuytimeen infiltroitunut infektio tai syöpäsairaus, tulee harkita myös jotakin sopivaa hoitoa perussairauteen sen lisäksi, että potilaalle annetaan filgrastiimia neutropenian hoitoon. Filgrastiimihoidon vaikutusta luuytimeen infiltroituneen infektion tai syöpäsairauden aiheuttamaan neutropeniaan ei tunneta tarkoin.

Kaikki potilaat

Nivestim sisältää sorbitolia (E420). Tätä lääkettä ei saa antaa potilaille, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI), ellei se ole ehdottoman välttämätöntä.

Vauvojen ja pienten lasten (alle 2-vuotiaiden) perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi saattaa olla vielä toteamatta. Laskimoon annettavat (sorbitolia tai fruktoosia sisältävät) lääkevalmisteet voivat olla näille potilaille hengenvaarallisia eikä niitä saa antaa heille, ellei sille ole kliinisesti ehdottoman välttämätöntä tarvetta ja vaihtoehtoisia hoitoja ei ole käytettävissä.

Kaikkien potilaiden aiemmat, perinnölliseen fruktoosi-intoleranssiin viittaavat oireet on selvitettävä tarkoin ennen tämän lääkevalmisteen antamista.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 0,6 mg/ml tai 0,96 mg/ml annos eli sen voidaan sanoa olevan natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Mahdollisia yhteisvaikutuksia muiden hematopoeettisten kasvutekijöiden ja sytokiinin kanssa ei ole vielä selvitetty kliinisissä tutkimuksissa.

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Filgrastiimin käyttöä raskauden aikana ei suositella.

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

a. Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

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

b. Haittavaikutustaulukko

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

| MedDRA- elinjärjestelmäluokitus | Haittavaikutukset | | | |
|--|--|---|---|--|
| | Hyvin yleinen (≥ 1/10) | Yleinen (≥ 1/100, < 1/10) | Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100) | Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000) |
| Infektiot | | Sepsis Bronkiitti Ylähengitysteiden infektio Virtsatieinfektio | | |
| Veri ja imukudos | Trombosytopenia Anemia ^e | Splenomegalia ^a Hemoglobiiniarvon pieneminen ^e | Leukosytoosi ^a | Pernan repeämä ^a Sirppisoluanem ia ja siihen liittyvä kriisi |
| Immuunijärjestelmä | | | Yliherkkyys Lääkeyliherkkyys ^a Käänteishyljintä ^b | Anafylaktinen reaktio |
| Aineenvaihdunta ja ravitseminen | | Ruokahalu alentunut ^e Veren laktaattidehydro- genaasiarvon suureneminen | Hyperurikemia Veren virtsahappoarvon suureneminen | Veren glukoosiarvojen pieneminen Valekihti ^a (pyrofosfaatin kertymisestä johtuva kondrokalsinoo si) Nestetilavuuden häiriöt |
| Psyykkiset häiriöt | | Unettomuus | | |
| Hermosto | Päänsärky ^a | Heitehuimaus Hypestesia Parestesia | | |
| Verisuonisto | | Hypertensio Hypotensio | Veno-okklusiivinen sairaus ^d | Kapillaarivuoto -oireyhtymä ^a Aortiitti |

| MedDRA- elinjärjestelmäluokitus | Haittavaikutukset | | | |
|--|--|---|---|--|
| | Hyvin yleinen (≥ 1/10) | Yleinen (≥ 1/100, < 1/10) | Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100) | Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000) |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | | Hemoptyyysi Hengenahdistus Yskä ^a Suunielun kipu ^{a,c} Nenäverenvuoto | Akuutti hengitysvaikeusoire yhtymä ^a Hengitysvajaus ^a Keuhkopöhö ^a Keuhkoverenvuoto Interstitiaalinen keuhkosairaus ^a Keuhkoinfiltraatio ^a Hypoksia | |
| Ruoansulatuselimistö | Ripuli ^{a,c} Oksentelu ^{a,c} Pahoinvointi ^a | Suukipu Ummetus ^c | | |
| Maksa ja sappi | | Hepatomegalia Veren alkalisen fosfataasiarvon suureneminen | Aspartaattiaminotran- sferaasiarvon suureneminen Gammaglutamyylitran- sferaasiarvon suureneminen | |
| Iho ja ihonalainen kudos | Hiustenlähtö ^a | Ihottuma ^a Eryteema | Makulopapulaarinen ihottuma | Ihon vaskuliitti ^a Sweetin oireyhtymä (akuutti kuumeinen neutrofiilinen dermatoosi) |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | Muskuloskeletaali- nen kipu ^c | Lihasspasmit | Osteoporoosi | Luuntiheyden vähentyminen Nivelreuman paheneminen |
| Munuaiset ja virtsatiet | | Dysuria Hematuria | Proteinuria | Glomerulonefriitti Virtsaan liittyvät häiriöt |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Väsymys ^a Limakalvotulehdus ^a | Rintakipu ^a Kipu ^a Heikkous ^a | Pistokohdan reaktio | |

| MedDRA- elinjärjestelmäluokitus | Haittavaikutukset | | | |
|--|---------------------------|--|--|---|
| | Hyvin yleinen (≥ 1/10) | Yleinen (≥ 1/100, < 1/10) | Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100) | Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000) |
| | Pyreksia | Huonovointisuus ^e Perifeerinen edeema ^e | | |
| Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot | | Verensiirtoreaktio ^e | | |

^a Katso kohta c (Valittujen haittavaikutusten kuvaus).

^b Allogeenisen luuydinsiirron jälkeen potilailla on raportoitu käännteishyljintää ja kuolemantapauksia (katso kohta c).

^c Sisältää luukivun, selkäkivun, artralgian, myalgian, raajakivun, muskuloskeletaalisia kivun, muskuloskeletaalisia rintakivun, niskakivun.

^d Tapauksia havaittiin myyntiluvan saamisen jälkeen potilailla, joille tehtiin luuydinsiirto tai PBPC-mobilisaatio.

^e Haittatapahtumia, joiden ilmaantuvuus oli suurempi filgrastiimipotilailla kuin lumetta saaneilla ja joihin liittyi perussairautena olleen pahanlaatuisen kasvaimen tai solunsalpaajahoidon jälkitiloja.

c. Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Yliherkkyys

Yliherkkyystyyppisiä reaktioita, kuten anafylaksiaa, ihottumaa, nokkosihottumaa, angioedeemaa, hengenahdistusta ja hypotensiota, on ilmoitettu esiintyneen kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan saamisen jälkeen ensimmäisen hoitokerran tai myöhempien hoitokertojen yhteydessä. Kaikkiaan nämä reaktiot olivat yleisempiä laskimoon annetun annoksen jälkeen. Joissakin tapauksissa oireet ovat uusiutuneet uuden altistuksen jälkeen, mikä viittaa syy-yhteyteen. Filgrastiimin käyttö on lopetettava pysyvästi sellaisilla potilailla, joilla ilmenee vakava allerginen reaktio.

Keuhkoihin kohdistuvat haittatapahtumat

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

Splenomegalia ja pernan repeämä

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

Kapillaarivuoto-oireyhtymä

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

Ihon vaskuliitti

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

Leukosytoosi

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

Sweetin oireyhtymä

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

Valekihti (pyrofosfaatin kertymisestä johtuva kondrokalsinoosi)

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

Käänteishyljintä (GvHD)

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

d. Pediatriset potilaat

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

Pediatristen tutkittavien filgrastiimihoidosta ei ole riittävästi tietoa muiden arvioiden tekemiseksi.

e. Muut erityispotilasjoukot

Iäkkäät potilaat

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

Pediatriset potilaat, joilla on vaikea krooninen neutropenia

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Filgrastiimin yliannostuksen vaikutuksia ei tunneta.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

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

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

Filgrastiimin käyttö solunsalpaajahoidon saavilla potilailla vähentää merkittävästi neutropenian ja kuumeisen neutropenian ilmaantuvuutta sekä lieventää niiden vaikeusastetta ja lyhentää kestoja. Filgrastiimihoidon lyhentää merkittävästi kuumeisen neutropenian, mikrobilääkkeiden käytön ja sairaalahoitoa kestoja akuutin myelogeenisin 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 PBPC-solut voidaan kerätä talteen ja infusoida takaisin suuriannoksisen sytotoksisen hoidon jälkeen joko luuytimensiirron asemesta tai yhdistettynä siihen. PBPC-solujen infusio nopeuttaa hematopoieettista toipumista ja siten lyhentää verenvuotokomplikaatioille altista ajanjaksoa ja vähentää trombosyyttisiirtojen tarvetta.

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

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

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

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

b Analyysiin sisältyvät potilaat, jotka saivat luuytimensiirron tänä ajanjaksona.

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

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

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

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

Kuten muutkin hematopoeettiset kasvutekijät, G-CSF-kasvutekijällä on osoitettu olevan stimuloiva vaikutus ihmisen endoteelisoluihin *in vitro*.

5.2 Farmakokinetiikka

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

Filgrastiimin puhdistuman on osoitettu noudattavan ensimmäisen kertaluvun farmakokinetiikkaa sekä ihon alle (s.c.) että laskimoon (i.v.) annettaessa. Filgrastiimin eliminaation puoliintumisaika seerumissa on noin 3,5 tuntia ja puhdistuma noin 0,6 ml/min/kg. Lääkeaineen kumuloitumista ei ole osoitettu annettaessa filgrastiimia jatkuvana infuusiona 28 vuorokauden ajan autologisesta luuytimensiirrosta toipuville potilaille. Myöskään eliminaation puoliintumisajassa ei ollut eroa. Filgrastiimin annos on suoraan verrannollinen pitoisuuteen seerumissa sekä laskimoon että ihon alle annettaessa. Ihon alle annetuilla suositusannoksilla pitoisuus seerumissa pysyi suurempana kuin 10 ng/ml 8–16 tuntia. Jakautumistilavuus veressä on noin 150 ml/kg.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

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

Filgrastiimin ei havaittu vaikuttavan uros- tai naarasrottien hedelmällisyyteen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Etikkahappo, väkevä
Natriumhydroksidi
Sorbitoli (E420)
Polysorbaatti 80
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Nivestim-valmistetta ei saa laimentaa natriumkloridiliuoksilla.

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

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

6.3 Kesto aika

Esitötetty ruisku

30 kuukautta

Laimentamisen jälkeen

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

6.4 Säilytys

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

Ei saa jäätyä.

Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

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

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

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

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

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

Jokaiseen esitäytettyyn ruiskuun on kiinnitetty neula, joka on suojattu neulansuojuksella. Neulansuojus sisältää luonnonkumilateksin johdannaista, epoksipreenia, jota saattaa joutua kosketuksiin neulan kanssa.

Pakkauskoot ovat 1, 5, 8 tai 10 esitäytettyä ruiskua.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

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

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

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

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

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

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

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

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

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

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

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

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

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

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

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

2. VAIKUTTAVA AINE

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: väkevä etikkahappo, natriumhydroksidi, polysorbaatti 80, sorbitoli (E420) ja
injektioneisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektio-/infuusioneste, liuos.

1 esitötetty ruisku, jossa 0,2 ml

5 esitötettyä ruiskua, joissa 0,2 ml

8 esitötettyä ruiskua, joissa 0,2 ml

10 esitötettyä ruiskua, joissa 0,2 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITIT

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

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN

Neulanpistosuoja esitötetyssä ruiskussa suojaa neulanpistovammoilta. Ks. pakkausselosteesta
neulansuojalaitteen käyttöohjeet.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Laimentamisen jälkeen käytettävä 24 tunnin aikana.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

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

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

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Nivestim 12 MU/0,2 ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Nivestim 12 MU/0,2 ml injektio/infuusio
filgrastiimi
s.c./i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

0,2 ml

6. MUUTA

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

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

2. VAIKUTTAVA AINE

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: väkevä etikkahappo, natriumhydroksidi, polysorbaatti 80, sorbitoli (E420) ja
injektioneisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektio-/infuusioneste, liuos.

1 esitötetty ruisku, jossa 0,5 ml

5 esitötettyä ruiskua, joissa 0,5 ml

8 esitötettyä ruiskua, joissa 0,5 ml

10 esitötettyä ruiskua, joissa 0,5 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITIT

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

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN

Neulanpistosuoja esitötetyssä ruiskussa suojaa neulanpistovammoilta. Ks. pakkausselosteesta
neulansuojalaitteen käyttöohjeet.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Laimentamisen jälkeen käytettävä 24 tunnin aikana.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Nivestim 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
RUISKUN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Nivestim 30 MU/0,5 ml injektio/infuusio
filgrastiimi
s.c./i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

0,5 ml

6. MUUTA

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

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

2. VAIKUTTAVA AINE

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: väkevä etikkahappo, natriumhydroksidi, polysorbaatti 80, sorbitoli (E420) ja
injektioneisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektio-/infuusioneste, liuos.

1 esitötetty ruisku, jossa 0,5 ml

5 esitötettyä ruiskua, joissa 0,5 ml

8 esitötettyä ruiskua, joissa 0,5 ml

10 esitötettyä ruiskua, joissa 0,5 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITIT

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

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN

Neulanpistosuoja esitötetyssä ruiskussa suojaa neulanpistovammoilta. Ks. pakkausselosteesta
neulansuojalaitteen käyttöohjeet.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Laimentamisen jälkeen käytettävä 24 tunnin aikana.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

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

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

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Nivestim 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
RUISKUN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITIT

Nivestim 48 MU/0,5 ml injektio/infuusio
filgrastiimi
s.c./i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

0,5 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

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

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Nivestim on ja mihin sitä käytetään

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

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

Nivestim-valmistetta voidaan käyttää

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

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

Älä käytä Nivestim-valmistetta

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

Varoitukset ja varotoimet

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

valmistetta.

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

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

Kerro lääkärille heti Nivestim-hoidon aikana, jos

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

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

Filgrastiimihoidon tehon häviäminen

Jos filgrastiimihoidon teho häviää, lääkärin on selvitettävä siihen syy. Tällöin on selvitettävä myös, onko sinulle muodostunut vasta-aineita, jotka neutraloivat filgrastiimin vaikutuksen.

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

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

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

Ole erityisen varovainen muiden valkosoluja stimuloivien valmisteiden suhteen

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

Muut lääkevalmisteet ja Nivestim

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

Raskaus ja imetys

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

Nivestim-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden aikana.

On tärkeää, että kerrot lääkärille, jos

- olet raskaana tai imetät,
- epäilet olevasi raskaana tai

- suunnittelet lapsen hankkimista.

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

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

Nivestim sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 0,6 mg/ml tai 0,96 mg/ml annos eli sen voidaan sanoa olevan natriumiton.

Nivestim sisältää sorbitolia

Tämä lääkevalmiste sisältää 50 mg sorbitolia per ml.

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

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

3. Miten Nivestim-valmistetta käytetään

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

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

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

Potilaat, joille on tehty luuydinsiirto solunsalpaajahoidon jälkeen:

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

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

Kuinka kauan Nivestim-valmistetta pitää käyttää?

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

Käyttö lapsille

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

Jos käytät enemmän Nivestim-valmistetta kuin sinun pitäisi

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

Jos unohdat ottaa Nivestim-valmistetta

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

Jos sinulla on kysymyksiä tämän 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 heti hoidon aikana:

- jos sinulla ilmenee allerginen reaktio, mukaan lukien heikotusta, verenpaineen laskua, hengitysvaikeuksia, kasvojen turvotusta (anafylaksia), ihottumaa, kutisevaa ihottumaa (nokkosihottuma), kasvojen, huulten, suun, kielen tai nielun turvotusta (angioedeema) ja hengenahdistusta (dyspnea).
- jos sinulla ilmenee yskää, kuumetta ja hengitysvaikeuksia (dyspnea), koska tämä voi olla akuutin hengitysvaikeusoireyhtymän (ARDS) merkki.
- jos sinulla on munuaisvaurio (glomerulonefriitti). Munuaisvaurioita on esiintynyt filgrastiimia saaneilla potilailla. Soita heti lääkärille, jos huomaat kasvojesi tai nilkkojesi pöhöttymistä, verta virtsassa tai virtsan värjäytymistä ruskeaksi tai jos huomaat virtsaavasi tavallista vähemmän.
- jos sinulla on mikä tahansa seuraavista haittavaikutuksista tai ne esiintyvät samanaikaisesti:
 - o turvotusta tai pöhöttöisyyttä, joihin saattaa liittyä harventunutta virtsaamistarvetta, hengitysvaikeuksia, vatsan turpoamista ja täysinäisyyden tunnetta sekä yleistä väsymyksen tunnetta. Nämä oireet kehittyvät yleensä nopeasti.

Oireet voivat liittyä tilaan nimeltä kapillaari- eli hiussuonivuoto-oireyhtymä, joka aiheuttaa veren tiikemistä pienistä verisuonista (hiussuonista) kudoksiin. Tila vaatii kiireellistä hoitoa.

- jos sinulla esiintyy mitä tahansa seuraavista oireista samanaikaisesti:
 - o kuume tai vilunväristykset tai voimakas kylmyyden tunne, nopea sydämen syke, sekavuus tai ajan ja paikan tajun hämärtyminen (desorientaatio), hengenahdistus, hyvin voimakas kipu tai epämiellyttävä olo ja nihkeä tai hikinen iho.

Oireet voivat liittyä tilaan nimeltä ”sepsis” (jota nimitetään myös ”verenmyrkytykseksi”). Se on vaikea infektio, johon liittyy mahdollisesti hengenvaarallinen koko elimistön tulehdusvaste ja joka vaatii kiireellistä hoitoa.

- jos tunnet kipua mahan (vatsan) vasemmassa yläosassa, vasemmanpuoleisten kylkiluiden alla tai olkapään kärjessä, koska kyseessä voi olla pernaan liittyvä ongelma (pernan suurentuminen (splenomegalia) tai pernan repeämä).
- jos sinua hoidetaan vaikean kroonisen neutropenian vuoksi ja sinulla on verta virtsassa (hematuria). Lääkäri voi tehdä sinulle säännöllisiä virtsakokeita, jos sinulla on tämä haittavaikutus tai jos virtsassasi on valkuaista (proteinuria).

Filgrastiimin käytön yleinen haittavaikutus on lihas- tai luukipu (muskuloskeletaalinen kipu), johon tavanomaisista kipulääkkeistä voi olla apua. Kantasolu- tai luuydinsiirron saaneilla potilailla saattaa esiintyä käänteishyljintää, jossa luovutetut solut reagoivat siirteen saaneen potilaan kudoksiin. Oireita

ja merkkejä ovat mm. ihottuma kämmenissä tai jalkapohjissa sekä haavat ja haavaumat suussa, suolistossa, maksassa, ihossa tai silmissä, keuhkoissa, emättimessä ja nivelissä.

Terveillä kantasoluluovuttajilla voi ilmetä valkosolujen määrän lisääntymistä (leukosytoosi) sekä verihiutaleiden määrän vähenemistä, joka vähentää veren hyytymiskykyä (trombosytopenia). Lääkärisi seuraa näitä.

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

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

Yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä 10:stä)

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

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

- valkosolujen määrän suureneminen (leukosytoosi)
- allerginen reaktio (yliherkkyys)

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

Harvinaiset häiritsevät vaikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä 1000:sta):

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

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. Nivestim-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja esitetyssä ruiskussa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

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

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

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat sameutta tai hiukkasia liuoksessa.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Nivestim-valmiste sisältää

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

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Nivestim-liuos on kirkas, väritön injektio-/infusioneste lasisessa esitäytetyssä ruiskussa, mukana injektioneula (ruostumatonta terästä) ja neulanpistosuoja. Neulansuojus sisältää luonnonkumilateksin johdannaisia, epoksipreenia, jota saattaa joutua kosketuksiin neulan kanssa.

Yksi pakkaus sisältää 1, 5, 8 tai 10 ruiskua.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien
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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

Latvija

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Pfizer 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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}

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

Tietoa potilaan itsensä antamaa pistosta varten

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

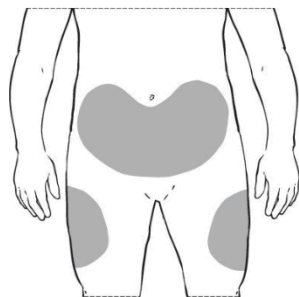
Miten pistät Nivestim-lääkettä itse?

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

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

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

- reisien yläetuosat
- vatsa, lukuun ottamatta navan ympärillä olevaa aluetta.



Pistoskohtaa kannattaa vaihtaa päivittäin, jottei yksi kohta kipeytyisi.

Pistämiseen tarvittavat välineet

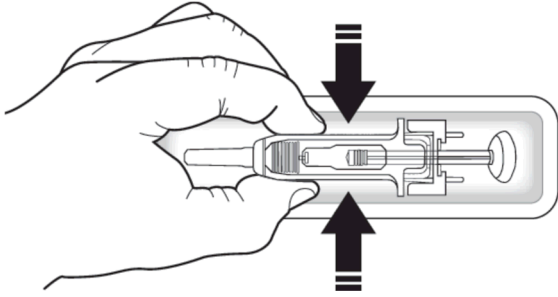
Kun annat itsellesi pistoksen ihon alle, tarvitset seuraavat tarvikkeet:

- uusi, esitäytetty Nivestim-ruisku
- pistävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettu (pistonkestävä) keräysastia käytettyjen ruiskujen turvallista hävittämistä varten
- puhdistuspyyhkeitä (jos lääkäri tai sairaanhoitaja suosittelee)

Miten annan itselleni Nivestim-pistoksen ihon alle?

1. Pyri pistämään lääke aina suunnilleen samaan aikaan päivästä.
2. Ota ulkopakkaus, joka sisältää esitäytetyn Nivestim-ruiskun, pois jääkaapista.
3. Ota läpipainopakkaus, joka sisältää esitäytetyn ruiskun, pois ulkopakkauksesta. Jos ulkopakkaus sisältää läpipainopakkauksia, joissa on useita esitäytettyjä ruiskuja, repäise yhden esitäytetyn ruiskun läpipainopakkaus irti rei'itettyä viivaa pitkin ja laita loput läpipainopakkauksissa olevat esitäytetyt ruiskut takaisin ulkopakkaukseen. Palauta ulkopakkaus takaisin jääkaappiin.
4. Avaa esitäytetyn ruiskun läpipainopakkaus vetämällä läpipainopakkauksen kansi irti. Ota esitäytetty ruisku läpipainopakkauksesta tarttumalla ruiskun keskiosaan.

- **Älä** tartu harmaaseen neulansuojukseen tai mäntään.



Tarkista ruisku varmistaaksesi, että neulanpistosuoja on esitäytetyn ruiskun keskiosan päällä. **Älä** työnnä neulanpistosuojaa neulansuojuksen yli ennen pistoksen antamista. Se voi aktivoida tai lukita neulanpistosuojan. Jos neulanpistosuoja peittää neulan, neulanpistosuoja on aktivoitunut.

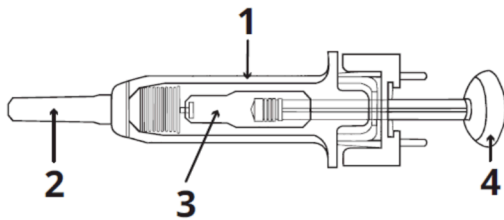
Tarkista, että liuos on kirkasta, väritöntä eikä siinä käytännöllisesti katsoen ole näkyviä hiukkasia. **Älä** tarkista valmistetta neulansuojalaitteen muovin läpi.

Tarkista etiketin päivämäärästä, että lääkkeen viimeinen käyttöpäivä ei ole mennyt.

Varmista, että saatavillasi on pistävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettu (pistonkestävä) keräysastia.

Anna esitäytetyn ruiskun lämmetä huoneenlämpöiseksi (noin 25 °C). Tämä vie 15–30 minuuttia.

- **Älä** poista neulansuojusta antaessasi esitäytetyn ruiskun lämmetä huoneenlämpöiseksi.
- **Älä** ravista ruiskua.



-
- | | |
|---|------------------|
| 1 | Neulanpistosuoja |
| 2 | Neulansuojus |
| 3 | Lääke |
| 4 | Mäntä |

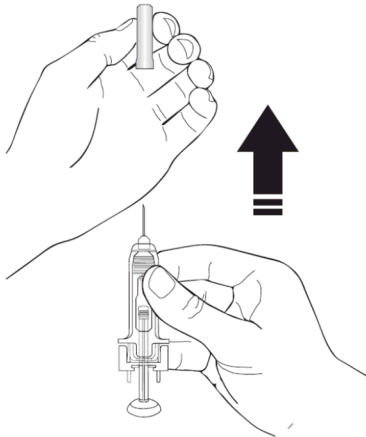
- **Älä käytä Nivestim-ruiskua, jos**

- ulkopakkaus on avattu tai se on vahingoittunut
- neulanpistosuoja puuttuu, se on irronnut tai se on aktivoitunut
- lääke on sameaa tai värjäytynyttä tai jos nesteessä kelluu hiukkasia
- mikä tahansa esitäytetyn ruiskun osa on murtunut tai rikkoutunut tai jos nestettä on vuotanut ulos ruiskusta
- esitäytetty ruisku on pudonnut. Esitäytetty ruisku voi olla rikkoutunut, vaikka siinä ei näkyisi murtumaa.
- neulansuojus puuttuu tai sitä ei ole kiinnitetty kunnolla
- etikettiin painettu viimeinen käyttöpäivä on mennyt.

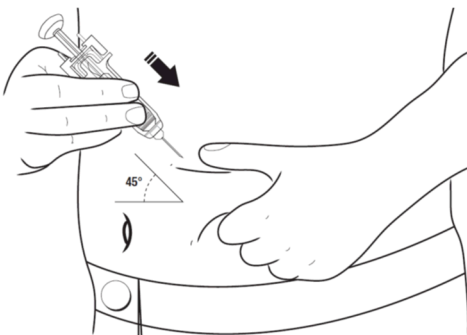
Hävitä esitäytetty ruisku kaikissa edellä mainituissa tilanteissa ja käytä uutta esitäytettyä ruiskua.

5. Etsi mukava, valoisa paikka pistoksen antoa varten ja tarkista annoksesi, joka sinulle on määrätty.
6. Pese kädet huolellisesti saippualla ja vedellä.
7. Pidä kiinni esitäytetyn ruiskun neulanpistosuojan keskiosasta siten, että neulansuojus osoittaa ylöspäin.
 - **Älä** pidä kiinni männän päästä, männästä tai neulansuojuksesta.
 - **Älä** vedä mäntää ulospäin missään vaiheessa.
 - **Älä** poista neulansuojusta esitäytetystä ruiskusta ennen kuin olet valmis pistämään lääkkeesi.

8. Pidä kiinni ruiskun keskiosasta ja poista neulansuojus vetämällä sitä varovasti ja kiertämättä suoraan pois päin vartalostasi. Hävitä neulansuojus. **Älä** laita neulansuojusta takaisin paikalleen. **Älä** paina mäntää, koske neulaan tai ravista ruiskua.



9. Ruisku on nyt käyttövalmis. Ruiskussa voi olla pieni ilmakupla, jota ei tarvitse poistaa ennen injektion pistämistä. Liuoksen, jossa on ilmakupla, voi vaaratta pistää.
10. Päätä mihin pistät Nivestim-valmisteen – etsi sopiva pistoalue vatsasta tai reisien ylätuosasta. Valitse eri lääkkeenantokerroilla eri pistospaikka. **Älä** käytä alueita, jotka ovat aristavia, punoittavia, joissa on mustelmia tai iho on rikkoutunut. Puhdista ihoalue antiseptisellä puhdistusliinalla.
11. Ota sormien väliin iso ihoalue varoen koskettamasta puhdistamaasi aluetta.
12. Pidä esitetyttyä ruiskua toisessa kädessäsi kuin pitelisit kynää. Työnnä neula ihoon nopealla liikkeellä noin 45 asteen kulmassa kuvassa esitetyllä tavalla.



13. Vedä mäntää kevyesti ulos ja tarkista, ettei neula ole osunut verisuoneen. Jos ruiskussa näkyy verta, vedä neula ulos ja pistä se uudelleen toiseen kohtaan. Työnnä mäntää hitaasti, kunnes koko ruiskun sisältö on tyhjä.
14. Pistoksen jälkeen vedä neula ulos ihosta.
15. Varmista, että neulanpistosuoja peittää neulan jäljempänä olevan aktiivisen tai passiivisen neulanpistosuojan ohjeen mukaisesti.
16. **Älä** yritä laittaa neulansuojusta takaisin paikalleen. Laita ruisku pistävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettuun (pistonkestävään) keräysastiaan.
- Pidä käytetyt ruiskut poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.
 - **Älä koskaan** laita käytettyjä ruiskuja tavalliseen talousjäteastiaan.

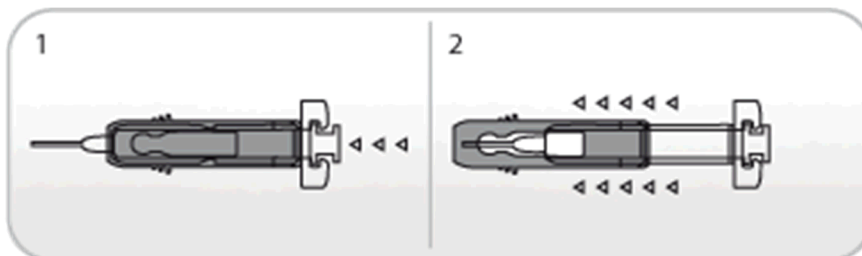
Muista

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

Aktiivisen UltraSafe-neulanpistosuojan käyttö Nivestim 12 MU/0,2 ml injektio-/infuusionesteelle

Esitäytetyssä ruiskussa on aktiivinen UltraSafe-neulanpistosuoja, joka estää neulanpistovahinkoja. Kun käytät esitäytettyä ruiskua, pidä kädet neulan takana.

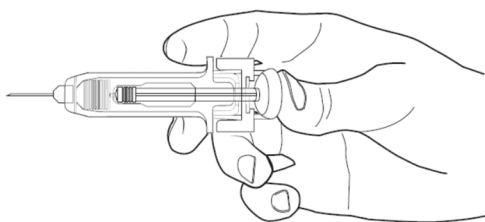
1. Suorita pistos edellä kuvatulla tavalla.
2. Kun olet pistänyt, liu'uta neulanpistosuoja eteenpäin, kunnes se peittää koko neulan (suoja naksahtaa paikalleen).



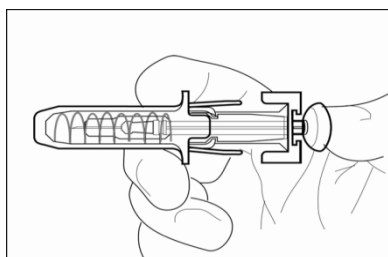
Passiivisen UltraSafe-neulanpistosuojan käyttö Nivestim 30 MU/0,5 ml injektio-/infuusionesteelle ja Nivestim 48 MU/0,5 ml injektio-/infuusionesteelle

Esitäytetyssä ruiskussa on passiivinen UltraSafe-neulanpistosuoja, joka estää neulanpistovahinkoja. Kun käytät esitäytettyä ruiskua, pidä kädet neulan takana.

1. Suorita pistos edellä kuvatulla tavalla.
2. Paina mäntää tukien samalla sormia sormitukeen, kunnes koko annos on annettu. Passiivinen neulanpistosuoja EI aktivoidu, ennen kuin KOKO annos on annettu.



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



SEURAAVAT TIEDOT ON TARKOITETTU VAIN TERVEYDENHUOLLON AMMATILAISILLE:

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

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

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

Nivestim-valmiste voidaan tarvittaessa laimentaa 50 mg/ml (5 %) glukoosi-liuoksella. Käyttövalmiin, lopullisen laimennoksen pitoisuuden tulee aina olla vähintään 0,2 MU (2 mikrog)/ml. Liuos on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Vain kirkasta liuosta, jossa ei näy hiukkasia, saa käyttää. Potilaille, joita hoidetaan filgrastiimilla, jonka liuos on laimeampaa kuin 1,5 MU (15 mikrog)/ml, liuokseen on lisättävä ihmisen seerumialbumiinia siten, että lopulliseksi pitoisuudeksi tulee 2 mg/ml.

Esimerkiksi: Jos lopullinen injisoitava tilavuus on 20 ml, filgrastiimin kokonaisannos alle 30 MU (300 mikrog), tulee ihmisen albumiini-infuusionestettä 200 mg/ml (20 %) lisätä 0,2 ml. Kun Nivestim-valmistetta laimennetaan 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusioliuoksella, Nivestim on yhteensopiva lasin ja erilaisten muovien, kuten PVC:n, polyolefiinin (polypropeenin ja polyeteenin kopolymeeri) ja polypropeenin, kanssa.

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