

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/infuusioneste).

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 infektioita, silloin kun pyritään nostamaan neutrofiilien määrää ja vähentämään infektioihin liittyvien tapahtumien ilmaantuvuutta ja lyhentämään niiden kestoa.

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 myeloisen 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-prosenttisellä 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 kestoa. 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 x 10 ⁹ /l kolmena peräkkäisenä päivänä	Pienennä annos 0,5 MU (5 mikrog)/kg/vrk
Jos ANC pysyy > 1,0 x 10 ⁹ /l kolmena seuraavana päivänä	Lopeta filgrastiimin anto
Jos ANC laskee < 1,0 x 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 x 10⁹/l tasolle > 5,0 x 10⁹/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

Synnynnäinen 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

Synnynnäinen, 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.

Läkkäät

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 turvallisuusprofiileissa 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 jäljitettävyyden 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 haattavaikutukset

G-CSF-kasvutekijän antamisen jälkeen on ilmoitettu esiintyneen keuhkoihin kohdistuneita haattavaikutuksia, 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 keuhkoinfiltraattilöydösten 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 seurantaa 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 hartiassa. 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 x 10⁹/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 trombositopeniaa 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 mobilisoidujen PBPC-solujen käytön on osoitettu vähentävän myelosuppressiivisen tai myeloablatiivisen solunsalpaajahoidon aiheuttaman trombositopenian syvyyttä ja lyhentävän sen kestoa.

Muut varoitukset

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

Verenkiertohäiriöitä, kuten veno-okklusivista 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 granulosityttien 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 määritysmenetelmien erot vaikeuttavat eri tutkimusten suoraa vertailua. Optimaalisen menetelmän suositteleminen 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 mobilisoidujen 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. Virtaussytometriamenetelmällä mitattu CD34+-solujen määrä vaihtelee käytetyn metodin mukaan, ja siksi muissa laboratorioissa suoritetuista tutkimuksista saatuja suositusarvoja on tulkittava varoen.

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

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.

Terveillä luovuttajilla on G-CSF-kasvutekijän käytön jälkeen havaittu ohimeneviä sytogeneettisiä poikkeamia. Näiden muutosten merkitystä ei tunneta.

Pahanlaatuisen myeloidikloonin promootio riskiä ei voida poissulkea. Afereesin suorittavaa tahoa suositellaan pitämään systemaattisesti kirjaa kantasolujen luovuttajista vähintään 10 vuoden ajan turvallisuuden pitkäaikaisseurannan varmistamiseksi.

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.

Varoimet 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.

Varoimet HIV-infektipotilailla

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 filgrastiimihoidon 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, kääntheishyljintä (GvHD) allogeenisen luuydinsiirron tai perifeerisen veren progenitorisiirteiden saaneilla potilailla ja sirppisolukriisi sirppisoluanemiaa sairastavilla potilailla.

Yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset ovat pyreksia, muskuloskeetaalinen kipu (joka sisältää luukivun, selkävun, 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 olevien taulukkojen 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	Trombosytopeni a Anemia ^e	Splenomegalia ^a Hemoglobiiniarvon pieneminen ^e	Leukosytoosi ^a	Pernan repeämä ^a Sirppisoluanemia ja siihen liittyvä kriisi
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys Lääkeyliherkkyys ^a Käänteishyljintä ^b	Anafylaktinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Ruokahalu alentunut ^e Veren laktaattidehydro- genaasiarvon suureneminen	Hyperurikemia Veren virtsahappoarvon suureneminen	Veren glukoosiarvojen pieneminen Valekihti ^a (pyrofosfaatin kertymisestä johtuva kondrokalsinoosi) Nestetilavuuden häiriöt
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus		
Hermosto	Päänsärky ^a	Heitehuimaus Hypestesia Parestesia		
Verisuonisto		Hypertensio Hypotensio	Veno-okklusiivinen sairaus ^d	Kapillaarivuoto- oireyhtymä ^a Aortiitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hemoptyyysi Hengenahdistus Yskä ^a Suunielun kipu ^{a,e} Nenäverenvuoto	Akuutti hengitysvaikeusoirey- htymä ^a Hengitysvajaus ^a Keuhkopöhö ^a Keuhkoverenvuoto Interstitiaalinen keuhkosairaus ^a Keuhkoinfiltraatio ^a Hypoksia	
Ruoansulatuselimistö	Ripuli ^{a,e} Oksentelu ^{a,e} Pahoinvointi ^a	Suukipu Ummetus ^e		
Maksa ja sappi		Hepatomegalia Veren alkalisen fosfataasiarvon suureneminen	Aspartaattiaminotran- sferaasiarvon suureneminen Gammaglutamyylitra- nsferaasiarvon suureneminen	

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)
Iho ja ihonalainen kudos	Hiustenlähtö ^a	Ihottuma ^a Eryteema	Makulopapulaarinen ihottuma	Ihon vaskuliitti ^a Sweetin oireyhtymä (akuutti kuumeinen neutrofiilinen dermatoosi)
Luusto, lihakset ja sidekudos	Muskuloskeetaa- linen 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 Limakalvotuleh- dus ^a Pyreksia	Rintakipu ^a Kipu ^a Heikkous ^a Huonovointisuus ^e Perifeerinen edeema ^e	Pistokohdan reaktio	
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot		Verensiirtoreaktio ^e		

^a Katso kohta c (Valittujen haittavaikutusten kuvaus).

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

^c Sisältää luukivun, selkäkivun, artralgian, myalgian, raajakivun, muskuloskeetaalisen kivun, muskuloskeetaalisen 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 solunsalpaajahoidon 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 solunsalpaajahoidon 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-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

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: Sytokiinit, 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 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 mobilisoitujen allogeenisten PBPC-solujen siirron jälkeen vastaanottajan hematologinen toipuminen oli merkittävästi nopeampaa ja sen seurauksena myös trombosytopenian korjautuminen tukihoidoita 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 granulosityttikasvutekijöiden käytön jälkeen					
Julkaisu	Tutkimusjakso	N	Akuutti asteen 2–4 GvHD	Krooninen GvHD	Hoitoon liittyvä kuolleisuus
Meta-analyysi (2003)	1986 - 2001 ^a	1198	1,08 (0,87, 1,33)	1,02 (0,82, 1,26)	0,70 (0,38, 1,31)
Eurooppalainen retrospektiivinen tutkimus (2004)	1992 - 2002 ^b	1789	1,33 (1,08, 1,64)	1,29 (1,02, 1,61)	1,73 (1,30, 2,32)
Kansainvälinen retrospektiivinen tutkimus (2006)	1995 - 2000 ^b	2110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)

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

b Analyysiin sisältyvät potilaat, jotka saivat luuytimensiirron tänä ajanjaksona.

Terveiden luovuttajien 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 Kestoaika

Esitäytetty 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. Jäähtynyt 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 neulansuojus, 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 neulansuojus, 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

23.4.2020

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