

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tevagrastim 30 MIU/0,5 ml süste- või infusioonilahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga ml süste- või infusioonilahust sisaldab 60 miljonit rahvusvahelist ühikut [MIU] (600 µg) filgrastiimi.

Iga süstel sisaldab 30 MIU (300 µg) filgrastiimi 0,5 ml-s süste- või infusioonilahuses.

Filgrastiim (rekombinantne metionüül inimese granulotsüütide kolooniat stimuleeriv faktor) on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil *Escherichia coli* tüves K802.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Lahuse 1 ml sisaldab 50 mg sorbitooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süste- või infusioonilahus

Selge, värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Tevagrastim on näidustatud neutropeenia kestuse lühendamiseks ja febrilise neutropeenia esinemissageduse vähendamiseks pahaloomuliste kasvajat (välja arvatud kroonilise müeloidse leukeemia ja müelodüsplastiliste sündroomide) raviks tsütotoksilist kemoterapiat saavatel patsientidel ning neutropeenia kestuse lühendamiseks patsientidel, kes saavad müeloablatiivset ravi, millele järgneb luuüdi siirdamine, ning kellel on suurenenud risk pikaajalise raske neutropeenia tekkeks. Filgrastiimi ohutus ja efektiivsus on sarnased nii tsütotoksilist kemoterapiat saavatel täiskasvanutel kui lastel.

Tevagrastim on näidustatud vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks perifeersesse verre.

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

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Erinõuded

Filgrastiimravi tohib kasutada ainult koostöös onkoloogiakeskusega, mis on kogenud ravis granulotsüütide kolooniat stimuleeriva faktoriga (G-CSF) ja hematoloogias ning kus on olemas

vajalikud diagnostilised võimalused. Mobilisatsiooni ja afereesi protseduurid tuleb läbi viia koostöös hematoloogia-onkoloogia keskusega, millel on piisav kogemus antud valdkonnas ning kus on võimalik korrektselt läbi viia vereloome tüvirakkude hindamist.

Tsütotoksiline kemoterapia kindlaksmääratud annustes

Filgrastiimi soovitatav annus on 0,5 MIU (5 µg)/kg ööpäevas. Filgrastiimi esimest annust ei tohi manustada enne, kui tsütotoksilisest kemoterapiast on möödunud 24 tundi. Filgrastiimi manustatakse üks kord ööpäevas nahaaluse süstena või intravenoosse infusioonina. Infusiooniks lahjendatakse ravim 50 mg/ml (5%) glükoosilahuses ja manustatakse 30 minuti jooksul (lahjendamise juhised vt lõik 6.6).

Enamikel juhtudel on eelistatav subkutaanne manustamine. Ühekordse annuse manustamise uuringust on saadud tõendeid selle kohta, et intravenoosse manustamise korral võib lüheneda toime kestus. Selle lei kliiniline tähtsus korduvannuste manustamisel on teadmata. Manustamistee valik sõltub konkreetsest kliinilisest situatsioonist. Randomiseeritud kliinilistes uuringutes kasutati subkutaanset annust 23 MIU (230 µg)/m² ööpäevas (4,0...8,4 µg/kg ööpäevas).

Filgrastiimi igapäevane manustamine peab jätkuma senikaua, kui arvatav madalaim neutropeenia staadium on möödunud ja neutrofiilide arv on tõusnud normaalse tasemeni. Soliidtuumorite, lümfoomide ja lümfoidse leukeemia puhul kasutatava kemoterapia järgselt on eeldatav ravi kestus nimetatud kriteeriumide täitmiseks kuni 14 päeva. Ägeda müeloidse leukeemia puhul kasutatud induktsioon- ja konsolideeriva ravi järgselt võib ravi kestus olla oluliselt pikem (kuni 38 päeva), olenedes kasutatud tsütotoksilise kemoterapia tüübist, annustest ja manustamisskeemist.

Tsütotoksilist kemoterapiat saavate patsientide puhul täheldatakse tavaliselt 1...2 päeva pärast filgrastiimravi alustamist neutrofiilide arvu mööduvat suurenemist. Kuid püsiva ravivastuse saavutamiseks ei tohi ravi filgrastiimiga lõpetada enne, kui arvatav madalaim neutropeenia staadium on möödunud ja neutrofiilide hulk on tõusnud normaalse tasemeni. Filgrastiimravi enneaegne lõpetamine (enne arvatava madalaima neutropeenia staadiumi möödumist) ei ole soovitatav.

Patsiendid, kes saavad müeloablatiivset ravi, millele järgneb luuüdi siirdamine

Filgrastiimi soovitatav algannus on 1,0 MIU (10 µg)/kg ööpäevas, manustatuna intravenoosse infusioonina 30 minuti või 24 tunni jooksul, või 1,0 MIU (10 µg)/kg ööpäevas pideva 24 tundi kestva nahaaluse infusioonina. Filgrastiim tuleb lahjendada 20 ml-s 50 mg/ml (5%) glükoosi infusioonilahuses (lahjendamise juhised vt lõik 6.6).

Filgrastiimi esimest annust ei tohi manustada enne, kui tsütotoksilisest kemoterapiast on möödunud 24 tundi ega 24 tunni jooksul pärast luuüdi infusiooni.

Pärast neutrofiilide madalseisu ületamist tuleb filgrastiimi ööpäevast annust tiitrida vastavalt neutrofiilide arvule järgmiselt:

Neutrofiilide arv	Filgrastiimi annuse korrigeerimine
> 1,0 x 10 ⁹ /l kolmel järjestikusel päeval	Vähendada annust kuni 0,5 MIU (5 µg)/kg ööpäevas
Kui neutrofiilide absoluutarv püsib seejärel > 1,0 x 10 ⁹ /l kolmel järjestikusel päeval	Lõpetada filgrastiimi manustamine
Kui neutrofiilide absoluutarv langeb raviperioodi jooksul < 1,0 x 10 ⁹ /l, peab filgrastiimi annust uuesti suurendama vastavalt eespool kirjeldatule	

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

Vereloome tüvirakkude mobiliseerimisel perifeersesse verre on filgrastiimi soovitatav annus monoterapiana 1,0 MIU (10 µg)/kg ööpäevas 24 tundi kestva nahaaluse püsiinfusioonina või

ööpäevast koguannust sisaldava ühekordse nahaaluse süstena 5...7 järjestikuse päeva jooksul. Infusiooniks tuleb filgrastiim lahjendada 20 ml-s 50 mg/ml (5%) glükoosilahuses (lahjendamise juhised vt lõik 6.6). Leukafereesi ajad: sageli piisab ühest või kahest leukafereesist, mis teostatakse 5. ja 6. päeval. Teistel juhtudel võib olla vajalik täiendav leukaferees. Filgrastiimi manustamine peab jätkuma kuni viimase leukafereesini.

Müelosupressiivsele kemoterapiale järgneval vereloome tüvirakkude mobiliseerimisel perifeersesse verre on filgrastiimi soovitatav annus 0,5 MIU (5 µg)/kg ööpäevas nahaaluse süstena alates esimesest kemoterapia järgsest päevast kuni neutrofiilide madalseisu ületamiseni ja neutrofiilide arvu taastumiseni. Sobiv aeg leukafereesiks on periood, mil neutrofiilide absoluutarv suureneb $< 0,5 \times 10^9/l... > 5,0 \times 10^9/l$. Patsientide puhul, kes ei ole saanud ulatuslikku kemoterapiat, piisab tavaliselt ühest leukafereesist. Muudel juhtudel soovitatakse täiendavat leukafereesi.

Vereloome tüvirakkude mobiliseerimine perifeersesse verre tervetel doonoritel enne perifeerse vere tüvirakkude allogeenset siirdamist

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

Raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsiendid

Kaasasiindinud neutropeenia

Soovitatav algannus on 1,2 MIU (12 µg)/kg ööpäevas subkutaanselt ühe või jaotatud annustena.

Idiopaatiline või tsükliline neutropeenia

Soovitatav algannus on 0,5 MIU (5 µg)/kg ööpäevas subkutaanselt ühe või jaotatud annustena.

Annuse kohandamine

Filgrastiimi manustatakse iga päev nahaaluse süstena kuni neutrofiilide arvu suurenemiseni püsivalt üle taseme $1,5 \times 10^9/l$. Ravi jätkatakse minimaalse efektiivse annusega, mis säilitab saavutatud taset. Piisava neutrofiilide arvu säilitamiseks on vajalik pikaajaline ravimi igapäevane manustamine. Patsiendil saavutatud ravivastusest lähtuvalt võib esialgset annust pärast ühe- kuni kahe nädalast ravi kahekordistada või poole võrra vähendada. Seejärel korrigeeritakse annust individuaalselt iga 1...2 nädala järel, et säilitada keskmist neutrofiilide arvu vahemikus $1,5 \times 10^9/l...10 \times 10^9/l$. Kiiremat annuse suurendamise skeemi võib kaaluda raskekujuliste infektsioonidega patsientidel. Kliiniliste uuringute käigus saavutas 97% ravile allunud patsientidest täieliku ravivastuse annusega $\leq 2,4$ MIU (24 µg)/kg ööpäevas. Filgrastiimi pikaajalise manustamise ohutust raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsientidele annustes üle 2,4 MIU (24 µg)/kg ööpäevas ei ole kindlaks tehtud.

HIV-infektsiooniga patsiendid

Neutropeenia pöördumine

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

Väikesel arvil patsientidest ($< 10\%$) vajati neutropeenia pöördumiseks annuseid kuni 1,0 MIU (10 µg)/kg ööpäevas.

Neutrofiilide normaalse arvu säilitamine

Kui on saavutatud neutropeenia pöördumine, tuleks kindlaks teha minimaalne efektiivne annus neutrofiilide normaalse arvu säilitamiseks. Alguses soovitatakse manustada ülepäeviti 30 MIU (300 µg) nahaaluse süstena. Vajadusel võib annust edaspidi kohandada vastavalt patsiendi

neutrofiilide absoluutarvu, et neutrofiilide arv püsiks $> 2,0 \times 10^9/l$. Kliinilistes uuringutes vajati neutrofiilide absoluutarvu $> 2,0 \times 10^9/l$ säilitamiseks 30 MIU (300 µg) manustamist 1...7 päeval nädalas. Keskmiselt manustati ravimit sagedusega kolm korda nädalas. Neutrofiilide absoluutarvu säilitamiseks $> 2,0 \times 10^9/l$ võib olla vajalik pikaajaline ravi.

Patsientide erigrupid

Eakad patsiendid

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

Neeru- või maksakahjustusega patsiendid

Uuringute põhjal ei erine filgrastiimi farmakokineetiline ja farmakodünaamiline profiil raskekujulise neeru- või maksakahjustusega patsientidel tervetel indiviididel täheldatust, mistõttu ei ole antud juhtudel annuse kohandamine vajalik.

Kasutamine raskekujulise kroonilise neutropeenia ja pahaloomulise kasvajaga lastel

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

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

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

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hoiatused

Filgrastiimi ei tohi kasutada selleks, et suurendada tsütotoksilise kemoteraapia kindlaksmääratud annuseid (vt allpool).

Filgrastiimi ei tohi manustada raske kaasasündinud neutropeeniaga (Kostmanni sündroom) patsientidele, kellel esinevad tsütogeneetilised kõrvalekalded (vt allpool).

Erilised ettevaatusabinõud ägeda müeloidse leukeemiaga patsientidel

Pahaloomuliste rakkude kasv

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

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

Kuna vastavad andmed ohutuse ja efektiivsuse kohta on piiratud, tuleb sekundaarse ägeda müeloidse leukeemiaga patsientidele filgrastiimi manustada ettevaatusega.

Filgrastiimi ohutus ja efektiivsus ei ole tõestatud alla 55-aastastel *de novo* ägeda müeloidse leukeemiaga patsientidel, kellel on head tsütogeneetilised näitajad [t(8;21), t(15;17) ja inv(16)].

Muud erilised ettevaatusabinõud

Kui osteoporoosilist luuhaigust põdevatele patsientidele manustatakse filgrastiimi pidevalt kauem kui 6 kuud, tuleb jälgida luutiheduse näitajaid.

Pärast G-CSF-i manustamist on teatatud harva esinevatest pulmonaalsetest kõrvaltoimetest, eriti interstitsiaalsest pneumooniast. Patsiendid, kellel on hiljuti olnud kopsuinfiltraadid või pneumoonia, võivad olla enam ohustatud. Hingamisteede nähtude tekkimine (köha, palavik ja hingeldus) koos kaasneva röntgenleiuga kopsuinfiltreeritud näol ja kopsufunktsiooni halvenemine võivad olla täiskasvanute respiratoorse distressi sündroomi eelnähtudeks. Filgrastiimi manustamine tuleb nendel juhtudel lõpetada ja võtta kasutusele vastavad ravimeetmed.

G-CFS-i manustamise järgselt on teatatud kapillaaride lekke sündroomist, mida iseloomustab hüpotensioon, hüpoalbumineemia, ödem ja hemokontsentratsioon. Patsiente, kellel tekivad kapillaaride lekke sündroomi sümptomid, peab hoolikalt jälgima ja nad peavad saama tavapärasest sümptomaatilist ravi, mis võib hõlmata ka intensiivravi vajadust (vt lõik 4.8).

Erilised ettevaatusabinõud vähihaigete puhul

Leukotsütoos

Vähem kui 5%-l filgrastiimiga (annus üle 0,3 MIU/kg (3 µg/kg) ööpäevas) ravitud patsientidest on täheldatud valgete vereliblede arvu üle $100 \times 10^9/l$. Ei ole teatatud kõrvaltoimetest, mida võiks otseselt seostada sellise leukotsütoosi tasemega. Siiski, pidades silmas raske leukotsütoosiga seotud võimalikke riske, peab leukotsüütide taset filgrastiimravi käigus regulaarselt kontrollima. Ravi filgrastiimiga tuleb lõpetada kohe, kui leukotsüütide arv suureneb arvatava madalseisu järgselt uuesti tasemeni üle $50 \times 10^9/l$. Kui filgrastiimi manustatakse vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks perifeersesse verre, tuleks juhtudel, kui leukotsüütide arv suureneb $> 70 \times 10^9/l$, filgrastiimi manustamine lõpetada või annust vähendada.

Kemoterapia suurendatud annustega seotud ohud

Patsientide ravimisel kemoterapia suurte annustega peab olema eriti ettevaatlik, kuna kasvajakasvatuse toime paranemine sel puhul on tõestamata ning kemoterapeutikumide suurendatud annused võivad viia suurenenud toksilisuseni, sh südame, kopsude, närvisüsteemi ja naha poolt (palun vt vastavate kemoterapeutikumide ravimi omaduste kokkuvõtted).

Ravi filgrastiimiga ei välista müelosupressiivse kemoterapia mõjul tekkivat trombotsütopeeniat ja aneemiat. Trombotsütopeenia ja aneemia tekke oht võib olla suurem, kuna võimalikud määratavad kemoterapia annused on suuremad (nt määratud raviskeemi täisannused). Soovitav on regulaarselt kontrollida trombotsüütide arvu ja hematokriti väärtusi. Eriti ettevaatlik peab olema juhul, kui manustatakse eraldi või kombineeritult kemoterapeutikume, mis teadaolevalt põhjustavad raskekujulist trombotsütopeeniat.

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

Muud erilised ettevaatusabinõud

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

Teatatud on transplantaat-peremehe vastu haiguse (GvHD) juhtudest ja surmajuhudest patsientidel, kes on saanud G-CSFi pärast allogeenset luuüdi siirdamist (vt lõik 5.1).

Luuüdi suurenenud hematopoeetilise aktiivsuse ja kasvufaktori ravil on leitud mõõduv seos postitiivsete luuskaneerimise leidudega. Seda tuleks silmas pidada luuskaneerimise tulemuste hindamisel.

Erilised ettevaatusabinõud vereloome tüvirakkude mobiliseerimisel perifeersesse verre

Mobilisatsioon

Kahte soovitatavat mobilisatsiooni meetodit (filgrastiim üksinda või kombinatsioonis müelosupressiivse kemoterapiaga) võrdlevaid randomiseeritud prospektiivseid uuringuid samas patsientide populatsioonis ei ole läbi viidud. Varieeruvuse tõttu individuaalsete patsientide hulgas ja CD34⁺ rakkude määramiseks kasutatavates laboratoorsetes analüüsides on erinevate uuringute otsene võrdlemine raske. Seetõttu on raske soovitada ka optimaalset meetodit. Mobilisatsiooni meetod tuleb valida iga individuaalse patsiendi puhul püstitatud üldistest ravieesmärkidest lähtuvalt.

Eelnev tsütotoksiliste ainete kasutamine

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

Mõned tsütotoksilised ained on tüvirakkudele eriti toksilised ja raskendavad seetõttu nende mobilisatsiooni. Näiteks selliste ainete nagu melfalaani, karmustiini (BCNU) ja karboplatiini pikemaajaline manustamine enne mobilisatsiooni võib vähendada mobiliseeritavate tüvirakkude hulka. Sellegipoolest on tõestatud, et melfalaani, karboplatiini või BCNU manustamine koos filgrastiimiga on efektiivne tüvirakkude mobilisatsiooni seisukohalt. Juhul, kui on ette näha vajadust perifeerse vere tüvirakkude siirdamise järele, on soovitatav teostada tüvirakkude mobiliseerimise protseduur varases ravistaadiumis. Enne suureannuselise kemoterapia kasutamist sellistel patsientidel on oluline hinnata mobiliseeritud tüvirakkude hulka. Kui saadud kogus on ebapiisav, hinnatuna ülaltoodud kriteeriumide järgi, tuleb kaaluda alternatiivseid ravivõimalusi, mis ei nõua tüviraku siirdamist.

Tüvirakkude hulga määramine

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

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

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

Erilised ettevaatusabinõud vereloome tüvirakkude mobiliseerimisel perifeersesse verre tervetel doonoritel

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

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

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

Filgrastiimi manustamise ja leukaferesi järgselt täheldati 35% uuritud isikutest mööduvat trombotsütopeeniat (trombotsüütide arv $< 100 \times 10^9/l$). Nende seas kahel uuritava vahenes trombotsüütide arv alla $50 \times 10^9/l$ ja vajalik oli leukaferees.

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

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

Filgrastiimi manustamine tuleb katkestada või selle annust vähendada, kui leukotsüütide arv tõuseb $> 70 \times 10^9/l$.

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

Tervetel doonoritel on G-CSF-i manustamise järgselt täheldatud mööduvaid tsütogeneetilisi muutusi. Nende muutuste tähtsus pahaloomulise hematoloogilise kasvaja tekke suhtes on teadmata. Käimas on doonorite pikaajalise ohutuse järeluuring. Siiski ei saa välistada pahaloomulise müeloidse kasvajaklooni tekke ohtu. Afereesi teostamise keskuses on soovitatav süstemaatiliselt registreerida ja jälgida (vähemalt 10 aasta vältel) andmeid tüviraku doonorite kohta, et oleks ülevaade pikaajalise ohutuse kohta.

Tervetel doonoritel ja patsientidel on G-CSF-i manustamise järgselt sageli teatatud enamasti asümptomaatilise splenomegalia ja väga harvadel juhtudel põrnarebendi juhtudest. Mõned põrnarebendi juhtumid on lõppenud surmaga. Seetõttu tuleb hoolikalt jälgida põrna suurust (nt arstlikul läbivaatusel, ultraheliuuringul). Põrnarebendit tuleks kahtlustada doonoritel ja/või patsientidel, kes kaebavad valu vasakul ülakõhus või õlas.

Turustamisjärgses faasis on tervetel doonoritel väga harva teatatud pulmonaalsetest kõrvaltoimetest (verikõha, kopsuhemorraagia, kopsuinfektioonid, düspnoe, hüpoksia). Kahtlustatavate või kinnitust leidnud pulmonaalsete kõrvaltoimete ilmnemisel tuleb kaaluda filgrastiimravi katkestamist ja alustada asjakohast ravi.

Erilised ettevaatusabinõud filgrastiimiga mobiliseeritud allogeensete perifeerse vere tüvirakkude retsiipientide puhul

Olemasolevate andmete põhjal võivad immunoloogilised koostoimed allogeenselt siirdatud perifeerse vere tüvirakkude ja retsiipientide vahel suurendada riski ägeda ja kroonilise GvHD tekkeks, võrreldes luuüdi siirdamisega.

Erilised ettevaatusabinõud raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsientide puhul

Vererakkude arv

Trombotsüütide hulka peab hoolikalt jälgima, eriti filgrastiimravi esimestel nädalatel. Patsientidel, kellel tekib trombotsütopeenia (s.o trombotsüütide arv on püsivalt $< 100\,000/mm^3$), peab kaaluma filgrastiimi manustamise ajutist katkestamist või annuse vähendamist.

Ka muud vererakkude muutused, sealhulgas aneemia ning müeloidsete eellasrakkude arvu mööduv suurenemine, nõuavad vererakkude arvu täpset jälgimist.

Transformatsioon leukeemiaks või müelodüsplastiliseks sündroomiks

Raskekujulise kroonilise neutropeenia diagnoosimisel peab olema eriti hoolikas, eristamaks seda teistest hematoloogilistest haigustest, nagu aplastiline aneemia, müelodüsplasia ja müeloidne leukeemia. Enne ravi alustamist peab tegema täieliku vereanalüüsi koos "verevalemi" ja trombotsüütide hulga kindlaksmääramisega ning hindama luuüdi morfoloogiat ja kariotüüpi.

Kliinilistes uuringutes filgrastiimiga ravitud raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsientidel esines harva (ligikaudu 3% juhtudest) müelodüsplastilisi sündroomi (MDS) või leukeemiat. Seda leidu on täheldatud ainult kaasasündinud neutropeeniaga patsientidel. MDS ja leukeemiad on haiguse loomulikud komplikatsioonid ja nende seos filgrastiimiga on ebaselge. Ligikaudu 12%-l uuringu alustamisel normaalsete tsütogeneetiliste näitajatega patsientidest täheldati rutiinsel korduval jälgimisel tsütogeneetilisi muutusi (sh monosoomia 7). Kui raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsientidel tekib normist kõrvalekalduv tsütogeneetika, peab hoolikalt kaaluma filgrastiimravi jätkamisega seotud riske ja kasulikke toimeid. MDS-i või leukeemia ilmnemisel tuleb ravi filgrastiimiga katkestada. Praegu on ebaselge, kas raskekujulise kaasasündinud neutropeeniaga patsiendid, kes saavad pikaajalist ravi filgrastiimiga, on disponeeritud tsütogeneetiliste muutustele, MDS-le või leukeemilisele transformatsioonile. Soovitav on regulaarsete intervallide (ligikaudu iga 12 kuu) järel teha morfoloogiline ja tsütogeneetiline luuüdi uuring.

Muud erilised ettevaatusabinõud

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

Filgrastiimravi otsene tagajärg on põrna suurenemine. Kolmekümne ühel protsendil (31%) uuringutes osalenud patsientidest leiti palpeeritav splenomegalia. Radiograafiliselt määratud põrna mahu suurenemist täheldati kohe filgrastiimravi alustamise järgselt ja see püsis platoona. Annuse vähendamisel põrna edasine suurenemine aeglustus või peatus, 3%-l patsientidest oli vajalik splenektomia. Põrna suurust peab regulaarselt jälgima. Kõhu palpatsioon peaks olema piisav põrna mahu ebanormaalse suurenemise kindlakstegemiseks.

Väikesel arvul patsientidest tekkis hematuuria/proteinuuria. Selle leiu jälgimiseks tuleb regulaarsete ajavahemike järel teha uriinianalüüs.

Vastsündinute ja autoimmuunse neutropeeniaga patsientide ravi ohutus ja efektiivsus ei ole kindlaks tehtud.

Erilised ettevaatusabinõud HIV-infektsiooniga patsientidel

Vererakkude arv

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

Müelosupressiivsete ravimite suurendatud annustega seotud ohud

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

Müelosupressiooni põhjustavad infektsioonid ja pahaloomulised kasvaja

Neutropeeniat võivad põhjustada luuüdi infiltrerivad oportunistlikud infektsioonid (nagu *Mycobacterium aviumi* kompleks) või pahaloomulised kasvaja (nt lümfoom). Kui patsiendil esineb luuüdi infiltratsioon infektsioonide või pahaloomulise kasvaja poolt, tuleks neutropeenia ravimisel lisaks filgrastiimile rakendada põhihaiguse ravi. Filgrastiimi mõju infektsioonist või pahaloomulisest kasvajast tingitud luuüdi infiltratsiooni tagajärjel tekkinud neutropeeniale ei ole välja selgitatud.

Erilised ettevaatusabinõud sirprakulise aneemia puhul

Teatatud on mõnedel juhtudel surmaga lõppenud sirprakuliste kriiside tekkest seoses filgrastiimi kasutamiseга sirprakulise aneemiaga patsientide raviks. Filgrastiimi kasutamisel sirprakulise aneemiaga patsientide raviks peab arst olema ettevaatlik ning eelnevalt hindama raviga seotud võimalikke riske ja kasu.

Abiained

Tevagrastim sisaldab sorbitooli. Päriliku fruktoositalumatusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 g) süstli kohta, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

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

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Filgrastiimi kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Kirjanduse andmetel läbib filgrastiim rasedatel platsentaarbarjääri. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Filgrastiimi ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik.

Imetamine

Ei ole teada, kas filgrastiim eritub rinnapiima. Filgrastiimi eritumist piima ei ole loomadel uuritud. Rinnaga toitmise katkestamine/jätkamine või ravi katkestamine/jätkamine filgrastiimiga, tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja filgrastiimiravi kasu naisele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Filgrastiimil on kerge või mõõdukas toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Kui patsient tunneb ennast väsinuna, on soovitatav autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel olla ettevaatlik.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes said Tevagrastim'i 541 vähahaiget ja 188 tervet vabatahtlikku. Nendes kliinilistes uuringutes täheldatud Tevagrastim'i ohutusprofiil oli ühtiv sellega, mida kirjeldati nimetatud uuringutes kasutatud referentspreparaadi puhul.

Pärast G-CSF manustamisele järgvatl allogeensete tüvirakkude mobiliseerimistel perifeersesse verre keemiaravi saavatel kasvajaga patsientidel ja tervetel doonoritel on aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)

teatatud kapillaaride lekke sündroomist, mis võib olla eluohtlik, kui seda ei ravita õigeaegselt. Vt lõik 4.4 ja lõik 4.8 alalõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

Avaldatud andmete põhjal on filgrastiimravi puhul täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid vastava esinemissagedusega.

Kõrvaltoimete hindamine põhineb järgmistel esinemissageduse andmetel:

Väga sage:	$\geq 1/10$
Sage:	$\geq 1/100$ kuni $< 1/10$
Aeg-ajalt:	$\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$
Harv:	$\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$
Väga harv:	$< 1/10\ 000$
Teadmata:	ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Vähihaiged

Kliinilistes uuringutes olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed filgrastiimi soovitatud annuste manustamisel kerge või keskmise raskusega lihas-skeleti valu (10% patsientidest) ja tugev lihas-skeleti valu (3% patsientidest). Lihas-skeleti valu allub üldiselt tavalistele analgeetikumidele. Harvem esineb soovimatu kõrvaltoimena uroloogilisi häireid, peamiselt kerge või mõõduka düsuuria näol.

Randomiseeritud, platseebokontrollitud kliiniliste uuringute põhjal ei suurenda filgrastiim tsütotoksilise kemoterapiaga seotud kõrvaltoimete esinemissagedust. Nii filgrastiimi/kemoterapia kui platseebo/kemoterapia puhul esinesid võrdse sagedusega järgmised kõrvaltoimed: iiveldus ja oksendamine, alopeetsia, kõhulahtisus, väsimus, isutus, mukosiit, peavalu, kõha, nahalööve, valu rinnus, üldine nõrkus, kurguvalu, kõhukinnisus ja täpsustamata valu.

Filgrastiimi soovitatud annuste manustamisel on kirjeldatud pöörduvat, annusest sõltuvat ja enamasti kergelt või mõõdukat laktaatdehüdrogenaasi (LDH) aktiivsuse, alkaalse fosfataasi aktiivsuse, seerumi kusi happesisalduse ja gammaglutamüültransferaasi (GGT) aktiivsuse suurenemist. Kirjeldatud muutused tekkisid vastavalt 50%, 35%, 25% ja 10% patsientidest.

Aeg-ajalt on ilmnenud mööduv ja ravi mittevajav vererõhu langus.

Teatatud on GvHD juhtudest ja surmajuhtudest patsientidel, kes on saanud G-CSFi pärast allogeenset luuüdi siirdamist (vt lõik 5.1).

Patsientidel, kes said suurtes annustes kemoterapiat sellele järgnenud autoloogse luuüdi siirdamisega, on aeg-ajalt kirjeldatud vaskulaarseid häireid, sealhulgas oklusiivseid veenihäigusi ning vee ja elektrolüütide tasakaalu häireid. Põhjuslikku seost filgrastiimiga ei ole tuvastatud.

Filgrastiimiga ravitud patsientidel on väga harvadel juhtudel kirjeldatud naha vaskuliiti, mille tekkemehhanism ei ole teada.

Aeg-ajalt on kirjeldatud Sweet'i sündroomi (äge febriline dermatoos) teket. Ent kuna märkimisväärne osa nendest patsientidest põdes leukeemiat, mida seostatakse Sweet'i sündroomi tekkega, ei ole põhjuslikku seost filgrastiimiga tuvastatud.

Üksikjuhtudel on kirjeldatud reumatoidartriidi ägenemist.

Filgrastiimravi saavatel kasvajatega patsientidel on teatatud pseudopodagra esinemisest.

Harva on teatatud pulmonaalsete kõrvaltoimete, kaasa arvatud interstitsiaalse pneumoonia, kopsuturse ja kopsuinfektsioonide tekkest, mille järgselt tekkis mõnedel juhtudel hingamispuudulikkus või täiskasvanute respiratoorse distressi sündroom (ARDS), mis võib lõppeda surmaga (vt lõik 4.4).

Allergilised reaktsioonid: Teatatud on allergilist tüüpi reaktsioonide, kaasa arvatud anafülaksia, nahalööbe, urtikaaria, angioödeemi, hingelduse ja hüpotensiooni tekkest filgrastiimiga ravitud patsientidel nii ravimi esmakordsel kui korduval manustamisel. Üldiselt esines seda sagedamini ravimi intravenoosel manustamisel. Mõnedel juhtudel viis korduv manustamine sümptomite taastekkeni, viidates põhjuslikule seosele. Tõsise allergilise reaktsiooni saanud patsientidel peab ravi filgrastiimiga püsivalt lõpetama.

Sirprakulise aneemiaga patsientidel on üksikjuhtudel kirjeldatud sirprakulisi kriise (vt lõik 4.4).

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Väga sage	Alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine, LDH aktiivsuse suurenemine, kusi happesisalduse suurenemine
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Sage	Peavalu
<i>Vaskulaarsed häired</i>	Harv	Veresoonte kahjustus
	Aeg-ajalt	Kapillaaride lekke sündroom*
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Sage	Köha, kurguvalu
	Väga harv	Kopsuinfiltraadid
<i>Seedetrakti häired</i>	Väga sage	Iiveldus/oksendamine
	Sage	Kõhukinnisus, isutus, kõhulahtisus, mukosiit
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	Väga sage	GGT aktiivsuse suurenemine
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Sage	Alopeetsia, nahalööve
	Väga harv	Sweet'i sündroom, naha vaskuliit
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>	Väga sage	Valu rinnus, lihas-skeleti valu
	Väga harv	Reumatoidartriidi ägenemine
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	Väga harv	Uroloogilised häired
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Sage	Väsimus, üldine nõrkus
	Aeg-ajalt	Täpsustamata valu
	Väga harv	Allergiline reaktsioon

*Vt lõik 4.8 alalõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

Vereloome tüvirakkude mobiliseerimine perifeersesse verre tervetel doonoritel

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeks oli kerge kuni mõõdukas mööduv lihas-skeleti valu. Leukotsütoosi (leukotsüüdid $> 50 \times 10^9/l$) täheldati 41% doonoritest ning filgrastiimi ja leukafereesi järgset mööduvat trombotsütopeeniat (trombotsüüdid $< 100 \times 10^9/l$) täheldati 35% doonoritest.

Filgrastiimi saanud tervetel doonoritel on kirjeldatud mööduvat alkaalse fosfataasi, LDH, ASAT (aspartaataminotransferaasi) aktiivsuse ja seerumi kusi happesisalduse vähest suurenemist, mis ei avaldunud kliiniliselt.

Väga harva on kirjeldatud artriidinahtude ägenemist.

Väga harva on teatatud raskekujulistele allergilistele reaktsioonidele viitavatest sümptomitest.

Perifeerses verest separeeritud tüvirakkude doonoritega läbiviidud uuringutes on kirjeldatud peavalu juhtusid, mis olid tõenäoliselt seotud filgrastiimi manustamisega.

Tervetel doonoritel ja patsientidel on G-CSF-i manustamise järgselt sageli teatatud üldjuhul asümptomaatilise splenomegalia ja väga harvadel juhtudel põrnarebendi juhtudest (vt lõik 4.4).

Turustamisjärgses faasis on tervetel doonoritel väga harva teatatud pulmonaalsetest kõrvaltoimetest (verikõha, kopsuhemorraagia, kopsuinfiltraadid, düspnoe, hüpoksia) (vt lõik 4.4).

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Väga sage	Leukotsütoos, trombotsütopeenia
	Aeg-ajalt	Põrna kahjustus
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Sage	Alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine, LDH aktiivsuse suurenemine
	Aeg-ajalt	ASAT aktiivsuse suurenemine, hüperurikeemia
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Väga sage	Peavalu
<i>Vaskulaarsed häired</i>	Aeg-ajalt	Kapillaaride lekke sündroom*
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>	Väga sage	Lihaskoe valu
	Aeg-ajalt	Reumatoidartriidi ägenemine
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Aeg-ajalt	Raskekujuline allergiline reaktsioon
*Vt lõik 4.8 alalõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.		

Raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsiendid

Seoses filgrastiimi manustamisega raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsientidele on kirjeldatud kõrvaltoimeid ning mõnel juhul on nende esinemissagedus aja jooksul vähenenud.

Kõige sagedasemad filgrastiimiga seotud kõrvaltoimed olid luuvalu ning üldine lihas-skeleti valu.

Kirjeldatud on ka põrna suurenemist, mis vähestel juhtudel võib olla progresseeruva iseloomuga, ning trombotsütopeeniat. Vahetult pärast ravi alustamist filgrastiimiga on kirjeldatud peavalu ja kõhulahtisust, tavaliselt alla 10% patsientidest. Kirjeldatud on ka aneemia ja ninaverejooksu juhtumeid.

Täheldatud on asümptomaatilist mööduvat seerumi kusi happesalduse, laktaatdehüdrogenaasi ja alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemist. Samuti on kirjeldatud mööduvat mõõdukat mittetühja kõhuga mõõdetud veresuhkru taseme langust.

Kõrvaltoimed, mis võivad olla seotud filgrastiimraviga ja esinesid tüüpiliselt alla 2% raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsientidest, olid süstekoha reaktsioon, peavalu, hepatomegalia, liigesevalu, alopeetsia, osteoporoos ja lööve.

Pikaajalisel kasutamisel on 2% raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsientidest kirjeldatud naha vaskuliidi esinemist. Väga vähestel juhtudel on esinenud proteinuuriat/hematuuriat.

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Väga sage	Aneemia, splenomegalia
	Sage	Trombotsütopeenia
	Aeg-ajalt	Põrna kahjustus
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Väga sage	Veresuhkru taseme langus, alkaalse fosfataasi ja LDH aktiivsuse suurenemine, hüperurikeemia
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Sage	Peavalu
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Väga sage	Ninaverejooks
<i>Seedetrakti häired</i>	Sage	Kõhulahtisus
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	Sage	Hepatomegalia
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Sage	Alopeetsia, naha vaskuliit, süstekoha valu, lööve
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>	Väga sage	Lihaskoe valu
	Sage	Osteoporoos
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	Aeg-ajalt	Hematuuria, proteiinuuria

HIV-ga patsiendid

Kliinilistes uuringutes olid ainsateks filgrastiimi manustamisega järjekindlalt seotud kõrvaltoimeteks lihas-skeleti valu, eelkõige kerge kuni mõõdukas luuvalu ja lihasvalu. Nende kõrvaltoimete esinemissagedus oli sarnane vähihaigetel kirjeldatuga.

Põrna suurenemist seostati filgrastiimraviga < 3% patsientidest. Kõigil juhtudel oli põrna suurenemine arstliku läbivaatuse põhjal kerge kuni keskmise raskusega, kliiniliselt healoomulise kuluga ja ühelgi juhul ei diagnoositud hüpersplenismi ning ei olnud vajalik põrna eemaldamine. Põrna suurenemine on HIV-infektsiooniga patsientide puhul tavaliseks leiuks, mida esineb erinevas raskusastmes enamikel AIDSihaigetel. Seos filgrastiimraviga on ebaselge.

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Sage	Põrna kahjustus
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>	Väga sage	Lihaskoe valu

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

G-CSF-i kasutamisel on turustusjärgselt teatatud kapillaaride lekke sündroomi juhtudest. Need on üldiselt tekkinud kauglearenenud pahaloormulise haigusega, sepsisega, mitme tsütotoksilise keemiaravimiga ravitaval või afereesi saavatel patsientidel (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisest ei ole teatatud.

Tavaliselt langeb filgrastiimravi lõpetamisel 1...2 päeva jooksul tsirkuleerivate neutrofiilide hulk 50%, saavutades normaalse taseme 1...7 päevaga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunostimulaatorid, kolooniat stimuleerivad faktorid, ATC-kood: L03AA02

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

Inimese G-CSF on glükoproteiin, mis reguleerib küpsete neutrofiilide produktsiooni ja vabanemist lüüdist. Tevagrastim'is sisalduv r-metHuG-CSF (filgrastiim) põhjustab 24 tunni jooksul märkimisväärse neutrofiilide ja vähemal määral monotsüütide arvu suurenemise perifeerses veres. Mõnedel raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsientidel võib filgrastiim esile kutsuda ka tsirkuleerivate eosinofiilide ja basofiilide arvu vähese suurenemise võrreldes algväärtusega; mõnedel neist patsientidest võib eosinofilia või basofiilia esineda juba enne ravi. Soovitatud annuste kasutamisel on neutrofiilide arvu suurenemine annusest sõltuv. Kemotaktilise ja fagotsütoosifunktsiooni uuringud on näidanud, et filgrastiimi toimetel produtseeritud neutrofiilid on normaalsete või võimendatud omadustega. Filgrastiimravi lõpetamise järgselt väheneb tsirkuleerivate neutrofiilide hulk 50% võrra 1...2 päeva jooksul, normaalne tase saabub 1...7 päeva jooksul.

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

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

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

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

GvHD ja raviga seotud suremuse suhteline risk (95% CI) G-CSF-ravi korral luuüdi transplantatsiooni järgselt					
<i>Publikatsioon</i>	<i>Uuringu aeg</i>	<i>N</i>	<i>Äge II-IV GvHD</i>	<i>Krooniline GvHD</i>	<i>TRM</i>
Metaanalüüs (2003)	1986-2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Euroopa retrospektiivne uuring (2004)	1992-2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Rahvusvaheline retrospektiivne uuring (2006)	1995-2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^aAnalüüs hõlmab luuüdi transplantaadi uuringuid sel perioodil; mõnedes uuringutes kasutati GM-CSFi (granulotsüütide ja makrofaagide kolooniaid stimuleeriv tegur)
^bAnalüüs hõlmab luuüdi transplantaadiga patsiente sel perioodil

Enne allogeenset perifeerse vere tüvirakkude siirdamist võimaldab filgrastiimi kasutamine tervetel doonoritel tüvirakkude mobiliseerimiseks koguda 4×10^6 CD34⁺ rakku kg retsiipiendi kehakaalu kohta enamikelt doonoritelt pärast kahte leukaferesi. Tervetele doonoritele manustatakse subkutaanne annus 10 µg/kg ööpäevas 4...5 järjestikusel päeval.

Raskekujulise kroonilise neutropeeniaga (raskekujuline kaasasündinud, tsükliline ja idiopaatiline neutropeenia) laste ja täiskasvanud patsientide ravimisel filgrastiimiga suureneb püsivalt neutrofiilide absoluutarv perifeerses veres ning väheneb infektsioonide ja nendega seotud tüsistuste oht.

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

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

Tevagrastim'i efektiivsust ja ohutust on hinnatud randomiseeritud, kontrollitud III faasi uuringutes rinnanäärmevähi, kopsuvähi ja mitte-Hodgkini lümfoomiga patsientidel. Raskekujulise neutropeenia kestuse ja febrilise neutropeenia esinemissageduse osas ei esinenud olulisi erinevusi Tevagrastim'i ja referentspreparaadi vahel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

196 terve vabatahtliku osalusega randomiseeritud, ühekordse annuse ühepoolset pimedates, ristuva ülesehitusega uuringutes oli Tevagrastim'i farmakokineetiline profiil nii subkutaanse kui intravenoosse manustamise järgselt võrreldav referentspreparaadi omaga.

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

Vähihaigetel oli Tevagrastim'i ja referentspreparaadi farmakokineetiline profiil võrreldav nii ühekordse kui korduva subkutaanse manustamise puhul.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse ja lokaalse taluvuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Kroonilise toksilisuse prekliinilised uuringud on näidanud oodatud farmakoloogilisi toimeid, sealhulgas leukotsüütide arvu suurenemist, müeloidset hüperplaasiat luuüdis, ekstramedullaarset hemopoeesi ja põrna suurenemist.

Rottidel ei täheldatud toimet isaste ja emaste loomade viljakusele või gestatsioonile. Rottide ja küülikutega läbi viidud uuringutest ei ole saadud tõendeid filgrastiimi teratogeensuse kohta. Küülikutel on täheldatud embrüo kaotuse esinemissageduse suurenemist, kuid väärenguid ei ole leitud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Jää-äädikhape
Naatriumhüdroksiid
Sorbitool (E420)
Polüsorbaat 80
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Tevagrastim'i ei tohi lahjendada naatriumkloriidilahusega.

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

Lahjendatud filgrastiim võib adsorbeeruda klaasile ja plastikmaterjalidele, kui seda ei ole lahjendatud lõigus 6.6 kirjeldatud viisil.

6.3 Kõlblikkusaeg

30 kuud

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

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

(I tüüpi klaasist) süstel (roostevabast terasest) süstenõelaga, nõelakaitsega või ilma.

Pakendis 1, 5 või 10 süstlit 0,5 ml lahusega või multipakendis 10 (2 x 5) süstlit 0,5 ml lahusega.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Vajadusel võib Tevagrastim'i lahjendada glükoosi 50 mg/ml (5%) infusioonilahuses.

Lahjenduse lõplik kontsentratsioon ei tohiks kunagi olla väiksem kui 0,2 MIU (2 µg)/ml.

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

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

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

Glükoosi 50 mg/ml (5%) infusioonilahuses lahjendatud Tevagrastim sobib kokku klaasi ning mitmesuguste plastimaterjalidega, sealhulgas PVC, polüolefiini (polüpropüleen ja polüetüleen) kopolümeer) ja polüpropüleeniga.

Tevagrastim ei sisalda säilitusaineid. Bakteriaalse kontaminatsiooni riski tõttu on Tevagrastim'i süstlad mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Juhuslik kokkupuude külmumistemperatuuriga ei mõjuta ebasoodsalt Tevagrastim'i stabiilsust.

Nõelakaitsega süstli kasutamine

Nõelakaitse katab nõela pärast süstimist nõelatorkega vigastuste tekitamise vältimiseks. See ei mõjuta süstli tavapärasest kasutamist. Vajutage kolb aeglaselt ja sujuvalt alla, kuni kogu annus on manustatud ja kolb on lõpuni jõudnud. Kolbi all hoides tõmmake süstel patsiendi nahast välja. Kolvi vabastamisel katab nõelakaitse nõela.

Nõelakaitseta süstli kasutamine

Manustage annus vastavalt tavapärastele ravijuhistele.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/445/001
EU/1/08/445/002
EU/1/08/445/003

EU/1/08/445/004
EU/1/08/445/009
EU/1/08/445/010
EU/1/08/445/011

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15. september 2008.

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 19. juuli 2013.

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tevagrastim 48 MIU/0,8 ml süste- või infusioonilahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga ml süste- või infusioonilahust sisaldab 60 miljonit rahvusvahelist ühikut [MIU] (600 µg) filgrastiimi.

Iga süstel sisaldab 48 MIU (480 µg) filgrastiimi 0,8 ml-s süste- või infusioonilahuses.

Filgrastiim (rekombinantne metionüül inimese granulotsüütide kolooniat stimuleeriv faktor) on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil *Escherichia coli* tüves K802.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Lahuse 1 ml sisaldab 50 mg sorbitooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süste- või infusioonilahus

Selge, värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Tevagrastim on näidustatud neutropeenia kestuse lühendamiseks ja febrilise neutropeenia esinemissageduse vähendamiseks pahaloomuliste kasvaja (välja arvatud kroonilise müeloidse leukeemia ja müelodüsplastiliste sündroomide) raviks tsütotoksilist kemoterapiat saavatel patsientidel ning neutropeenia kestuse lühendamiseks patsientidel, kes saavad müeloablatiivset ravi, millele järgneb luuüdi siirdamine, ning kellel on suurenenud risk pikaajalise raske neutropeenia tekkeks. Filgrastiimi ohutus ja efektiivsus on sarnased nii tsütotoksilist kemoterapiat saavatel täiskasvanutel kui lastel.

Tevagrastim on näidustatud vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks perifeersesse verre.

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

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Erinõuded

Filgrastiimravi tohib kasutada ainult koostöös onkoloogiakeskusega, mis on kogenud ravis granulotsüütide kolooniat stimuleeriva faktoriga (G-CSF) ja hematoloogias ning kus on olemas

vajalikud diagnostilised võimalused. Mobilisatsiooni ja afereesi protseduurid tuleb läbi viia koostöös hematoloogia-onkoloogia keskusega, millel on piisav kogemus antud valdkonnas ning kus on võimalik korrektselt läbi viia vereloome tüvirakkude hindamist.

Tsütotoksiline kemoterapia kindlaksmääratud annustes

Filgrastiimi soovitatav annus on 0,5 MIU (5 µg)/kg ööpäevas. Filgrastiimi esimest annust ei tohi manustada enne, kui tsütotoksilisest kemoterapiast on möödunud 24 tundi. Filgrastiimi manustatakse üks kord ööpäevas nahaaluse süstena või intravenoosse infusioonina. Infusiooniks lahjendatakse ravim 50 mg/ml (5%) glükoosilahuses ja manustatakse 30 minuti jooksul (lahjendamise juhised vt lõik 6.6).

Enamikel juhtudel on eelistatav subkutaanne manustamine. Ühekordse annuse manustamise uuringust on saadud tõendeid selle kohta, et intravenoosse manustamise korral võib lüheneda toime kestus. Selle lei kliiniline tähtsus korduvannuste manustamisel on teadmata. Manustamistee valik sõltub konkreetsest kliinilisest situatsioonist. Randomiseeritud kliinilistes uuringutes kasutati subkutaanset annust 23 MIU (230 µg)/m² ööpäevas (4,0...8,4 µg/kg ööpäevas).

Filgrastiimi igapäevane manustamine peab jätkuma senikaua, kui arvatav madalaim neutropeenia staadium on möödunud ja neutrofiilide arv on tõusnud normaalse tasemeni. Soliidtuumorite, lümfoomide ja lümfoidse leukeemia puhul kasutatava kemoterapia järgselt on eeldatav ravi kestus nimetatud kriteeriumide täitmiseks kuni 14 päeva. Ägeda müeloidse leukeemia puhul kasutatud induktsioon- ja konsolideeriva ravi järgselt võib ravi kestus olla oluliselt pikem (kuni 38 päeva), olenedes kasutatud tsütotoksilise kemoterapia tüübist, annustest ja manustamisskeemist.

Tsütotoksilist kemoterapiat saavate patsientide puhul täheldatakse tavaliselt 1...2 päeva pärast filgrastiimravi alustamist neutrofiilide arvu mööduvat suurenemist. Kuid püsiva ravivastuse saavutamiseks ei tohi ravi filgrastiimiga lõpetada enne, kui arvatav madalaim neutropeenia staadium on möödunud ja neutrofiilide hulk on tõusnud normaalse tasemeni. Filgrastiimravi enneaegne lõpetamine (enne arvatava madalaima neutropeenia staadiumi möödumist) ei ole soovitatav.

Patsiendid, kes saavad müeloablatiivset ravi, millele järgneb luuüdi siirdamine

Filgrastiimi soovitatav algannus on 1,0 MIU (10 µg)/kg ööpäevas, manustatuna intravenoosse infusioonina 30 minuti või 24 tunni jooksul, või 1,0 MIU (10 µg)/kg ööpäevas pideva 24 tundi kestva nahaaluse infusioonina. Filgrastiim tuleb lahjendada 20 ml-s 50 mg/ml (5%) glükoosi infusioonilahuses (lahjendamise juhised vt lõik 6.6).

Filgrastiimi esimest annust ei tohi manustada enne, kui tsütotoksilisest kemoterapiast on möödunud 24 tundi ega 24 tunni jooksul pärast luuüdi infusiooni.

Pärast neutrofiilide madalseisu ületamist tuleb filgrastiimi ööpäevast annust tiitrida vastavalt neutrofiilide arvule järgmiselt:

Neutrofiilide arv	Filgrastiimi annuse korrigeerimine
> 1,0 x 10 ⁹ /l kolmel järjestikusel päeval	Vähendada annust kuni 0,5 MIU (5 µg)/kg ööpäevas
Kui neutrofiilide absoluutarv püsib seejärel > 1,0 x 10 ⁹ /l kolmel järjestikusel päeval	Lõpetada filgrastiimi manustamine
Kui neutrofiilide absoluutarv langeb raviperioodi jooksul < 1,0 x 10 ⁹ /l, peab filgrastiimi annust uuesti suurendama vastavalt eespool kirjeldatule	

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

Vereloome tüvirakkude mobiliseerimisel perifeersesse verre on filgrastiimi soovitatav annus monoterapiana 1,0 MIU (10 µg)/kg ööpäevas 24 tundi kestva nahaaluse püsiinfusioonina või

ööpäevast koguannust sisaldava ühekordse nahaaluse süstena 5...7 järjestikuse päeva jooksul. Infusiooniks tuleb filgrastiim lahjendada 20 ml-s 50 mg/ml (5%) glükoosilahuses (lahjendamise juhised vt lõik 6.6). Leukaferesi ajad: sageli piisab ühest või kahest leukafereesist, mis teostatakse 5. ja 6. päeval. Teistel juhtudel võib olla vajalik täiendav leukaferees. Filgrastiimi manustamine peab jätkuma kuni viimase leukafereesini.

Müelosupressiivsele kemoterapiale järgneval vereloome tüvirakkude mobiliseerimisel perifeersesse verre on filgrastiimi soovitatav annus 0,5 MIU (5 µg)/kg ööpäevas nahaaluse süstena alates esimesest kemoterapia järgsest päevast kuni neutrofiilide madalseisu ületamiseni ja neutrofiilide arvu taastumiseni. Sobiv aeg leukafereesiks on periood, mil neutrofiilide absoluutarv suureneb $< 0,5 \times 10^9/l... > 5,0 \times 10^9/l$. Patsientide puhul, kes ei ole saanud ulatuslikku kemoterapiat, piisab tavaliselt ühest leukafereesist. Muudel juhtudel soovitatakse täiendavat leukaferesi.

Vereloome tüvirakkude mobiliseerimine perifeersesse verre tervetel doonoritel enne perifeerse vere tüvirakkude allogeenset siirdamist

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

Raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsiendid

Kaasasiindinud neutropeenia

Soovitatav algannus on 1,2 MIU (12 µg)/kg ööpäevas subkutaanselt ühe või jaotatud annustena.

Idiopaatiline või tsükliline neutropeenia

Soovitatav algannus on 0,5 MIU (5 µg)/kg ööpäevas subkutaanselt ühe või jaotatud annustena.

Annuse kohandamine

Filgrastiimi manustatakse iga päev nahaaluse süstena kuni neutrofiilide arvu suurenemiseni püsivalt üle taseme $1,5 \times 10^9/l$. Ravi jätkatakse minimaalse efektiivse annusega, mis säilitab saavutatud taset. Piisava neutrofiilide arvu säilitamiseks on vajalik pikaajaline ravimi igapäevane manustamine. Patsiendil saavutatud ravivastusest lähtuvalt võib esialgset annust pärast ühe- kuni kahe nädalast ravi kahekordistada või poole võrra vähendada. Seejärel korrigeeritakse annust individuaalselt iga 1...2 nädala järel, et säilitada keskmist neutrofiilide arvu vahemikus $1,5 \times 10^9/l...10 \times 10^9/l$. Kiiremat annuse suurendamise skeemi võib kaaluda raskekujuliste infektsioonidega patsientidel. Kliiniliste uuringute käigus saavutas 97% ravile allunud patsientidest täieliku ravivastuse annusega $\leq 2,4$ MIU (24 µg)/kg ööpäevas. Filgrastiimi pikaajalise manustamise ohutust raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsientidele annustes üle 2,4 MIU (24 µg)/kg ööpäevas ei ole kindlaks tehtud.

HIV-infektsiooniga patsiendid

Neutropeenia pöördumine

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

Väikesel arvil patsientidest ($< 10\%$) vajati neutropeenia pöördumiseks annuseid kuni 1,0 MIU (10 µg)/kg ööpäevas.

Neutrofiilide normaalse arvu säilitamine

Kui on saavutatud neutropeenia pöördumine, tuleks kindlaks teha minimaalne efektiivne annus neutrofiilide normaalse arvu säilitamiseks. Alguses soovitatakse manustada ülepäeviti 30 MIU (300 µg) nahaaluse süstena. Vajadusel võib annust edaspidi kohandada vastavalt patsiendi

neutrofiilide absoluutarvu, et neutrofiilide arv püsiks $> 2,0 \times 10^9/l$. Kliinilistes uuringutes vajati neutrofiilide absoluutarvu $> 2,0 \times 10^9/l$ säilitamiseks 30 MIU (300 µg) manustamist 1...7 päeval nädalas. Keskmiselt manustati ravimit sagedusega kolm korda nädalas. Neutrofiilide absoluutarvu säilitamiseks $> 2,0 \times 10^9/l$ võib olla vajalik pikaajaline ravi.

Patsientide erigrupid

Eakad patsiendid

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

Neeru- või maksakahjustusega patsiendid

Uuringute põhjal ei erine filgrastiimi farmakokineetiline ja farmakodünaamiline profiil raskekujulise neeru- või maksakahjustusega patsientidel tervetel indiviididel täheldatust, mistõttu ei ole antud juhtudel annuse kohandamine vajalik.

Kasutamine raskekujulise kroonilise neutropeenia ja pahaloomulise kasvajaga lastel

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

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

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

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hoiatused

Filgrastiimi ei tohi kasutada selleks, et suurendada tsütotoksilise kemoteraapia kindlaksmääratud annuseid (vt allpool).

Filgrastiimi ei tohi manustada raske kaasasündinud neutropeeniaga (Kostmanni sündroom) patsientidele, kellel esinevad tsütogeneetilised kõrvalekalded (vt allpool).

Erilised ettevaatusabinõud ägeda müeloidse leukeemiaga patsientidel

Pahaloomuliste rakkude kasv

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

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

Kuna vastavad andmed ohutuse ja efektiivsuse kohta on piiratud, tuleb sekundaarse ägeda müeloidse leukeemiaga patsientidele filgrastiimi manustada ettevaatusega.

Filgrastiimi ohutus ja efektiivsus ei ole tõestatud alla 55-aastastel *de novo* ägeda müeloidse leukeemiaga patsientidel, kellel on head tsütogeneetilised näitajad [t(8;21), t(15;17) ja inv(16)].

Muud erilised ettevaatusabinõud

Kui osteoporoosilist luuhaigust põdevatele patsientidele manustatakse filgrastiimi pidevalt kauem kui 6 kuud, tuleb jälgida luutiheduse näitajaid.

Pärast G-CSF-i manustamist on teatatud harva esinevatest pulmonaalsetest kõrvaltoimetest, eriti interstitsiaalsest pneumooniast. Patsiendid, kellel on hiljuti olnud kopsuinfiltraadid või pneumoonia, võivad olla enam ohustatud. Hingamisteede nähtude tekkimine (köha, palavik ja hingeldus) koos kaasneva röntgenleiuga kopsuinfiltreeritud näol ja kopsufunktsiooni halvenemine võivad olla täiskasvanute respiratoorse distressi sündroomi eelnähtudeks. Filgrastiimi manustamine tuleb nendel juhtudel lõpetada ja võtta kasutusele vastavad ravimeetmed.

G-CFS-i manustamise järgselt on teatatud kapillaaride lekke sündroomist, mida iseloomustab hüpotensioon, hüpoalbumineemia, ödem ja hemokontsentratsioon. Patsiente, kellel tekivad kapillaaride lekke sündroomi sümptomid, peab hoolikalt jälgima ja nad peavad saama tavapärasest sümptomaatilist ravi, mis võib hõlmata ka intensiivravi vajadust (vt lõik 4.8).

Erilised ettevaatusabinõud vähihaigete puhul

Leukotsütoos

Vähem kui 5%-l filgrastiimiga (annus üle 0,3 MIU/kg (3 µg/kg) ööpäevas) ravitud patsientidest on täheldatud valgete vereliblede arvu üle $100 \times 10^9/l$. Ei ole teatatud kõrvaltoimetest, mida võiks otseselt seostada sellise leukotsütoosi tasemega. Siiski, pidades silmas raske leukotsütoosiga seotud võimalikke riske, peab leukotsüütide taset filgrastiimravi käigus regulaarselt kontrollima. Ravi filgrastiimiga tuleb lõpetada kohe, kui leukotsüütide arv suureneb arvatava madalseisu järgselt uuesti tasemeni üle $50 \times 10^9/l$. Kui filgrastiimi manustatakse vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks perifeersesse verre, tuleks juhtudel, kui leukotsüütide arv suureneb $> 70 \times 10^9/l$, filgrastiimi manustamine lõpetada või annust vähendada.

Kemoterapia suurendatud annustega seotud ohud

Patsientide ravimisel kemoterapia suurte annustega peab olema eriti ettevaatlik, kuna kasvajakasvatuse toime paranemine sel puhul on tõestamata ning kemoterapeutikumide suurendatud annused võivad viia suurenenud toksilisuseni, sh südame, kopsude, närvisüsteemi ja naha poolt (palun vt vastavate kemoterapeutikumide ravimi omaduste kokkuvõtted).

Ravi filgrastiimiga ei välista müelosupressiivse kemoterapia mõjul tekkivat trombotsütopeeniat ja aneemiat. Trombotsütopeenia ja aneemia tekke oht võib olla suurem, kuna võimalikud määratavad kemoterapia annused on suuremad (nt määratud raviskeemi täisannused). Soovitav on regulaarselt kontrollida trombotsüütide arvu ja hematokriti väärtusi. Eriti ettevaatlik peab olema juhul, kui manustatakse eraldi või kombineeritult kemoterapeutikume, mis teadaolevalt põhjustavad raskekujulist trombotsütopeeniat.

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

Muud erilised ettevaatusabinõud

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

Teatatud on transplantaat-peremehe vastu haiguse (GvHD) juhtudest ja surmajuhtudest patsientidel, kes on saanud G-CSFi pärast allogeenset luuüdi siirdamist (vt lõik 5.1).

Luuüdi suurenenud hematopoeetilise aktiivsuse ja kasvufaktori ravil on leitud mõõduv seos postitiivsete luuskaneerimise leidudega. Seda tuleks silmas pidada luuskaneerimise tulemuste hindamisel.

Erilised ettevaatusabinõud vereloome tüvirakkude mobiliseerimisel perifeersesse verre

Mobilisatsioon

Kahte soovitatavat mobilisatsiooni meetodit (filgrastiim üksinda või kombinatsioonis müelosupressiivse kemoterapiaga) võrdlevaid randomiseeritud prospektiivseid uuringuid samas patsientide populatsioonis ei ole läbi viidud. Varieeruvuse tõttu individuaalsete patsientide hulgas ja CD34⁺ rakkude määramiseks kasutatavates laboratoorsetes analüüsides on erinevate uuringute otsene võrdlemine raske. Seetõttu on raske soovitada ka optimaalset meetodit. Mobilisatsiooni meetod tuleb valida iga individuaalse patsiendi puhul püstitatud üldistest ravieesmärkidest lähtuvalt.

Eelnev tsütotoksiliste ainete kasutamine

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

Mõned tsütotoksilised ained on tüvirakkudele eriti toksilised ja raskendavad seetõttu nende mobilisatsiooni. Näiteks selliste ainete nagu melfalaani, karmustiini (BCNU) ja karboplatiini pikemaajaline manustamine enne mobilisatsiooni võib vähendada mobiliseeritavate tüvirakkude hulka. Sellegipoolest on tõestatud, et melfalaani, karboplatiini või BCNU manustamine koos filgrastiimiga on efektiivne tüvirakkude mobilisatsiooni seisukohalt. Juhul, kui on ette näha vajadust perifeerse vere tüvirakkude siirdamise järele, on soovitatav teostada tüvirakkude mobiliseerimise protseduur varases ravistaadiumis. Enne suureannuselise kemoterapia kasutamist sellistel patsientidel on oluline hinnata mobiliseeritud tüvirakkude hulka. Kui saadud kogus on ebapiisav, hinnatuna ülaltoodud kriteeriumide järgi, tuleb kaaluda alternatiivseid ravivõimalusi, mis ei nõua tüviraku siirdamist.

Tüvirakkude hulga määramine

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

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

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

Erilised ettevaatusabinõud vereloome tüvirakkude mobiliseerimisel perifeersesse verre tervetel doonoritel

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

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

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

Filgrastiimi manustamise ja leukafereesi järgselt täheldati 35% uuritud isikutest mööduvat trombotsütopeeniat (trombotsüütide arv $< 100 \times 10^9/l$). Nende seas kahel uuritavaal vähenes trombotsüütide arv alla $50 \times 10^9/l$ ja vajalik oli leukaferees.

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

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

Filgrastiimi manustamine tuleb katkestada või selle annust vähendada, kui leukotsüütide arv tõuseb $> 70 \times 10^9/l$.

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

Tervetel doonoritel on G-CSF-i manustamise järgselt täheldatud mööduvaid tsütogeneetilisi muutusi. Nende muutuste tähtsus pahaloomulise hematoloogilise kasvaja tekke suhtes on teadmata. Käimas on doonorite pikaajalise ohutuse järeluuring. Siiski ei saa välistada pahaloomulise müeloidse kasvajaklooni tekke ohtu. Afereesi teostamise keskuses on soovitatav süstemaatiliselt registreerida ja jälgida (vähemalt 10 aasta vältel) andmeid tüviraku doonorite kohta, et oleks ülevaade pikaajalise ohutuse kohta.

Tervetel doonoritel ja patsientidel on G-CSF-i manustamise järgselt sageli teatatud enamasti asümptomaatilise splenomegalia ja väga harvadel juhtudel põrnarebendi juhtudest. Mõned põrnarebendi juhtumid on lõppenud surmaga. Seetõttu tuleb hoolikalt jälgida põrna suurust (nt arstlikul läbivaatusel, ultraheliuuringul). Põrnarebendit tuleks kahtlustada doonoritel ja/või patsientidel, kes kaebavad valu vasakul ülakõhus või õlas.

Turustamisjärgses faasis on tervetel doonoritel väga harva teatatud pulmonaalsetest kõrvaltoimetest (verikõha, kopsuhemorraagia, kopsuinfektioonid, düspnoe, hüpoksia). Kahtlustatavate või kinnitust leidnud pulmonaalsete kõrvaltoimete ilmnemisel tuleb kaaluda filgrastiimravi katkestamist ja alustada asjakohast ravi.

Erilised ettevaatusabinõud filgrastiimiga mobiliseeritud allogeensete perifeerse vere tüvirakkude retsiipientide puhul

Olemasolevate andmete põhjal võivad immunoloogilised koostoimed allogeenselt siirdatud perifeerse vere tüvirakkude ja retsiipientide vahel suurendada riski ägeda ja kroonilise GvHD tekkeks, võrreldes luuüdi siirdamisega.

Erilised ettevaatusabinõud raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsientide puhul

Vererakkude arv

Trombotsüütide hulka peab hoolikalt jälgima, eriti filgrastiimravi esimestel nädalatel. Patsientidel, kellel tekib trombotsütopeenia (s.o trombotsüütide arv on püsivalt $< 100000/mm^3$), peab kaaluma filgrastiimi manustamise ajutist katkestamist või annuse vähendamist.

Ka muud vererakkude muutused, sealhulgas aneemia ning müeloidsete eellasrakkude arvu mööduv suurenemine, nõuavad vererakkude arvu täpset jälgimist.

Transformatsioon leukeemiaks või müelodüsplastiliseks sündroomiks

Raskekujulise kroonilise neutropeenia diagnoosimisel peab olema eriti hoolikas, eristamaks seda teistest hematoloogilistest haigustest, nagu aplastiline aneemia, müelodüsplasia ja müeloidne leukeemia. Enne ravi alustamist peab tegema täieliku vereanalüüsi koos "verevalemi" ja trombotsüütide hulga kindlaksmääramisega ning hindama luuüdi morfoloogiat ja karüotüüpi.

Kliinilistes uuringutes filgrastiimiga ravitud raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsientidel esines harva (ligikaudu 3% juhtudest) müelodüsplastilisi sündroom (MDS) või leukeemiat. Seda leidu on täheldatud ainult kaasasündinud neutropeeniaga patsientidel. MDS ja leukeemiad on haiguse loomulikud komplikatsioonid ja nende seos filgrastiimiga on ebaselge. Ligikaudu 12%-l uuringu alustamisel normaalsete tsütogeneetiliste näitajatega patsientidest täheldati rutiinsel korduval jälgimisel tsütogeneetilisi muutusi (sh monosoomia 7). Kui raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsientidel tekib normist kõrvalekalduv tsütogeneetika, peab hoolikalt kaaluma filgrastiimravi jätkamisega seotud riske ja kasulikke toimeid. MDS-i või leukeemia ilmnemisel tuleb ravi filgrastiimiga katkestada. Praegu on ebaselge, kas raskekujulise kaasasündinud neutropeeniaga patsiendid, kes saavad pikaajalist ravi filgrastiimiga, on disponeeritud tsütogeneetiliste muutustele, MDS-le või leukeemilisele transformatsioonile. Soovitav on regulaarsete intervallide (ligikaudu iga 12 kuu) järel teha morfoloogiline ja tsütogeneetiline luuüdi uuring.

Muud erilised ettevaatusabinõud

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

Filgrastiimravi otsene tagajärg on põrna suurenemine. Kolmekümne ühel protsendil (31%) uuringutes osalenud patsientidest leiti palpeeritav splenomegalia. Radiograafiliselt määratud põrna mahu suurenemist täheldati kohe filgrastiimravi alustamise järgselt ja see püsis platoona. Annuse vähendamisel põrna edasine suurenemine aeglustus või peatus, 3%-l patsientidest oli vajalik splenektomia. Põrna suurust peab regulaarselt jälgima. Kõhu palpatsioon peaks olema piisav põrna mahu ebanormaalse suurenemise kindlakstegemiseks.

Väikesel arvil patsientidest tekkis hematuuria/proteinuuria. Selle leiu jälgimiseks tuleb regulaarsete ajavahemike järel teha uriinianalüüs.

Vastsündinute ja autoimmuunse neutropeeniaga patsientide ravi ohutus ja efektiivsus ei ole kindlaks tehtud.

Erilised ettevaatusabinõud HIV-infektsiooniga patsientidel

Vererakkude arv

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

Müelosupressiivsete ravimite suurendatud annustega seotud ohud

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

Müelosupressiooni põhjustavad infektsioonid ja pahaloomulised kasvaja

Neutropeeniat võivad põhjustada luuüdi infiltrerivad oportunistlikud infektsioonid (nagu *Mycobacterium aviumi* kompleks) või pahaloomulised kasvaja (nt lümfoom). Kui patsiendil esineb luuüdi infiltratsioon infektsioonide või pahaloomulise kasvaja poolt, tuleks neutropeenia ravimisel lisaks filgrastiimile rakendada põhihaiguse ravi. Filgrastiimi mõju infektsioonist või pahaloomulisest kasvajast tingitud luuüdi infiltratsiooni tagajärjel tekkinud neutropeeniale ei ole välja selgitatud.

Erilised ettevaatusabinõud sirprakulise aneemia puhul

Teatatud on mõnedel juhtudel surmaga lõppenud sirprakuliste kriiside tekkest seoses filgrastiimi kasutamise ja sirprakulise aneemiaga patsientide raviks. Filgrastiimi kasutamisel sirprakulise aneemiaga patsientide raviks peab arst olema ettevaatlik ning eelnevalt hindama raviga seotud võimalikke riske ja kasu.

Abiained

Tevagrastim sisaldab sorbitooli. Päriliku fruktoositalumatusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 g) süstli kohta, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

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

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Filgrastiimi kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Kirjanduse andmetel läbib filgrastiim rasedatel platsentaarbarjääri. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Filgrastiimi ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik.

Imetamine

Ei ole teada, kas filgrastiim eritub rinnapiima. Filgrastiimi eritumist piima ei ole loomadel uuritud. Rinnaga toitmise katkestamine/jätkamine või ravi katkestamine/jätkamine filgrastiimiga, tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja filgrastiimiravi kasu naisele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Filgrastiimil on kerge või mõõdukas toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Kui patsient tunneb ennast väsinuna, on soovitatav autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel olla ettevaatlik.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes said Tevagrastim'i 541 vähihaiget ja 188 tervet vabatahtlikku. Nendes kliinilistes uuringutes täheldatud Tevagrastim'i ohutusprofiil oli ühtiv sellega, mida kirjeldati nimetatud uuringutes kasutatud referentspreparaadi puhul.

Pärast G-CSF manustamisele järgvatl allogeensete tüvirakkude mobiliseerimistel perifeersesse verre keemiaravi saavatel kasvajaga patsientidel ja tervetel doonoritel on aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)

teatatud kapillaaride lekke sündroomist, mis võib olla eluohtlik, kui seda ei ravita õigeaegselt. Vt lõik 4.4 ja lõik 4.8 alalõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

Avaldatud andmete põhjal on filgrastiimravi puhul täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid vastava esinemissagedusega.

Kõrvaltoimete hindamine põhineb järgmistel esinemissageduse andmetel:

Väga sage:	$\geq 1/10$
Sage:	$\geq 1/100$ kuni $< 1/10$
Aeg-ajalt:	$\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$
Harv:	$\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$
Väga harv:	$< 1/10\ 000$
Teadmata:	ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Vähihaiged

Kliinilistes uuringutes olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed filgrastiimi soovitatud annuste manustamisel kerge või keskmise raskusega lihas-skeleti valu (10% patsientidest) ja tugev lihas-skeleti valu (3% patsientidest). Lihas-skeleti valu allub üldiselt tavalistele analgeetikumidele. Harvem esineb soovimatu kõrvaltoimena uroloogilisi häireid, peamiselt kerge või mõõduka düsuuria näol.

Randomiseeritud, platseebokontrollitud kliiniliste uuringute põhjal ei suurenda filgrastiim tsütotoksilise kemoterapiaga seotud kõrvaltoimete esinemissagedust. Nii filgrastiimi/kemoterapia kui platseebo/kemoterapia puhul esinesid võrdse sagedusega järgmised kõrvaltoimed: iiveldus ja oksendamine, alopeetsia, kõhulahtisus, väsimus, isutus, mukosiit, peavalu, kõha, nahalööve, valu rinnus, üldine nõrkus, kurguvalu, kõhukinnisus ja täpsustamata valu.

Filgrastiimi soovitatud annuste manustamisel on kirjeldatud pöörduvat, annusest sõltuvat ja enamasti kergelt või mõõdukat laktaatdehüdrogenaasi (LDH) aktiivsuse, alkaalse fosfataasi aktiivsuse, seerumi kusi happesisalduse ja gammaglutamüültransferaasi (GGT) aktiivsuse suurenemist. Kirjeldatud muutused tekkisid vastavalt 50%, 35%, 25% ja 10% patsientidest.

Aeg-ajalt on ilmnenud mööduv ja ravi mittevajav vererõhu langus.

Teatatud on GvHD juhtudest ja surmajuhtudest patsientidel, kes on saanud G-CSFi pärast allogeenset luuüdi siirdamist (vt lõik 5.1).

Patsientidel, kes said suurtes annustes kemoterapiat sellele järgnenud autoloogse luuüdi siirdamisega, on aeg-ajalt kirjeldatud vaskulaarseid häireid, sealhulgas oklusiivseid veenihäigusi ning vee ja elektrolüütide tasakaalu häireid. Põhjuslikku seost filgrastiimiga ei ole tuvastatud.

Filgrastiimiga ravitud patsientidel on väga harvadel juhtudel kirjeldatud naha vaskuliiti, mille tekkemehhanism ei ole teada.

Aeg-ajalt on kirjeldatud Sweet'i sündroomi (äge febriline dermatoos) teket. Ent kuna märkimisväärne osa nendest patsientidest põdes leukeemiat, mida seostatakse Sweet'i sündroomi tekkega, ei ole põhjuslikku seost filgrastiimiga tuvastatud.

Üksikjuhtudel on kirjeldatud reumatoidartriidi ägenemist.

Filgrastiimravi saavatel kasvajatega patsientidel on teatatud pseudopodagra esinemisest.

Harva on teatatud pulmonaalsete kõrvaltoimete, kaasa arvatud interstitsiaalse pneumoonia, kopsuturse ja kopsuinfiltreeritud tekkemise, mille järgselt tekkis mõnedel juhtudel hingamispuudulikkus või täiskasvanute respiratoorse distressi sündroom (ARDS), mis võib lõppeda surmaga (vt lõik 4.4).

Allergilised reaktsioonid: Teatatud on allergilist tüüpi reaktsioonide, kaasa arvatud anafülaksia, nahalööbe, urtikaaria, angioödeemi, hingelduse ja hüpotensiooni tekkest filgrastiimiga ravitud patsientidel nii ravimi esmakordsel kui korduval manustamisel. Üldiselt esines seda sagedamini ravimi intravenoosel manustamisel. Mõnedel juhtudel viis korduv manustamine sümptomite taastekkeni, viidates põhjuslikule seosele. Tõsise allergilise reaktsiooni saanud patsientidel peab ravi filgrastiimiga püsivalt lõpetama.

Sirprakulise aneemiaga patsientidel on üksikjuhtudel kirjeldatud sirprakulisi kriise (vt lõik 4.4).

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Väga sage	Alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine, LDH aktiivsuse suurenemine, kusi happesisalduse suurenemine
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Sage	Peavalu
<i>Vaskulaarsed häired</i>	Harv	Veresoonte kahjustus
	Aeg-ajalt	Kapillaaride lekke sündroom*
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Sage	Köha, kurguvalu
	Väga harv	Kopsuinfiltraadid
<i>Seedetrakti häired</i>	Väga sage	Iiveldus/oksendamine
	Sage	Kõhukinnisus, isutus, kõhulahtisus, mukosiit
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	Väga sage	GGT aktiivsuse suurenemine
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Sage	Alopeetsia, nahalööve
	Väga harv	Sweet'i sündroom, naha vaskuliit
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>	Väga sage	Valu rinnus, lihas-skeleti valu
	Väga harv	Reumatoidartriidi ägenemine
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	Väga harv	Uroloogilised häired
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Sage	Väsimus, üldine nõrkus
	Aeg-ajalt	Täpsustamata valu
	Väga harv	Allergiline reaktsioon

*Vt lõik 4.8 alalõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

Vereloome tüvirakkude mobiliseerimine perifeersesse verre tervetel doonoritel

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeks oli kerge kuni mõõdukas mööduv lihas-skeleti valu. Leukotsütoosi (leukotsüüdid $> 50 \times 10^9/l$) täheldati 41% doonoritest ning filgrastiimi ja leukaferesi järgset mööduvat trombotsütopeeniat (trombotsüüdid $< 100 \times 10^9/l$) täheldati 35% doonoritest.

Filgrastiimi saanud tervetel doonoritel on kirjeldatud mööduvat alkaalse fosfataasi, LDH, ASAT (aspartaataminotransferaasi) aktiivsuse ja seerumi kusi happesisalduse vähest suurenemist, mis ei avaldunud kliiniliselt.

Väga harva on kirjeldatud artriidinahtude ägenemist.

Väga harva on teatatud raskekujulistele allergilistele reaktsioonidele viitavatest sümptomitest.

Perifeerses verest separeeritud tüvirakkude doonoritega läbiviidud uuringutes on kirjeldatud peavalu juhtusid, mis olid tõenäoliselt seotud filgrastiimi manustamisega.

Tervetel doonoritel ja patsientidel on G-CSF-i manustamise järgselt sageli teatatud üldjuhul asümptomaatilise splenomegalia ja väga harvadel juhtudel põrnarebendi juhtudest (vt lõik 4.4).

Turustamisjärgses faasis on tervetel doonoritel väga harva teatatud pulmonaalsetest kõrvaltoimetest (verikõha, kopsuhemorraagia, kopsuinfiltraadid, düspnoe, hüpoksia) (vt lõik 4.4).

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Väga sage	Leukotsütoos, trombotsütopeenia
	Aeg-ajalt	Põrna kahjustus
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Sage	Alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine, LDH aktiivsuse suurenemine
	Aeg-ajalt	ASAT aktiivsuse suurenemine, hüperurikeemia
<i>Närvsüsteemi häired</i>	Väga sage	Peavalu
<i>Vaskulaarsed häired</i>	Aeg-ajalt	Kapillaaride lekke sündroom*
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>	Väga sage	Lihaskoe valu
	Aeg-ajalt	Reumatoidartriidi ägenemine
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Aeg-ajalt	Raskekujuline allergiline reaktsioon
*Vt lõik 4.8 alalõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.		

Raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsiendid

Seoses filgrastiimi manustamisega raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsientidele on kirjeldatud kõrvaltoimeid ning mõnel juhul on nende esinemissagedus aja jooksul vähenenud.

Kõige sagedasemad filgrastiimiga seotud kõrvaltoimed olid luuvalu ning üldine lihas-skeleti valu.

Kirjeldatud on ka põrna suurenemist, mis vähestel juhtudel võib olla progresseeruva iseloomuga, ning trombotsütopeeniat. Vahetult pärast ravi alustamist filgrastiimiga on kirjeldatud peavalu ja kõhulahtisust, tavaliselt alla 10% patsientidest. Kirjeldatud on ka aneemia ja ninaverejooksu juhtumeid.

Täheldatud on asümptomaatilist mööduvat seerumi kusi happesalduse, laktaatdehüdrogenaasi ja alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemist. Samuti on kirjeldatud mööduvat mõõdukat mittetühja kõhuga mõõdetud veresuhkru taseme langust.

Kõrvaltoimed, mis võivad olla seotud filgrastiimraviga ja esinesid tüüpiliselt alla 2% raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsientidest, olid süstekoha reaktsioon, peavalu, hepatomegalia, liigesevalu, alopeetsia, osteoporoos ja lööve.

Pikaajalisel kasutamisel on 2% raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsientidest kirjeldatud naha vaskuliidi esinemist. Väga vähestel juhtudel on esinenud proteinuuriat/hematuuriat.

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Väga sage	Aneemia, splenomegalia
	Sage	Trombotsütopeenia
	Aeg-ajalt	Põrna kahjustus
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Väga sage	Veresuhkru taseme langus, alkaalse fosfataasi ja LDH aktiivsuse suurenemine, hüperurikeemia
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Sage	Peavalu
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Väga sage	Ninaverejooks
<i>Seedetrakti häired</i>	Sage	Kõhulahtisus
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	Sage	Hepatomegalia
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Sage	Alopeetsia, naha vaskuliit, süstekoha valu, lööve
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>	Väga sage	Lihaskoe valu
	Sage	Osteoporoos
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	Aeg-ajalt	Hematuuria, proteiinuuria

HIV-ga patsiendid

Kliinilistes uuringutes olid ainsateks filgrastiimi manustamisega järjekindlalt seotud kõrvaltoimeteks lihas-skeleti valu, eelkõige kerge kuni mõõdukas luuvalu ja lihasvalu. Nende kõrvaltoimete esinemissagedus oli sarnane vähihaigetel kirjeldatuga.

Põrna suurenemist seostati filgrastiimraviga < 3% patsientidest. Kõigil juhtudel oli põrna suurenemine arstliku läbivaatuse põhjal kerge kuni keskmise raskusega, kliiniliselt healoomulise kuluga ja ühelgi juhul ei diagnoositud hüpersplenismi ning ei olnud vajalik põrna eemaldamine. Põrna suurenemine on HIV-infektsiooniga patsientide puhul tavaliseks leiuks, mida esineb erinevas raskusastmes enamikel AIDSihaigetel. Seos filgrastiimraviga on ebaselge.

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Sage	Põrna kahjustus
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>	Väga sage	Lihaskoe valu

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

G-CSF-i kasutamisel on turustusjärgselt teatatud kapillaaride lekke sündroomi juhtudest. Need on üldiselt tekkinud kauglearenenud pahaloormulise haigusega, sepsisega, mitme tsütotoksilise keemiaravimiga ravitaval või afereesi saavatel patsientidel (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisest ei ole teatatud.

Tavaliselt langeb filgrastiimravi lõpetamisel 1...2 päeva jooksul tsirkuleerivate neutrofiilide hulk 50%, saavutades normaalse taseme 1...7 päevaga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunostimulaatorid, kolooniast stimuleerivad faktorid, ATC-kood: L03AA02

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

Inimese G-CSF on glükoproteiin, mis reguleerib küpsete neutrofiilide produktsiooni ja vabanemist luuüdist. Tevagrastim'is sisalduv r-metHuG-CSF (filgrastiim) põhjustab 24 tunni jooksul märkimisväärse neutrofiilide ja vähemal määral monotsüütide arvu suurenemise perifeerses veres. Mõnedel raskekujulise kroonilise neutropeeniaga patsientidel võib filgrastiim esile kutsuda ka tsirkuleerivate eosinofiilide ja basofiilide arvu vähesel suurenemise võrreldes algväärtusega; mõnedel neist patsientidest võib eosinofiilia või basofiilia esineda juba enne ravi. Soovitatud annuste kasutamisel on neutrofiilide arvu suurenemine annusest sõltuv. Kemotaktilise ja fagotsütoosifunktsiooni uuringud on näidanud, et filgrastiimi toimet produtseeritud neutrofiilid on normaalsete või võimendatud omadustega. Filgrastiimravi lõpetamise järgselt väheneb tsirkuleerivate neutrofiilide hulk 50% võrra 1...2 päeva jooksul, normaalne tase saabub 1...7 päeva jooksul.

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

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

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

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

GvHD ja raviga seotud suremuse suhteline risk (95% CI) G-CSF-ravi korral luuüdi transplantatsiooni järgselt					
<i>Publikatsioon</i>	<i>Uuringu aeg</i>	<i>N</i>	<i>Äge II-IV GvHD</i>	<i>Krooniline GvHD</i>	<i>TRM</i>
Metaanalüüs (2003)	1986-2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Euroopa retrospektiivne uuring (2004)	1992-2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Rahvusvaheline retrospektiivne uuring (2006)	1995-2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)
^a Analüüs hõlmab luuüdi transplantaadi uuringuid sel perioodil; mõnedes uuringutes kasutati GM-CSFi (granulotsüütide ja makrofaagide kolooniaid stimuleeriv tegur)					
^b Analüüs hõlmab luuüdi transplantaadiga patsiente sel perioodil					

Enne allogeenset perifeerse vere tüvirakkude siirdamist võimaldab filgrastiimi kasutamine tervetel doonoritel tüvirakkude mobiliseerimiseks koguda 4×10^6 CD34⁺ rakku kg retsiipiendi kehakaalu kohta enamikelt doonoritelt pärast kahte leukaferesi. Tervetele doonoritele manustatakse subkutaanne annus 10 µg/kg ööpäevas 4...5 järjestikusel päeval.

Raskekujulise kroonilise neutropeeniaga (raskekujuline kaasasündinud, tsükliline ja idiopaatiline neutropeenia) laste ja täiskasvanud patsientide ravimisel filgrastiimiga suureneb püsivalt neutrofiilide absoluutarv perifeerses veres ning väheneb infektsioonide ja nendega seotud tüsistuste oht.

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

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

Tevagrastim'i efektiivsust ja ohutust on hinnatud randomiseeritud, kontrollitud III faasi uuringutes rinnanäärmevähi, kopsuvähi ja mitte-Hodgkini lümfoomiga patsientidel. Raskekujulise neutropeenia kestuse ja febrilise neutropeenia esinemissageduse osas ei esinenud olulisi erinevusi Tevagrastim'i ja referentspreparaadi vahel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

196 terve vabatahtliku osalusega randomiseeritud, ühekordse annuse ühepoolselt pimedates, ristuva ülesehitusega uuringutes oli Tevagrastim'i farmakokineetiline profiil nii subkutaanse kui intravenoosse manustamise järgselt võrreldav referentspreparaadi omaga.

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

Vähihaigetel oli Tevagrastim'i ja referentspreparaadi farmakokineetiline profiil võrreldav nii ühekordse kui korduva subkutaanse manustamise puhul.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse ja lokaalse taluvuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Kroonilise toksilisuse prekliinilised uuringud on näidanud oodatud farmakoloogilisi toimeid, sealhulgas leukotsüütide arvu suurenemist, müeloidset hüperplaasiat luuüdis, ekstramedullaarset hemopoeesi ja põrna suurenemist.

Rottidel ei täheldatud toimet isaste ja emaste loomade viljakusele või gestatsioonile. Rottide ja küülikutega läbi viidud uuringutest ei ole saadud tõendeid filgrastiimi teratogeensuse kohta. Küülikutel on täheldatud embrüo kaotuse esinemissageduse suurenemist, kuid väärenguid ei ole leitud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Jää-äädikhape
Naatriumhüdroksiid
Sorbitool (E420)
Polüsorbaat 80
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Tevagrastim'i ei tohi lahjendada naatriumkloriidilahusega.

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

Lahjendatud filgrastiim võib adsorbeeruda klaasile ja plastikmaterjalidele, kui seda ei ole lahjendatud lõigus 6.6 kirjeldatud viisil.

6.3 Kõlblikusaeg

30 kuud.

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

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

(I tüüpi klaasist) süstel (roostevabast terasest) süstenõelaga, nõelakaitsega või ilma.

Pakendis 1, 5 või 10 süstlit 0,8 ml lahusega või multipakendis 10 (2 x 5) süstlit 0,5 ml lahusega.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Vajadusel võib Tevagrastim´i lahjendada glükoosi 50 mg/ml (5%) infusioonilahuses.

Lahjenduse lõplik kontsentratsioon ei tohiks kunagi olla väiksem kui 0,2 MIU (2 µg)/ml.

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

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

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

Glükoosi 50 mg/ml (5%) infusioonilahuses lahjendatud Tevagrastim sobib kokku klaasi ning mitmesuguste plastimaterjalidega, sealhulgas PVC, polüolefiini (polüpropüleen ja polüetüleen kopolümeer) ja polüpropüleeniga.

Tevagrastim ei sisalda säilitusaineid. Bakteriaalse kontaminatsiooni riski tõttu on Tevagrastim´i süstlad mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Juhuslik kokkupuude külmumistemperatuuriga ei mõjuta ebasoodsalt Tevagrastim´i stabiilsust.

Nõelakaitsega süstli kasutamine

Nõelakaitse katab nõela pärast süstimist nõelatorkega vigastuste tekitamise vältimiseks. See ei mõjuta süstli tavapärasest kasutamist. Vajutage kolb aeglaselt ja sujuvalt alla, kuni kogu annus on manustatud ja kolb on lõpuni jõudnud. Kolbi all hoides tõmmake süstel patsiendi nahast välja. Kolvi vabastamisel katab nõelakaitse nõela.

Nõelakaitseta süstli kasutamine

Manustage annus vastavalt tavapärastele ravijuhistele.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/445/005
EU/1/08/445/006
EU/1/08/445/007

EU/1/08/445/008
EU/1/08/445/012
EU/1/08/445/013
EU/1/08/445/014

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15. september 2008.
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 19. juuli 2013.

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

SICOR Biotech UAB
Molėtų pl. 5
08409 Vilnius
Leedu

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Välispakend – süstel

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tevagrastim 30 MIU/0,5 ml süste- või infusioonilahus

Filgrastiim

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga süstel sisaldab 30 miljonit rahvusvahelist ühikut [MIU] (300 mikrogrammi) filgrastiimi 0,5 ml-s (60 MIU/ml, 600 mikrogrammi/ml).

3. ABIAINED

Abiained: naatriumhüdroksiid, jää-äädikhape, sorbitool, polüsorbaat 80, süstevesi. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süste- või infusioonilahus

1 süstel, 0,5 ml
5 süstlit, 0,5 ml
10 süstlit, 0,5 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

subkutaanne ja intravenoosne.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Kõlblikkusaeg pärast lahendamist 24 tundi.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/445/001 1 süstel
EU/1/08/445/002 5 süstelit
EU/1/08/445/004 10 süstelit

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Tevagrastim 30 MIU/0,5 ml

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Välispakend - süstel

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tevagrastim 48 MIU/0,8 ml süste- või infusioonilahus

Filgrastiim

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga süstel sisaldab 48 miljonit rahvusvahelist ühikut [MIU] (480 mikrogrammi) filgrastiimi 0,8 ml-s (60 MIU/ml, 600 mikrogrammi/ml).

3. ABIAINED

Abiained: naatriumhüdroksiid, jää-äädikhape, sorbitool, polüsorbaat 80, süstevesi. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süste- või infusioonilahus

1 süstel, 0,8 ml
5 süstlit, 0,8 ml
10 süstlit, 0,8 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Subkutaanne ja intravenoosne.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

Kõlblikkusaeg pärast lahendamist 24 tundi.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/445/005 1 süstel
EU/1/08/445/006 5 süstelit
EU/1/08/445/008 10 süstelit

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Tevagrastim 48 MIU/0,8 ml

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Välispakend - Nõelakaitsega süstel

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tevagrastim 30 MIU/0,5 ml süste- või infusioonilahus

Filgrastiim

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga süstel sisaldab 30 miljonit rahvusvahelist ühikut [MIU] (300 mikrogrammi) filgrastiimi 0,5 ml-s (60 MIU/ml, 600 mikrogrammi/ml).

3. ABIAINED

Abiained: naatriumhüdroksiid, jää-äädikhape, sorbitool, polüsorbaat 80, süstevesi. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süste- või infusioonilahus

1 nõelakaitsega süstel, 0,5 ml
5 nõelakaitsega süstlit, 0,5 ml
10 nõelakaitsega süstlit, 0,5 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Subkutaanne ja intravenoosne.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Kõlblikkusaeg pärast lahendamist 24 tundi.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/445/009 1 nõelakaitsega süstel
EU/1/08/445/010 5 nõelakaitsega süstlit
EU/1/08/445/011 10 nõelakaitsega süstlit

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Tevagrastim 30 MIU/0,5 ml

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Välispakend - Nõelakaitsega süstel

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tevagrastim 48 MIU/0,8 ml süste- või infusioonilahus

Filgrastiim

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga süstel sisaldab 48 miljonit rahvusvahelist ühikut [MIU] (480 mikrogrammi) filgrastiimi 0,8 ml-s (60 MIU/ml, 600 mikrogrammi/ml).

3. ABIAINED

Abiained: naatriumhüdroksiid, jää-äädikhape, sorbitool, polüsorbaat 80, süstevesi. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süste- või infusioonilahus

1 nõelakaitsega süstel, 0,8 ml
5 nõelakaitsega süstlit, 0,8 ml
10 nõelakaitsega süstlit, 0,8 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Subkutaanne ja intravenoosne.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Kõlblikkusaeg pärast lahendamist 24 tundi.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/445/012 1 nõelakaitsega süstel
EU/1/08/445/013 5 nõelakaitsega süstlit
EU/1/08/445/014 10 nõelakaitsega süstlit

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Tevagrastim 48 MIU/0,8 ml

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Väliline pakend riigispetsiifilise teabega multipakenditel

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tevagrastim 30 MIU/0,5 ml süste- või infusioonilahus

Filgrastiim

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga süstel sisaldab 30 miljonit rahvusvahelist ühikut [MIU] (300 mikrogrammi) filgrastiimi 0,5 ml-s (60 MIU/ml, 600 mikrogrammi/ml).

3. ABIAINED

Abiained: naatriumhüdroksiid, jää-äädikhape, sorbitool, polüsorbaat 80, süstevesi. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süste- või infusioonilahus

Multipakend: 10 (kaks pakendit, kummaski viis) süstelit 0,5 ml.

5. MANUSTAMISVIIS- JA TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Subkutaanne ja intravenoosne.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Kõlblikkusaeg pärast lahjendamist 24 tundi.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEKATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/445/003 2 x 5 süstelit

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Väliline pakend riigispetsiifilise teabega multipakenditel

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tevagrastim 48 MIU/0,8 ml süste- või infusioonilahus

Filgrastiim

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga süstel sisaldab 48 miljonit rahvusvahelist ühikut [MIU] (480 mikrogrammi) filgrastiimi 0,8 ml-s (60 MIU/ml, 600 mikrogrammi/ml).

3. ABIAINED

Abiained: naatriumhüdroksiid, jää-äädikhape, sorbitool, polüsorbaat 80, süstevesi. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süste- või infusioonilahus

Multipakend: 10 (kaks pakendit, kummaski viis) süstelit 0,8 ml.

5. MANUSTAMISVIIS- JA TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Subkutaanne ja intravenoosne.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Kõlblikkusaeg pärast lahjendamist 24 tundi.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/445/007 2 x 5 süstelit

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

KESKMISEL (VAHEPEALSEL) PAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Multikartongpakend (ilma riigispetsiifilise teabeta)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tevagrastim 30 MIU/0,5 ml süste- või infusioonilahus

Filgrastiim

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga süstel sisaldab 30 miljonit rahvusvahelist ühikut [MIU] (300 mikrogrammi) filgrastiimi 0,5 ml-s (60 MIU/ml, 600 mikrogrammi/ml).

3. ABIAINED

Abiained: naatriumhüdroksiid, jää-äädikhape, sorbitool, polüsorbaat 80, süstevesi. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süste- või infusioonilahus

5 süstlit, 0,5 ml. Multipakendi osa, mida ei saa müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS- JA TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Subkutaanne ja intravenoosne.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Kõlblikkusaeg pärast lahjendamist 24 tundi.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/445/003 2 x 5 süstelit

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Tevagrastim 30 MIU/0,5 ml

KESKMISEL (VAHEPEALSEL) PAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Multikartongpakend (ilma riigispetsiifilise teabeta)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tevagrastim 48 MIU/0,8 ml süste- või infusioonilahus

Filgrastiim

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga süstel sisaldab 48 miljonit rahvusvahelist ühikut [MIU] (480 mikrogrammi) filgrastiimi 0,8 ml-s (60 MIU/ml, 600 mikrogrammi/ml).

3. ABIAINED

Abiained: naatriumhüdroksiid, jää-äädikhape, sorbitool, polüsorbaat 80, süstevesi. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süste- või infusioonilahus

5 süstlit, 0,8 ml. Multipakendi osa, mida ei saa müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS- JA TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Subkutaanne ja intravenoosne.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

Kõlblikusaeg pärast lahjendamist 24 tundi.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/445/007 2 x 5 süstelit

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Tevagrastim 48 MIU/0,8 ml

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

Süstel

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Tevagrastim 30 MIU/0,5 ml süste- või infusioonilahus

Filgrastiim

s.c.

i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,5 ml

6. MUU

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

Süstel

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Tevagrastim 48 MIU/0,8 ml süste- või infusioonilahus

Filgrastiim

s.c.

i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,8 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Tevagrastim 30 MIU/0,5 ml süste- või infusioonilahus Tevagrastim 48 MIU/0,8 ml süste- või infusioonilahus

Filgrastiim

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

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

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Tevagrastim ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Tevagrastim'i kasutamist
3. Kuidas Tevagrastim'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Tevagrastim'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Teave ravimi ise süstimise kohta
8. Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele

1. Mis ravim on Tevagrastim ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Tevagrastim

Tevagrastim sisaldab toimeainena filgrastiimi. Filgrastiim on biotehnoloogia abil *Escherichia coli*'ks nimetatud bakteris toodetud valk. See kuulub valkude rühma, mida nimetatakse tsütokiinideks ning see on väga sarnane kehaomasele valgule (granulotsüütide kolooniat stimuleeriv faktor [G-CSF]). Filgrastiim stimuleerib luuüdi (kude, kus toodetakse uusi vererakke) tootma rohkem vererakke, eriti teatud tüüpi valgevereliblesid. Valgeverelibleid on tähtsad, kuna aitavad organismil nakkuste vastu võidelda.

Milleks Tevagrastim'i kasutatakse

Tevagrastim on kirjutatud teile arsti poolt selleks, et teie keha toodaks rohkem valgeid vereliblesid. Arst ütleb teile, miks teid Tevagrastim'iga ravitakse. Tevagrastim'i kasutatakse järgmiste haiguste puhul:

- keemiaravi,
- luuüdi siirdamine,
- raske krooniline neutropeenia (vere valgeliblede väike arv),
- neutropeenia HIV-nakkusega patsientidel,
- tüvirakkude mobiliseerumine perifeersesse verre (vereloome tüvirakkude doonorluseks).

2. Mida on vaja teada enne Tevagrastim'i kasutamist

Ärge kasutage Tevagrastim'i:

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

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

- kui teil tekib kõha, palavik ja hingamisraskus. See võib olla kopsuhaiguse tagajärg (vt lõik „4 Võimalikud kõrvaltoimed”);
- kui teil on sirprakuline aneemia (päritud haigus, mida iseloomustavad sirbikujuulised vere punalibled);
- kui teil tekib valu vasakul ülakõhus või õlas. See võib olla põrnahaiguse tagajärg (vt lõik „4 Võimalikud kõrvaltoimed”);
- kui teil on teatud verehaigused (nt Kostmani sündroom, müelodüsplastiline sündroom, erinevad leukeemia tüübid);
- kui teil on osteoporoos. Arst võib korrapäraselt kontrollida teie luutihedust;
- kui te põete mis tahes muud haigust, eriti juhul, kui arvate end põdevat nakkushaigust.

Kui te lähete tegema luuülesvõtet, öelge oma arstile või meditsiiniõele, et saate Tevagrastim-ravi.

Kui teid ravitakse Tevagrastim´iga, tehakse teile regulaarselt vereanalüüsid, et kontrollida neutrofiilide ja teiste valgevereliblede arvu veres. See annab arstile teavet, kui hästi ravi toimib ning näitab ka seda, kas ravi on vaja jätkata.

Muud ravimid ja Tevagrastim

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

Ärge kasutage Tevagrastim´i 24 tundi enne või 24 tundi pärast kemoteraapiat.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Tevagrastim´i ei ole rasedatel uuritud. Seetõttu võib arst otsustada, et te ei tohi seda ravimit kasutada.

Ei ole teada, kas filgrastiim eritub rinnapiima. Seetõttu võib arst otsustada, et te ei tohi seda ravimit kasutada rinnaga toitmise ajal.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kui te tunnete end väsinuna, ärge juhtige autot ega käsitsege tööriistu või masinaid.

Tevagrastim sisaldab sorbitooli ja naatriumi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 g) süstli kohta, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

3. Kuidas Tevagrastim´i kasutada

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

Soovitatav annus on...

Tevagrastim´i kogus, mida te vajate sõltub haigusest, mille raviks te Tevagrastim´i saate, ning teie kehakaalust. Arst ütleb teile, millal tuleb Tevagrastim´i kasutamine lõpetada. Tavaline on Tevagrastim-ravi korduv saamine.

Tevagrastim ja keemiaravi

Tavaline annus on 0,5 miljonit rahvusvahelist ühikut (MIU) kilogrammi kehakaalu kohta ööpäevas. Näiteks kui te kaalute 60 kg, on teie ööpäevane annus 30 miljonit rahvusvahelist ühikut (MIU). Tavaliselt saate te oma esimese Tevagrastim'i annuse vähemalt 24 tundi pärast keemiaravi. Ravi kestab tavaliselt umbes 14 päeva. Teatud haiguste ravi võib siiski kesta kauem, kuni umbes kuu.

Tevagrastim ja luuüdi siirdamine

Tavaline algannus on 1 miljonit rahvusvahelist ühikut (MIU) kilogrammi kehakaalu kohta ööpäevas. Näiteks kui te kaalute 60 kg, on teie ööpäevane annus 60 miljonit rahvusvahelist ühikut (MIU). Esimene annus manustatakse tavaliselt vähemalt 24 tundi pärast keemiaravi, kuid 24 tunni jooksul pärast luuüdi siirdamist. Arst kontrollib seejärel iga päev teie verd, et teada saada, kui hästi ravi mõjub ja et leida teile parim annus. Ravi lõpetatakse siis, kui teie vere valgeliblede hulk jõuab teatud numbrini.

Tevagrastim ja raske krooniline neutropeenia

Tavaline algannus on 0,5...1,2 miljonit rahvusvahelist ühikut (MIU) kilogrammi kehakaalu kohta ööpäevas ühekordse või jaotatud annusena. Arst kontrollib seejärel teie verd, et teada saada, kui hästi ravi mõjub ja et leida teile parim annus. Neutropeenia korral on vajalik pikaajaline ravi Tevagrastim'iga.

Tevagrastim ja neutropeenia HIV-nakkusega patsientidel

Tavaline algannus on 0,1...0,4 miljonit rahvusvahelist ühikut (MIU) kilogrammi kehakaalu kohta ööpäevas. Arst kontrollib regulaarselt teie verd, et teada saada, kui hästi ravi mõjub. Kui valgevereliblede arv on normaliseerunud, võib olla võimalik manustada ravimit harvem kui üks kord ööpäevas. Arst jätkab regulaarselt vereanalüüside tegemist ning soovib teile parima annuse. Vajalikuks võib osutada pikaajaline ravi Tevagrastim'iga, et säilitada valgevereliblede normaalset hulka.

Tevagrastim ja perifeerse vere tüvirakkude mobiliseerimine

Kui te annate tüvirakke iseenda jaoks, on tavaline annus 0,5...1 miljonit rahvusvahelist ühikut (MIU) kilogrammi kehakaalu kohta ööpäevas. Ravi Tevagrastim'iga kestab kuni 2 nädalat ning erandjuhtudel kauem. Arst teeb teile vereanalüüsi, et kindlaks määrata, millal on sobivaim aeg tüvirakkude kogumiseks.

Kui te olete tüviraku doonor kellelegi teisele, on tavaline annus on 1 miljonit rahvusvahelist ühikut (MIU) kilogrammi kehakaalu kohta ööpäevas. Ravi Tevagrastim'iga kestab 4...5 päeva.

Manustamisviis

Seda ravimit manustatakse süstetena kas intravenoosse infusioonina (i.v.) (tilgutiga) või subkutaanse (s.c.) süstena (nahaalusesse koesse). Kui te saate seda ravimit nahaaluste süstetena, võib teie arst soovitada, et te õpiksite ära ise süstimise tehnika. Arst või meditsiiniõde õpetavad teid, kuidas seda teha. Ärge püüdke ravimit ilma vastava ettevalmistuseta endale ise süstida. Osa vajaminevast teabest leiate selle infolehe lõpust, kuid iga haiguse täpne ravi vajab tihedat koostööd oma arstiga.

Kui te kasutate Tevagrastim'i rohkem kui ette nähtud

Kui te kasutate Tevagrastim'i rohkem kui ette nähtud, võtke niipea kui võimalik ühendust oma arsti või apteekriga.

Kui te unustate Tevagrastim'i kasutada

Ärge manustage kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral manustamata.

Kui te lõpetate Tevagrastim'i kasutamise

Rääkige oma arstiga enne Tevagrastim'i kasutamise lõpetamist.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Olulised kõrvaltoimed

- Teatatud on allergilistest reaktsioonidest, nt nahalööve, kõrgenenud sügelevad alad nahal ja rasked allergilised reaktsioonid koos nõrkuse, vererõhu languse, hingamisraskuse ja näotursega. Kui te arvate, et teil esineb sellist tüüpi reaktsioon, lõpetage Tevagrastim´i süstimine ja pöörduge abi saamiseks otsekohe arsti poole.
- Teatatud on põrna suurenemisest ja põrnarebendi tekkejuhtudest. Mõned põrnarebendi juhud on lõppenud surmaga. Võtke otsekohe ühendust arstiga, kui teil tekib **valu vasakul ülakõhus või vasakus õlas**, kuna sellel võib olla seos põrnahaigusega.
- Köha, palavik ja raskendatud või valulik hingamine võivad olla kopsudega seotud raskete kõrvaltoimete, nt kopsupõletik ja äge respiratoorse distressi sündroom, nähud, mis võivad lõppeda surmaga. Kui teil on palavik või mõni nimetatud sümptomitest, on oluline kohe arsti poole pöörduda.
- Teavitage kohe oma arsti, kui teil on mistahes järgnev kõrvaltoime või nende kombinatsioon: paistetus või tursed, millega seoses võib kaasneda harvem urineerimine, hingamisraskus, kõhu paistetus ja täitumistunne ning üldine väsimustunne; need sümptomid tekivad tavaliselt kiiresti. Need võivad olla sümptomid aeg-ajalt (kuni 1 inimesel 100-st) tekkivale seisundile, mida nimetatakse kapillaaride lekke sündroomiks; see põhjustab vere lekkimist väikestest veresoontest teie kehasse ja vajab kiiresti arstiabi.
- Kui teil on sirprakuline aneemia, rääkige sellest kindlasti arstile enne Tevagrastim´i kasutamist. Mõnedel sirprakulise aneemiaga patsientidel on filgrastiimi manustamise tagajärjel tekkinud sirprakuline kriis.
- Filgrastiimi väga sage (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10st) kõrvaltoime on luu- ja lihasvalu. Küsige oma arstilt, millist ravimit te võite võtta, et selle vastu abi saada.

Lisaks võivad teil esineda järgmised kõrvaltoimed:

Kasvajaga patsientidel

Väga sage (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10st):

- mõningate maksa- ja vereensüümide sisalduse suurenemine, kusihappe suurenenud sisaldus veres;
- iiveldus, oksendamine;
- valu rinnus;

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10st):

- peavalu;
- köha, valulik kurk;
- kõhukinnisus, söögiisu kaotus, kõhulahtisus, mukosiit (seedetrakti limaskestade valulik põletik ja haavandumine);
- juuste väljalangemine, lööve;
- väsimus, üldine nõrkus.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni ühel inimesel 100st):

- täpsustamata valu.

Harv (võib esineda kuni ühel inimesel 1000st):

- veresoonte häired (mis võivad põhjustada valu, punetust ning jäsemete paistetust).

Väga harv (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000st):

- veresoonte põletik, tihti koos lööbega nahal: ploomikarva kõrgeenenud ja valulikum haiguskolled jäsemetel (mõnikord näol ja kaelal) koos palavikuga (Sweet'i sündroom);
- reumaatiliste haiguste süvenemine;
- valu või raskused urineerimisel.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- siirdatud luuüdi äratõukereaktsioon;
- mööduv madal vererõhk;
- liigeste valu ja paistetused sarnaselt podagrale.

Tervetel tüvirakkude doonoritel

Väga sage (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10st):

- valgeliblede arvu tõus; vereliistakute arvu vähenemine veres, mis suurendab veritsuse või sinikate tekke riski;
- peavalu.

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10st):

- mõnede vereensüümide sisalduse suurenemine.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni ühel inimesel 100st):

- mõningate maksaensüümide sisalduse suurenemine, kusihappe suurenenud sisaldus veres;
- reumaatiliste haiguste süvenemine.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- kõha, palavik, hingamisraskused või vere kõhimine.

Raske kroonilise neuropaatiaga patsientidel

Väga sage (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10st):

- punaliblede arvu vähenemine, mis võib muuta naha kahvatuks ning põhjustada väsimust või õhupuudust;
- vere glükoositaseme langus; mõnede vereensüümide sisalduse suurenemine; kusihappe suurenenud sisaldus veres;
- ninaverejooks.

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10st):

- vereliistakute arvu vähenemine veres, mis suurendab veritsuse või sinikate tekke riski;
- peavalu;
- kõhulahtisus;
- suurenenud maks;
- juuste väljalangemine; veresoonte põletik, tihti koos lööbega nahal; valu süstimiskohal; lööve;
- luude kaltsiumisisalduse vähenemine, liigeste valu.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni ühel inimesel 100st):

- veri uriinis, valk uriinis

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise

teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Tevagrastim'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud välispakendil ja süstlil pärast lühendit EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate hägusust või osakesi selles.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Tevagrastim sisaldab

- Toimeaine on filgrastiim. Iga ml süste- või infusioonilahust sisaldab 60 miljonit rahvusvahelist ühikut [MIU] (600 mikrogrammi) filgrastiimi.
Tevagrastim 30 MIU/0,5 ml: Iga süstel sisaldab 30 miljonit rahvusvahelist ühikut [MIU] (300 mikrogrammi) filgrastiimi 0,5 ml-s lahuses.
Tevagrastim 48 MIU/0,8 ml: Iga süstel sisaldab 48 miljonit rahvusvahelist ühikut [MIU] (480 mikrogrammi) filgrastiimi 0,8 ml-s lahuses.
- Muud koostisosad on naatriumhüdroksiid, jää-äädikhape, sorbitool, polüsorbaat 80, süstevesi.

Kuidas Tevagrastim välja näeb ja pakendi sisu

Tevagrastim on süste- või infusioonilahus süstlis. Tevagrastim on selge ja värvitu lahus. Iga süstel sisaldab kas 0,5 ml või 0,8 ml süstelahust.

Tevagrastim on saadaval pakendites, milles on 1, 5 või 10 süstlit või multipakendites, milles on 10 (2 x 5) süstlit koos süstenõelaga ja nõelakaitsega või ilma. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Saksamaa

Tootja

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 0203

България

Luxembourg/Luxemburg

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 02 89 17 98 1

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε., Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā
Tel: +371 673 23 666

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG,
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 1 288 64 00

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97 007

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 57 26 79 11

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

Infoleht on viimati uuendatud

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

7. Teave ravimi ise süstimise kohta

See lõik sisaldab teavet selle kohta, kuidas endale Tevagrastim´i ise süstida. Tähtis on mitte püüda ravimit ise süstida enne, kui te olete saanud arstilt või meditsiiniõelt vastava ettevalmistuse. Samuti on tähtis, et te viskaksite süstla selleks ettenähtud torkekindlasse konteinerisse. Kui te ei ole ise süstimise suhtes kindel või teil on küsimusi, palun pöörduge abi saamiseks arsti või õe poole.

On oluline, et te viskate kasutatud süstelid torkekindlasse konteinerisse.

Kuidas Tevagrastim´i endale ise süstida?

Te peate ravimit süstima nahaalusesse koesse. Seda nimetatakse nahaaluseks ehk subkutaanseks süsteks. Süstima peab iga päev umbes samal kellaajal.

Vajalikud vahendid

Endale nahaaluse süste tegemiseks vajate te:

- Tevagrastim´i süstel,
- alkoholitampoonid või muud taolised,
- torkekindel konteiner selleks, et saaksite kasutatud süstlad ohutult ära visata (plastikkonteiner, mille saab haiglast või apteegist).

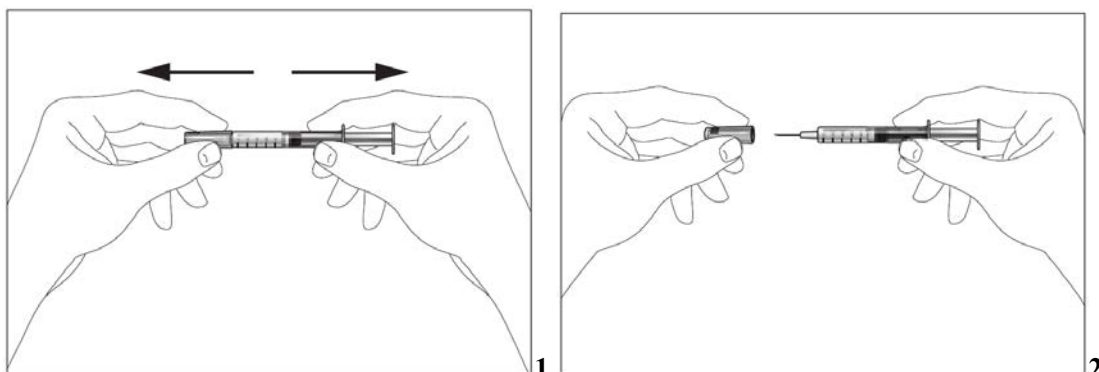
Mida tuleb teha enne Tevagrastim´i nahaalust süstimist?

1. Püüdke endale ravimit süstida iga päev ligikaudu samal kellaajal.
2. Võtke Tevagrastim´i süstel külmpapist välja.
3. Kontrollige kõlblikkusaega süstli sildil (EXP). Ärge kasutage ravimit, kui sildile märgitud kuu viimane päev on möödas.
4. Kontrollige Tevagrastim´i väljanägemist. See peab olema selge ja värvitu vedelik. Kui selles on osakesi, ei tohi te seda kasutada.
5. Et süstimine oleks mugavam, laske süstlil 30 minutit seista, et see saavutaks toatemperatuuri, või hoidke seda mõned minutid ettevaatlikult käes. **Ärge** soojendage Tevagrastim´i muul viisil (näiteks ärge pange seda mikrolaineahju või kuuma vette).
6. **Ärge** eemaldage süstlalt katet enne, kui olete valmis süstima.
7. **Peske korralikult käed.**
8. Leidke mugav, hästi valgustatud koht ja pange kõik vajalik käeulatusse valmis (Tevagrastim´i süstel, alkoholitampoonid ja torkekindel konteiner).

Kuidas Tevagrastim´i süstimine ette valmistada?

Enne Tevagrastim´i süstimist peate tegema järgmist:

1. Hoidke kinni süstla silindrist ja eemaldage ilma keeramata ettevaatlikult nõela kate. Tõmmake otse, nagu on näidatud piltidel 1 ja 2. Ärge puutuge nõela ega suruge kolbi.

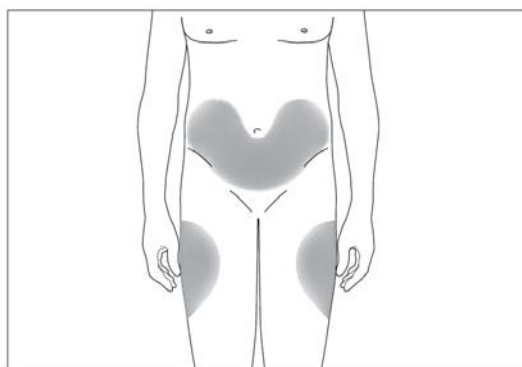


- Te võite märgata süstlis väikest õhumulli. Õhumullide olemasolu korral koputage sõrmedega tasakesi vastu süstalt, kuni õhumullid tõusevad süstla ülaossa. Hoidke süstalt suunaga ülespoole ja eemaldage kolbi surudes kogu õhk süstlast.
- Süstla silindril on skaala. Suruge kolb kuni numbrini (ml) süstlal, mis vastab arsti poolt määratud Tevagrastim'i annusele.
- Kontrollige uuesti, kas süstlas on õige Tevagrastim'i annus.
- Nüüd võite te süstlit kasutada.

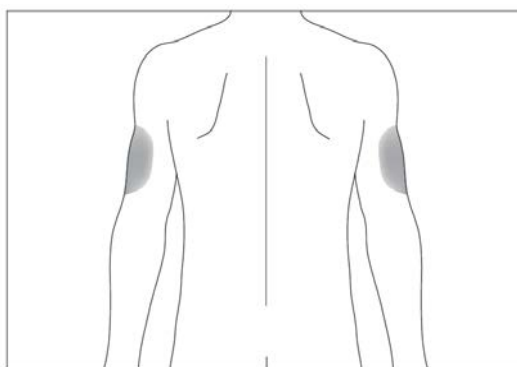
Kuhu tuleb ravimit süstida?

Endale süstimiseks sobivaimad kohad on:

- reite eespiind ja
- kõhupiirkond, välja arvatud naba ümbrus (vt pilt 3).



3



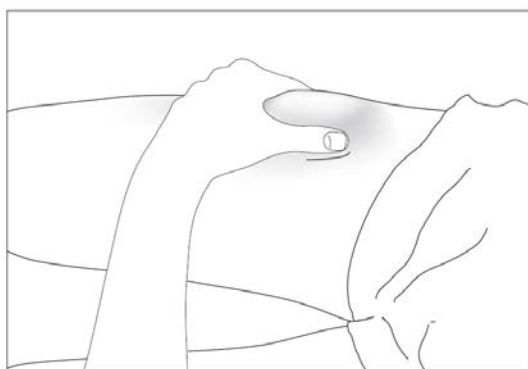
4

Kui teid süstib keegi teine, võib süstimiseks kasutada ka õlavart (vt pilt 4).

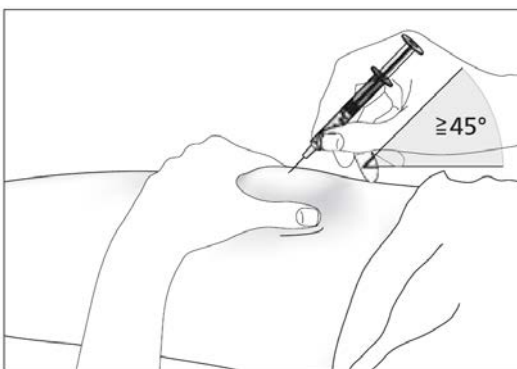
Parem on muuta iga päev süstekohta, et üks koht ei muutuks valusaks.

Kuidas süstida?

- Desinfitseerige süstekoht alkoholitampooniga ning võtke nahk ilma pigistamata pöidla ja nimetissõrme vahele (vt pilt 5).
- Suruge nõel täies ulatuses naha sisse, nagu õde või arst on näidanud (vt pilt 6).
- Tõmmake süstlakolbi veidi tagasi, et kontrollida seda, et te ei tabanud veresoont. Kui süstlasse ilmub veri, eemaldage nõel ja süstige teise kohta.
- Süstige ravimit aeglaselt ja ühtlaselt, hoides nahka kogu aeg sõrmede vahel.
- Süstige ainult arsti poolt määratud annus.
- Pärast vedeliku süstimist eemaldage nõel ja laske nahk sõrmede vahelt lahti.
- Kasutage iga süstalt ainult üheks süstimiseks. Ärge kasutage süstelisse alles jäänud ravimit.



5



6

Pidage meeles

Kui teil on raskusi, ärge kartke pöörduda abi või nõu saamiseks arsti või meditsiiniõe poole.

Kasutatud süstlite hävitamine

- Ärge pange kasutatud nõeltele katet tagasi.
- Pange kasutatud süstlad torkekindlasse konteinerisse ning hoidke konteinerit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Hävitage täis konteiner vastavalt arstilt, meditsiiniõelt või apteekrilt saadud juhisteile.
- Ärge pange kasutatud süstlaid kunagi tavalisse prügikonteinerisse.

8. Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajale

Tevagrastim ei sisalda säilitusaineid. Mikrobioloogilise saastumise ärahoidmiseks on Tevagrastim'i süstlad mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Juhuslik kokkupuude külmumistemperatuuridega ei mõjuta Tevagrastim'i stabiilsust.

Tevagrastim'i ei tohi lahjendada naatriumkloriidi lahusega. Seda ravimit ei tohi segada teiste ravimitega, v.a allpool nimetatud ravimitega. Lahjendatud filgrastiim võib adsorbeeruda plastik- ja klaasmaterjalidel, v.a lahjendatult vastavalt alltoodud instruksioonile.

Vajadusel saab Tevagrastim'i lahjendada 50 mg/ml (5%-s) glükoosi infusioonilahuses. Kunagi ei ole soovitatav lahjendada lahust lõppkontsentratsioonini alla 0,2 MIU (2 µg/ml). Lahust tuleb enne kasutamist hinnata visuaalselt. Kasutada tohib ainult selgeid ilma osakesteta lahuseid.

Patsientidel, keda on ravitud lahjendustega alla 1,5 MIU (15 µg) filgrastiimi ml kohta tuleb lahusesse lisada inimese seerumi albumiini (HSA) niipalju, et saavutada lõppkontsentratsioon 2 mg/ml. Näide: Süste lõppmahu korral 20 ml, milles filgrastiimi annus on alla 30 MIU (300 µg), tuleb lisada 0,2 ml 200 mg/ml (20%) inimese albumiinilahust. Kui seda lahjendada 50 mg/ml (5%-s) glükoosi infusioonilahuses, siis sobib Tevagrastim kokku klaasi ja mitmete plastimaterjalidega nagu PVC, polüolefiin (polüpropüleen ja polüetüleen) ja polüpropüleen.

Pärast lahjendamist: lahjendatud infusioonilahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus säilib 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C. Mikrobioloogilisest seisukohast lähtudes tuleb ravim kasutada ära otsekohe. Kui lahust ei kasutata koheselt, vastutab kõlblikkusaja ja säilitamistingimuste eest enne kasutamist kasutaja ja see ei ületa tavaliselt 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C, välja arvatud juhul kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Nõelakaitseta süstli kasutamine

Manustage annus vastavalt tavapärastele ravijuhisteile.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Tevagrastim 30 MIU/0,5 ml süste- või infusioonilahus

Tevagrastim 48 MIU/0,8 ml süste- või infusioonilahus

Filgrastiim

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

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

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Tevagrastim ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Tevagrastim'i kasutamist
3. Kuidas Tevagrastim'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Tevagrastim'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Teave ravimi ise süstimise kohta
8. Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele

1. Mis ravim on Tevagrastim ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Tevagrastim

Tevagrastim sisaldab toimeainena filgrastiimi. Filgrastiim on biotehnoloogia abil *Escherichia coli*'ks nimetatud bakteris toodetud valk. See kuulub valkude rühma, mida nimetatakse tsütokiinideks ning see on väga sarnane kehaomasele valgule (granulotsüütide kolooniat stimuleeriv faktor [G-CSF]). Filgrastiim stimuleerib luuüdi (kude, kus toodetakse uusi vererakke) tootma rohkem vererakke, eriti teatud tüüpi valgevereliblesid. Valgeverelibleid on tähtsad, kuna aitavad organismil nakkuste vastu võidelda.

Milleks Tevagrastim'i kasutatakse

Tevagrastim on kirjutatud teile arsti poolt selleks, et teie keha toodaks rohkem valgeid vereliblesid. Arst ütleb teile, miks teid Tevagrastim'iga ravitakse. Tevagrastim'i kasutatakse järgmiste haiguste puhul:

- keemiaravi,
- luuüdi siirdamine,
- raske krooniline neutropeenia (vere valgeliblede väike arv),
- neutropeenia HIV-nakkusega patsientidel,
- tüvirakkude mobiliseerumine perifeersesse verre (vereloome tüvirakkude doonorluseks).

2. Mida on vaja teada enne Tevagrastim'i kasutamist

Ärge kasutage Tevagrastim'i:

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

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

- kui teil tekib köha, palavik ja hingamisraskus. See võib olla kopsuhaiguse tagajärg (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed”);
- kui teil on sirprakuline aneemia (päritud haigus, mida iseloomustavad sirbikujuulised vere punalibled);
- kui teil tekib valu vasakul ülakõhus või õlas. See võib olla põrnahaiguse tagajärg (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed”);
- kui teil on teatud verehaigused (nt Kostmani sündroom, müelodüsplastiline sündroom, erinevad leukeemia tüübid);
- kui teil on osteoporoos. Arst võib korrapäraselt kontrollida teie luutihedust;
- kui te põete mis tahes muud haigust, eriti juhul, kui arvate end põdevat nakkushaigust.

Kui te lähete tegema luuülesvõtet, öelge oma arstile või meditsiiniõele, et saate Tevagrastim-ravi.

Kui teid ravitakse Tevagrastim´iga, tehakse teile regulaarselt vereanalüüsid, et kontrollida neutrofiilide ja teiste valgevereliblede arvu veres. See annab arstile teavet, kui hästi ravi toimib ning näitab ka seda, kas ravi on vaja jätkata.

Muud ravimid ja Tevagrastim

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

Ärge kasutage Tevagrastim´i 24 tundi enne või 24 tundi pärast kemoteraapiat.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Tevagrastim´i ei ole rasedatel uuritud. Seetõttu võib arst otsustada, et te ei tohi seda ravimit kasutada.

Ei ole teada, kas filgrastiim eritub rinnapiima. Seetõttu võib arst otsustada, et te ei tohi seda ravimit kasutada rinnaga toitmise ajal.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kui te tunnete end väsinuna, ärge juhtige autot ega käsitsege tööriistu või masinaid.

Tevagrastimisaldab sorbitooli ja naatriumi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 g) süstli kohta, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

3. Kuidas Tevagrastim´i kasutada

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

Soovitatav annus on...

Tevagrastim´i kogus, mida te vajate sõltub haigusest, mille raviks te Tevagrastim´i saate, ning teie kehakaalust. Arst ütleb teile, millal tuleb Tevagrastim´i kasutamine lõpetada. Tavaline on Tevagrastim-ravi korduv saamine.

Tevagrastim ja keemiaravi

Tavaline annus on 0,5 miljonit rahvusvahelist ühikut (MIU) kilogrammi kehakaalu kohta ööpäevas. Näiteks kui te kaalute 60 kg, on teie ööpäevane annus 30 miljonit rahvusvahelist ühikut (MIU). Tavaliselt saate te oma esimese Tevagrastim'i annuse vähemalt 24 tundi pärast keemiaravi. Ravi kestab tavaliselt umbes 14 päeva. Teatud haiguste ravi võib siiski kesta kauem, kuni umbes kuu.

Tevagrastim ja luuüdi siirdamine

Tavaline algannus on 1 miljonit rahvusvahelist ühikut (MIU) kilogrammi kehakaalu kohta ööpäevas. Näiteks kui te kaalute 60 kg, on teie ööpäevane annus 60 miljonit rahvusvahelist ühikut (MIU). Esimene annus manustatakse tavaliselt vähemalt 24 tundi pärast keemiaravi, kuid 24 tunni jooksul pärast luuüdi siirdamist. Arst kontrollib seejärel iga päev teie verd, et teada saada, kui hästi ravi mõjub ja et leida teile parim annus. Ravi lõpetatakse siis, kui teie vere valgeliblede hulk jõuab teatud numbrini.

Tevagrastim ja raske krooniline neutropeenia

Tavaline algannus on 0,5...1,2 miljonit rahvusvahelist ühikut (MIU) kilogrammi kehakaalu kohta ööpäevas ühekordse või jaotatud annusena. Arst kontrollib seejärel teie verd, et teada saada, kui hästi ravi mõjub ja et leida teile parim annus. Neutropeenia korral on vajalik pikaajaline ravi Tevagrastim'iga.

Tevagrastim ja neutropeenia HIV-nakkusega patsientidel

Tavaline algannus on 0,1...0,4 miljonit rahvusvahelist ühikut (MIU) kilogrammi kehakaalu kohta ööpäevas. Arst kontrollib regulaarselt teie verd, et teada saada, kui hästi ravi mõjub. Kui valgevereliblede arv on normaliseerunud, võib olla võimalik manustada ravimit harvem kui üks kord ööpäevas. Arst jätkab regulaarselt vereanalüüside tegemist ning soovib teile parima annuse. Vajalikuks võib osutuda pikaajaline ravi Tevagrastim'iga, et säilitada valgevereliblede normaalset hulka.

Tevagrastim ja perifeerse vere tüvirakkude mobiliseerimine

Kui te annate tüvirakke iseenda jaoks, on tavaline annus 0,5...1 miljonit rahvusvahelist ühikut (MIU) kilogrammi kehakaalu kohta ööpäevas. Ravi Tevagrastim'iga kestab kuni 2 nädalat ning erandjuhtudel kauem. Arst teeb teile vereanalüüsi, et kindlaks määrata, millal on sobivaim aeg tüvirakkude kogumiseks.

Kui te olete tüviraku doonor kellelegi teisele, on tavaline annus on 1 miljonit rahvusvahelist ühikut (MIU) kilogrammi kehakaalu kohta ööpäevas. Ravi Tevagrastim'iga kestab 4...5 päeva.

Manustamisviis

Seda ravimit manustatakse süstetena kas intravenoosse infusioonina (i.v.) (tilgutiga) või subkutaanse (s.c.) süstena (nahaalusesse koesse). Kui te saate seda ravimit nahaaluste süstetena, võib teie arst soovitada, et te õpiksite ära ise süstimise tehnika. Arst või meditsiiniõde õpetavad teid, kuidas seda teha. Ärge püüdke ravimit ilma vastava ettevalmistuseta endale ise süstida. Osa vajaminevast teabest leiate selle infolehe lõpust, kuid iga haiguse täpne ravi vajab tihedat koostööd oma arstiga.

Kui te kasutate Tevagrastim'i rohkem kui ette nähtud

Kui te kasutate Tevagrastim'i rohkem kui ette nähtud, võtke niipea kui võimalik ühendust oma arsti või apteekriga.

Kui te unustate Tevagrastim'i kasutada

Ärge manustage kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral manustamata.

Kui te lõpetate Tevagrastim'i kasutamise

Rääkige oma arstiga enne Tevagrastim'i kasutamise lõpetamist.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Olulised kõrvaltoimed

- Teatatud on allergilistest reaktsioonidest, nt nahalööve, kõrgenenud sügelevad alad nahal ja rasked allergilised reaktsioonid koos nõrkuse, vererõhu languse, hingamisraskuse ja näotursega. Kui te arvate, et teil esineb sellist tüüpi reaktsioon, lõpetage Tevagrastim´i süstimine ja pöörduge abi saamiseks otsekohe arsti poole.
- Teatatud on põrna suurenemisest ja põrnarebendi tekkejuhtudest. Mõned põrnarebendi juhud on lõppenud surmaga. Võtke otsekohe ühendust arstiga, kui teil tekib **valu vasakul ülakõhus või vasakus õlas**, kuna sellel võib olla seos põrnahaigusega.
- Köha, palavik ja raskendatud või valulik hingamine võivad olla kopsudega seotud raskete kõrvaltoimete, nt kopsupõletik ja äge respiratoorse distressi sündroom, nähud, mis võivad lõppeda surmaga. Kui teil on palavik või mõni nimetatud sümptomitest, on oluline kohe arsti poole pöörduda.
- Teavitage kohe oma arsti, kui teil on mistahes järgnev kõrvaltoime või nende kombinatsioon: paistetus või tursed, millega seoses võib kaasneda harvem urineerimine, hingamisraskus, kõhu paistetus ja täitumistunne ning üldine väsimustunne; need sümptomid tekivad tavaliselt kiiresti. Need võivad olla sümptomid aeg-ajalt (kuni 1 inimesel 100-st) tekkivale seisundile, mida nimetatakse kapillaaride lekke sündroomiks; see põhjustab vere lekkimist väikestest veresoontest teie kehasse ja vajab kiiresti arstiabi.
- Kui teil on sirprakuline aneemia, rääkige sellest kindlasti arstile enne Tevagrastim´i kasutamist. Mõnedel sirprakulise aneemiaga patsientidel on filgrastiimi manustamise tagajärjel tekkinud sirprakuline kriis.
- Filgrastiimi väga sage (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10st) kõrvaltoime on luu- ja lihasvalu. Küsige oma arstilt, millist ravimit te võite võtta, et selle vastu abi saada.

Lisaks võivad teil esineda järgmised kõrvaltoimed:

Kasvajaga patsientidel

Väga sage (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10st):

- mõningate maksa- ja vereensüümide sisalduse suurenemine, kusihappe suurenenud sisaldus veres;
- iiveldus, oksendamine;
- valu rinnus;

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10st):

- peavalu;
- köha, valulik kurk;
- kõhukinnisus, söögiisu kaotus, kõhulahtisus, mukosiit (seedetrakti limaskestade valulik põletik ja haavandumine);
- juuste väljalangemine, lööve;
- väsimus, üldine nõrkus.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni ühel inimesel 100st):

- täpsustamata valu.

Harv (võib esineda kuni ühel inimesel 1000st):

- veresoonte häired (mis võivad põhjustada valu, punetust ning jäsemete paistetust).

Väga harv (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000st):

- veresoonte põletik, tihti koos lööbega nahal: ploomikarva kõrgeenenud ja valulikum haiguskolled jäsemetel (mõnikord näol ja kaelal) koos palavikuga (Sweet'i sündroom);
- reumaatiliste haiguste süvenemine;
- valu või raskused urineerimisel.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- siirdatud luuüdi äratõukereaktsioon;
- mööduv madal vererõhk;
- liigeste valu ja paistetused sarnaselt podagrale.

Tervetel tüvirakkude doonoritel

Väga sage (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10st):

- valgeliblede arvu tõus; vereliistakute arvu vähenemine veres, mis suurendab veritsuse või sinikate tekke riski;
- peavalu.

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10st):

- mõnede vereensüümide sisalduse suurenemine.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni ühel inimesel 100st):

- mõningate maksaensüümide sisalduse suurenemine, kusihappe suurenenud sisaldus veres;
- reumaatiliste haiguste süvenemine.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- kõha, palavik, hingamisraskused või vere kõhimine.

Raske kroonilise neuropaatiaga patsientidel

Väga sage (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10st):

- punaliblede arvu vähenemine, mis võib muuta naha kahvatuks ning põhjustada väsimust või õhupuudust;
- vere glükoositaseme langus; mõnede vereensüümide sisalduse suurenemine; kusihappe suurenenud sisaldus veres;
- ninaverejooks.

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10st):

- vereliistakute arvu vähenemine veres, mis suurendab veritsuse või sinikate tekke riski;
- peavalu;
- kõhulahtisus;
- suurenenud maks;
- juuste väljalangemine; veresoonte põletik, tihti koos lööbega nahal; valu süstimiskohal; lööve;
- luude kaltsiumisisalduse vähenemine, liigeste valu.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni ühel inimesel 100st):

- veri uriinis, valk uriinis

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise

teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Tevagrastim'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud välispakendil ja süstlil pärast lühendit EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate hägusust või osakesi selles.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Tevagrastim sisaldab

- Toimeaine on filgrastiim. Iga ml süste- või infusioonilahust sisaldab 60 miljonit rahvusvahelist ühikut [MIU] (600 mikrogrammi) filgrastiimi.
Tevagrastim 30 MIU/0,5 ml: Iga süstel sisaldab 30 miljonit rahvusvahelist ühikut [MIU] (300 mikrogrammi) filgrastiimi 0,5 ml-s lahuses.
Tevagrastim 48 MIU/0,8 ml: Iga süstel sisaldab 48 miljonit rahvusvahelist ühikut [MIU] (480 mikrogrammi) filgrastiimi 0,8 ml-s lahuses.
- Muud koostisosad on naatriumhüdroksiid, jää-äädikhape, sorbitool, polüsorbaat 80, süstevesi.

Kuidas Tevagrastim välja näeb ja pakendi sisu

Tevagrastim on süste- või infusioonilahus süstlis. Tevagrastim on selge ja värvitu lahus. Iga süstel sisaldab kas 0,5 ml või 0,8 ml süstelahust.

Tevagrastim on saadaval pakendites, milles on 1, 5 või 10 süstlit või multipakendites, milles on 10 (2 x 5) süstlit koos süstenõelaga ja nõelakaitsega või ilma. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Saksamaa

Tootja

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 0203

България

Luxembourg/Luxemburg

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 02 89 17 98 1

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε., Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā
Tel: +371 673 23 666

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG,
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 1 288 64 00

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97 007

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 57 26 79 11

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

Infoleht on viimati uuendatud

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

7. Teave ravimi ise süstimise kohta

See lõik sisaldab teavet selle kohta, kuidas endale Tevagrastim´i ise süstida. Tähtis on mitte püüda ravimit ise süstida enne, kui te olete saanud arstilt või meditsiiniõelt vastava ettevalmistuse. Samuti on tähtis, et te viskaksite süstla selleks ettenähtud torkekindlasse konteinerisse. Kui te ei ole ise süstimise suhtes kindel või teil on küsimusi, palun pöörduge abi saamiseks arsti või õe poole.

Kuidas Tevagrastim´i endale ise süstida?

Te peate ravimit süstima nahaalusesse koesse. Seda nimetatakse nahaaluseks ehk subkutaanseks süsteks. Süstima peab iga päev umbes samal kellaajal.

Vajalikud vahendid

Endale nahaaluse süste tegemiseks vajate te:

- Tevagrastim´i süstel,
- alkoholitampoonid või muud taolised,

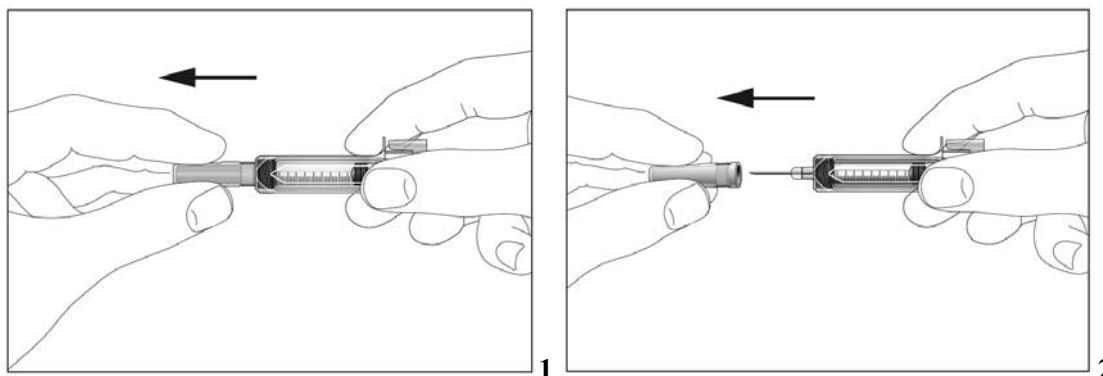
Mida tuleb teha enne Tevagrastim´i nahaalust süstimist?

1. Püüdke endale ravimit süstida iga päev ligikaudu samal kellaajal.
2. Võtke Tevagrastim´i süstel külmpapist välja.
3. Kontrollige kõlblikkusaega süstli sildil (EXP). Ärge kasutage ravimit, kui sildile märgitud kuu viimane päev on möödas.
4. Kontrollige Tevagrastim´i väljanägemist. See peab olema selge ja värvitu vedelik. Kui selles on osakesi, ei tohi te seda kasutada.
5. Et süstimine oleks mugavam, laske süstlil 30 minutit seista, et see saavutaks toatemperatuuri, või hoidke seda mõned minutid ettevaatlikult käes. **Ärge** soojendage Tevagrastim´i muul viisil (näiteks ärge pange seda mikrolaineahju või kuuma vette).
6. **Ärge** eemaldage süstlalt katet enne, kui olete valmis süstima.
7. **Peske korralikult käed.**
8. Leidke mugav, hästi valgustatud koht ja pange kõik vajalik käeulatusse valmis (Tevagrastim´i süstel, alkoholitampoonid ja torkekindel konteiner).

Kuidas Tevagrastim´i süstimine ette valmistada?

Enne Tevagrastim´i süstimist peate tegema järgmist:

1. Hoidke kinni süstla silindrist ja eemaldage ilma keeramata ettevaatlikult nõela kate. Tõmmake otse, nagu on näidatud piltidel 1 ja 2. Ärge puutuge nõela ega suruge kolbi.

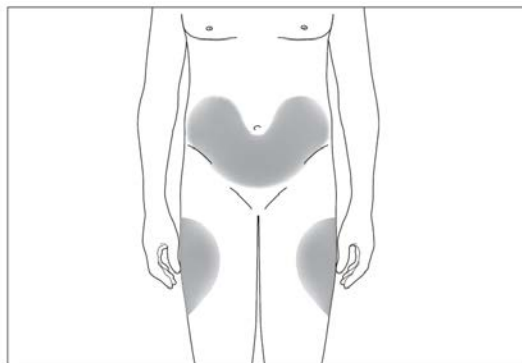


- Te võite märgata süstlis väikest õhumulli. Õhumullide olemasolu korral koputage sõrmedega tasakesi vastu süstalt, kuni õhumullid tõusevad süstla ülaossa. Hoidke süstalt suunaga ülespoole ja eemaldage kolbi surudes kogu õhk süstlast.
- Süstla silindril on skaala. Suruge kolb kuni numbrini (ml) süstlal, mis vastab arsti poolt määratud Tevagrastim'i annusele.
- Kontrollige uuesti, kas süstlas on õige Tevagrastim'i annus.
- Nüüd võite te süstlit kasutada.

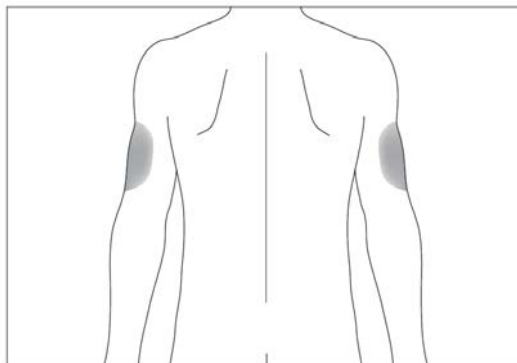
Kuhu tuleb ravimit süstida?

Endale süstimiseks sobivaimad kohad on:

- reite eespind ja
- kõhupiirkond, välja arvatud naba ümbrus (vt pilt 3).



3



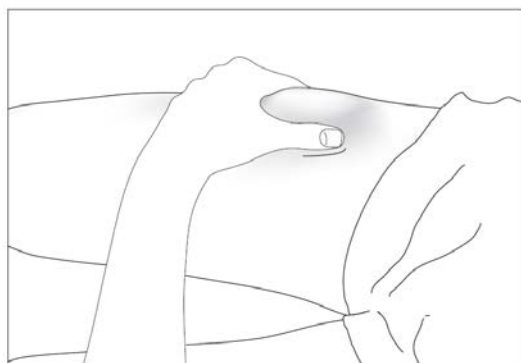
4

Kui teid süstib keegi teine, võib süstimiseks kasutada ka õlavart (vt pilt 4).

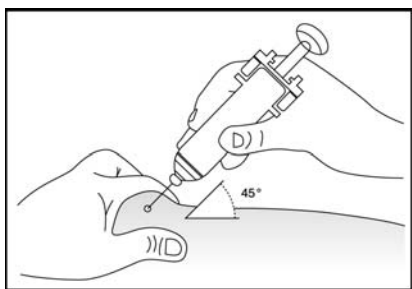
Parem on muuta iga päev süstekohta, et üks koht ei muutuks valusaks.

Kuidas süstida?

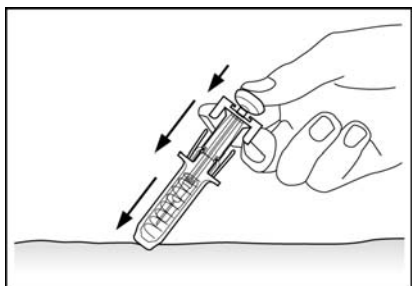
- Desinfitseerige süstekoht alkoholitampooniga ning võtke nahk ilma pigistamata pöidla ja nimetissõrme vahele (vt pilt 5).
- Suruge nõel täies ulatuses naha sisse, nagu õde või arst on näidanud (vt pilt 6).
- Tõmmake süstlakolbi veidi tagasi, et kontrollida seda, et te ei tabanud veresoont. Kui süstlasse ilmub veri, eemaldage nõel ja süstige teise kohta.
- Hoidke nahka kogu aeg sõrmede vahel, suruge kolbi aeglaselt ja ühtlaselt, kuni kogu annus on süstitud ja kolbi ei saa enam kaugemale suruda. Ärge lõpetage kolvi surumist!
- Süstige ainult arsti poolt määratud annus.
- Pärast vedeliku süstimist eemaldage nõel, hoides kolbi surve alla ja laske nahk sõrmede vahelt lahti.
- Lõpetage kolvi surve all hoidmine. Nõelakaitse katab nõela kiirsti (vt pilt 7).



5



6



7

Pidage meeles

Kui teil on raskusi, ärge kartke pöörduda abi või nõu saamiseks arsti või meditsiiniõe poole.

Kasutatud süstlite hävitamine

- Kaitseseadeldis hoiab ära kasutusjärgsed nõelatorkevigastused, seega hävitamise eritingimusi ei ole. Hävitage kaitseseadeldisega süstlad vastavalt arstilt, meditsiiniöelt või apteekrilt saadud juhistelet.

8. Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajale

Tevagrastim ei sisalda säilitusaineid. Mikrobioloogilise saastumise ärahoidmiseks on Tevagrastim'i süstlad mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Juhuslik kokkupuude külmumistemperatuuridega ei mõjuta Tevagrastim'i stabiilsust.

Tevagrastim'i ei tohi lahjendada naatriumkloriidi lahusega. Seda ravimit ei tohi segada teiste ravimitega, v.a allpool nimetatud ravimitega. Lahjendatud filgrastiim võib adsorbeeruda plastik- ja klaasmaterjalidel, v.a lahjendatult vastavalt alltoodud instruksioonile.

Vajadusel saab Tevagrastim'i lahjendada 50 mg/ml (5%-s) glükoosi infusioonilahuses. Kunagi ei ole soovitatav lahjendada lahust lõppkontsentratsioonini alla 0,2 MIU (2 µg/ml). Lahust tuleb enne kasutamist hinnata visuaalselt. Kasutada tohib ainult selgeid ilma osakesteta lahuseid. Patsientidel, keda on ravitud lahjendustega alla 1,5 MIU (15 µg) filgrastiimi ml kohta tuleb lahusesse lisada inimese seerumi albumiini (HSA) niipalju, et saavutada lõppkontsentratsioon 2 mg/ml.

Näide: Süste lõppmahu korral 20 ml, milles filgrastiimi annus on alla 30 MIU (300 µg), tuleb lisada 0,2 ml 200 mg/ml (20%) inimese albumiinilahust. Kui seda lahjendada 50 mg/ml (5%-s) glükoosi infusioonilahuses, siis sobib Tevagrastim kokku klaasi ja mitmete plastimaterjalidega nagu PVC, polüolefiin (polüpropüleeni ja polüetüleeni kopolümeer) ja polüpropüleen.

Pärast lahjendamist: lahjendatud infusioonilahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus säilib 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C. Mikrobioloogilisest seisukohast lähtudes tuleb ravim kasutada ära otsekohe. Kui lahust ei kasutata koheselt, vastutab kõlblikkusaja ja säilitamistingimuste eest enne kasutamist kasutaja ja see ei ületa tavaliselt 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C, välja arvatud juhul kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Nõelakaitsega süstli kasutamine

Nõelakaitse katab nõela pärast süstimist nõelatorkega vigastuste tekitamise vältimiseks. See ei mõjuta süstli tavapärasest kasutamist. Vajutage kolb aeglaselt ja sujuvalt alla, kuni kogu annus on manustatud ja kolb on lõpuni jõudnud. Kolbi all hoides tõmmake süstel patsiendi nahast välja. Kolvi vabastamisel katab nõelakaitse nõela.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.