I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tevagrastim 30 MSV/0,5 ml šķīdums injekcijām vai infūzijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml šķīduma injekcijām vai infūzijām satur 60 miljonus starptautisko vienību [MSV] (600 µg) filgrastima *(filgrastim).*

Katra pilnšļirce satur 30 MSV (300 µg) filgrastima 0,5 ml šķīduma injekcijām vai infūzijām.

Filgrastimu (rekombinantais metionila cilvēka granulocītu koloniju stimulētājfaktors) ražo *Escherichia coli* K802, izmantojot DNS rekombinanto tehnoloģiju.

Palīgviela ar zināmu iedarbību:
katrs mililitrs šķīduma satur 50 mg sorbīta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām vai infūzijām.

Dzidrs, bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Tevagrastim ir indicēts, lai mazinātu neitropēnijas ilgumu un febrilas neitropēnijas rašanos pacientiem, kuriem ar citotoksisku ķīmijterapiju ārstē ļaundabīgu audzēju (izņēmums ir hroniska mieloleikoze un mielodisplastiskais sindroms), kā arī lai mazinātu neitropēnijas ilgumu pacientiem, kuri saņem mieloablatīvo terapiju pēc kaulu smadzeņu transplantācijas un ir pakļauti paaugstinātam ilgstošas un smagas neitropēnijas riskam. Filgrastima drošums un efektivitāte pieaugušajiem un bērniem, kuri saņem citotoksisku ķīmijterapiju, ir līdzīgs.

Tevagrastim ir indicēts perifērisko asins cilmes šūnu (PBPC) mobilizācijai.

Pacientiem (bērniem vai pieaugušajiem) ar smagu iedzimtu ciklisku vai idiopātisku neitropēniju, kuriem absolūtais neitrofilo leikocītu skaits (*absolute neutrophil count* — ANC) ir $\leq 0,5 \times 10^9$/l un kuriem anamnēzē ir smagas vai atkārtotas infekcijas, indicēta ilgstoša Tevagrastim lietošana, lai palielinātu neitrofilo leikocītu skaitu un mazinātu ar infekciju saistītu traucējumu ilgumu.

Tevagrastim indicēts ilgstošas neitropēnijas ārstēšanai (ANC mazāks par vai vienāds ar $1,0 \times 10^9$/l) pacientiem ar progresējošu HIV infekciju, lai mazinātu bakteriālu infekciju risku, kad nevar izmantot citas neitropēnijas kontrolēšanas iespējas.

4.2. Devas un lietošanas veids

Īpašas prasības

Filgrastima terapiju drīkst nozīmēt vienīgi sadarbībā ar onkoloģijas centru, kam ir pieredze darbā ar granulocītu koloniju stimulētājfaktoru (*granulocyte-colony stimulating factor* — G-CSF) un hematoloģijā, kā arī vajadzīgais diagnostikas aprīkojums. Mobilizācijas un aferēzes procedūras jāveic

sadarbībā ar onkoloģijas-hematoloģijas centru, kam ir pietiekama pieredze šajā jomā un kur iespējams veikt atbilstošu asins cilmes šūnu kontroli.

Noteikta citotoksiska ķīmijterapija

Filgrastima ieteicamā deva ir 0,5 MSV (5 µg)/kg dienā. Filgrastima pirmo devu nedrīkst ievadīt ātrāk kā 24 stundas pēc citotoksiskās ķīmijterapijas. Filgrastimu var nozīmēt katru dienu subkutānu injekciju veidā vai intravenozu infūziju veidā, atšķaidot ar glikozes 50 mg/ml (5 %) šķīdumu infūzijām un ievadot 30 minūtes ilgas infūzijas veidā (norādījumus par atšķaidīšanu skatīt 6.6. apakšpunktā).

Vairumā gadījumu priekšroka tiek dota subkutānai lietošanai. Vienreizējas devas pētījumā ir konstatēti daži fakti, kas ļauj domāt, ka intravenoza lietošana varētu saīsināt zāļu darbības ilgumu. To klīniskais nozīmīgums attiecībā uz vairāku devu ievadīšanu nav noskaidrots. Zāļu ievadīšanas veida izvēlei, jāpamatojas uz individuāliem klīniskajiem apstākļiem. Randomizētos klīniskajos pētījumos tika izmantota deva 23 MSV (230 µg)/m^2 dienā (4,0-8,4 µg/kg dienā), ko ievadīja subkutāni.

Filgrastima lietošana katru dienu jāturpina tik ilgi, līdz atjaunojies normāls neitrofilo leikocītu skaits pēc tam, kad tas bijis sasniedzis zemāko punktu. Pēc ķīmijterapijas ierobežotu audzēju, limfomas vai limfoleikozes ārstēšanai paredzamais terapijas ilgums, kāds vajadzīgs šo kritēriju izpildei, būs līdz 14 dienas. Pēc akūtas mieloleikozes ārstēšanas uzsākšanas un nostiprināšanas terapija būt ievērojami ilgāka (līdz 38 dienas) atkarībā no pielietotās citotoksiskās ķīmijterapijas veida, devas un shēmas.

Pacientiem, kuri saņem citotoksisku ķīmijterapiju, parasti 1-2 dienas pēc filgrastima terapijas uzsākšanas novēro neitrofilo leikocītu skaita pārejošu palielināšanos. Tomēr, lai panāktu ilgtspējīgu terapeitisko atbildreakciju, filgrastima terapiju nedrīkst pārtraukt, pirms neitrofilo leikocītu skaits nav bijis sasniedzis zemāko punktu un pēc tam atgriezies normas robežās. Filgrastima terapijas priekšlaicīga pārtraukšana pirms paredzamā neitrofilo leikocītu skaita viszemākā līmeņa sasniegšanas nav ieteicama.

Pacienti, kuri pēc kaulu smadzeņu transplantācijas saņēmuši mieloablatīvo terapiju

Filgrastima ieteicamā sākumdeva ir 1,0 MSV (10 µg)/kg dienā, ievadot 30 minūtes vai 24 stundas ilgas intravenozas infūzijas veidā, vai 1,0 MSV (10 µg)/kg dienā, ievadot 24 stundas ilgas nepārtrauktas subkutānas infūzijas veidā. Filgrastims jāizšķīdina 20 ml 50 mg/ml (5 %) glikozes šķīduma infūzijām (norādījumus par atšķaidīšanu skatīt 6.6. apakšpunktā).

Filgrastima pirmo devu nedrīkst ievadīt ātrāk kā 24 stundas pēc citotoksiskās ķīmijterapijas vai 24 stundas pēc kaulu smadzeņu infūzijas.

Pēc tam, kad neitrofilo leikocītu skaits sasniedzis zemāko punktu, filgrastima dienas deva jātitrē atkarībā no neitrofilo leikocītu atbildreakcijas, vadoties pēc šādas shēmas.

Neitrofilo leikocītu skaits	**Filgrastima devas pielāgošana**
> 1,0 x 10^9/l 3 dienas pēc kārtas	Samazināt līdz 0,5 MSV (5 µg)/kg dienā
Tad, ja ANC saglabājas > 1,0 x 10^9/l vēl 3 dienas pēc kārtas	Pārtraukt lietot filgrastimu
Ja ANC ārstēšanas laikā samazinās līdz < 1,0 x 10^9/l, filgrastima deva atkal jāpalielina saskaņā ar iepriekš sniegtajiem norādījumiem.	

Veicot PBPC mobilizāciju pacientiem, kuri saņem mielosupresīvu vai mieloablatīvu terapiju, kam seko autologu perifērisko asins cilmes šūnu transplantācija

Ja lieto tikai filgrastimu, tā ieteicamā deva PBPC mobilizācijas gadījumā ir 1,0 MSV (10 µg)/kg dienā, veicot nepārtrauktu subkutānu infūziju 24 stundu garumā vai vienu subkutānu injekcija dienā 5-7 dienas pēc kārtas. Lai ievadītu filgrastimu ievadītu infūzijas veidā, tas jāizšķīdina 20 ml 50 mg/ml (5 %) glikozes šķīduma infūzijām (norādījumus par atšķaidīšanu skatīt 6.6. apakšpunktā).

Leikoferēzes laiks: bieži vien pietiek ar 1 vai 2 leikoferēzes procedūrām 5. un 6. dienā. Citos apstākļos var būt vajadzīgas papildu leikoferēzes procedūras. Filgrastima lietošana jāturpina līdz pēdējai leikoferēzes procedūrai.

Filgrastima ieteicamā deva PBPC mobilizācijas gadījumā pēc mielosupresīvas ķīmijterapijas ir 0,5 MSV (5 µg)/kg dienā, ko ievada subkutānas injekcijas veidā, sākot ar pirmo dienu pēc ķīmijterapijas beigām, līdz neitrofilo leikocītu skaits sasniedzis zemāko punktu un atgriezies normas robežās. Leikoferēze jāveic laikposmā, kad ANC no < 0,5 x 10^9/l pieaudzis līdz > 5,0 x 10^9/l. Pacientiem, kuriem nav veikta plaša ķīmijterapija, nereti pietiek ar vienu leikoferēzes procedūru. Citos apstākļos ieteicamas papildu leikoferēzes procedūras.

PBPC mobilizācijai veseliem donoriem pirms alogēnas perifērisko asins cilmes šūnu transplantācijas

PBPC mobilizācijai veseliem donoriem filgrastims jālieto devā 1,0 MSV (10 µg)/kg dienā subkutāni 4-5 dienas pēc kārtas. Piektajā dienā jāsāk leikoferēze, kas, ja nepieciešams, jāturpina līdz sestajai dienai, lai iegūtu 4 x 10^6 $CD34^+$ šūnas uz kg recipienta ķermeņa masas.

Pacientiem ar smagu hronisku neitropēniju (SHN)

Iedzimta neitropēnija
Ieteicamā sākumdeva ir 1,2 MSV (12 µg)/kg dienā, ievadot subkutāni vienreizējas devas vai dalītu devu veidā.

Idiopātiska vai cikliska neitropēnija
Ieteicamā sākumdeva ir 0,5 MSV (5 µg)/kg dienā, ievadot subkutāni vienreizējas devas vai dalītu devu veidā.

Devas pielāgošana
Filgrastims jālieto katru dienu subkutānu injekciju veidā, līdz sasniegts un noturēts neitrofilo leikocītu skaits virs 1,5 x 10^9/l. Kad panākta atbildreakcija, jānosaka minimālā efektīvā deva šāda līmeņa saglabāšanai. Lai saglabātu atbilstošu neitrofilo leikocītu skaitu, vajadzīga ilgstoša zāļu lietošana katru dienu. Pēc vienas vai divām ārstēšanas nedēļām atkarībā no pacienta atbildes reakcijas sākumdevu var dubultot vai samazināt uz pusi. Pēc tam devu ik pēc 1 līdz 2 nedēļām var individuāli pielāgot, lai vidējais neitrofilo leikocītu skaits saglabātos robežās no 1,5 x 10^9/l līdz 10 x 10^9/l. Pacientiem, kuriem ir smagas infekcijas, var apsvērt straujāku devas kāpināšanu. Klīniskajos pētījumos 97 % pacientu, kuriem novēroja atbildreakciju, tā bija pilnīga pie devas ≤ 2,4 MSV (24 µg)/kg dienā. Nav pierādīts filgrastima drošums ilgtermiņā, ja to pacientiem ar SHN lieto devā virs 2,4 MSV (24 µg)/kg dienā.

Pacientiem ar HIV infekciju

Neitropēnijas novēršanai
Filgrastima ieteicamā sākumdeva ir 0,1 MSV (1 µg)/kg dienā, ievadot subkutānas injekcijas veidā, un maksimālā titrējamā deva ir 0,4 MSV (4 µg)/kg dienā, līdz izdevies panākt un saglabāt normālo neitrofilo leikocītu skaitu (ANC > 2,0 x 10^9/l). Klīniskajos pētījumos šādām devām atbildreakciju novēroja > 90 % pacientu, un neitropēniju novērst izdevās vidēji 2 dienās.

Nelielam skaitam pacientu (< 10 %) neitropēnijas novēršanai bija vajadzīgas devas līdz 1,0 MSV (10 µg)/kg dienā.

Normāla neitrofilo leikocītu skaita saglabāšanai
Kad neitropēnija novērsta, jānosaka minimālā efektīvā deva normāla neitrofilo leikocītu skata saglabāšanai. Ieteicams pielāgot sākumdevu, pārejot uz zāļu subkutānu injicēšanu katru otro dienu devā 30 MSV (300 µg) dienā. Atkarībā no pacienta ANC, var būt nepieciešama arī tālāka devas pielāgošana, lai neitrofilo skaits saglabātos > 2,0 x 10^9/l. Klīniskajos pētījumos, lai ANC saglabātos virs > 2,0 x 10^9/l, devu 30 MSV (300 µg) bija nepieciešams ievadīt 1 līdz 7 dienas nedēļā, un vidējais zāļu lietošanas biežums bija 3 dienas nedēļā. Lai ANC saglabātu > 2,0 x 10^9/l, var būt nepieciešama zāļu ilgstoša lietošana.

Specifiskas pacientu grupas

Vecāka gadagājuma pacienti
Filgrastima klīniskajos pētījumos ir piedalījies arī neliels skaits vecāka gadagājuma pacientu, taču īpaši pētījumi ar šo pacientu grupu nav veikti, tādēļ īpašus ietiekamus par devām sniegt nevar.

Pacienti ar nieru vai aknu darbības traucējumiem
Pētījumos par filgrastima lietošanu pacientiem ar smagiem nieru vai aknu darbības traucējumiem konstatēts, ka filgrastima farmakokinētika un farmakodinamika šādos gadījumos ir identiska kā veseliem indivīdiem. Devas pielāgošana šādos apstākļos nav nepieciešama.

Lietošana bērniem SHN un vēža gadījumā
Sešdesmit pieci procenti pacientu SHN izmēģinājuma programmā bija jaunāki par 18 gadiem. Ārstēšanas efektivitāte šajā grupā, ko galvenokārt veidoja pacienti ar iedzimtu neitropēniju, bija viennozīmīgi skaidra. Attiecībā uz bērniem, kuriem ārstēja smagu hronisku neitropēniju, drošuma profila atšķirības netika novērotas.

Klīnisko pētījumu dati attiecībā uz bērniem liecina, ka filgrastima drošums un efektivitāte pieaugušajiem un bērniem, kuri saņem citotoksisku ķīmijterapiju, ir identisks.

Ieteicamās devas bērniem ir tādas pašas kā pieaugušajiem, kuri saņem mielosupresīvu citotoksisku ķīmijterapiju.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Īpaši brīdinājumi

Filgrastimu nedrīkst lietot, lai palielinātu citotoksiskās ķīmijterapijas devu ārpus noteiktajām lietošanas shēmām (skatīt tālāk).

Filgrastimu nedrīkst lietot pacientiem ar smagu iedzimtu neitropēniju (Kostmana sindromu), kuras gadījumā ir patoloģiska citoģenētiska (skatīt tālāk).

Īpaši piesardzības pasākumi pacientiem ar akūtu mieloleikozi

Ļaundabīgo šūnu augšana
Granulocītu koloniju stimulētājfaktors var veicināt mieloīdo šūnu augšanu *in vitro*, un līdzīgu ietekmi var novērot arī uz dažām ne-mieloīdām šūnām *in vitro*.

Filgrastima drošums un efektivitāte, lietojot to pacientiem ar mielodisplastisko sindromu vai hronisku mieloleikozi, nav pierādīti. Tādēļ filgrastims nav indicēts šādu traucējumu ārstēšanai. Īpaša uzmanība jāpievērš tam, lai hroniskas mieloleikozes saasinājumu atšķirtu no akūtas mieloleikozes.

Ņemot vērā ierobežotos datus par drošumu un efektivitāti, pacientiem ar sekundāru AML filgrastims jālieto piesardzīgi.

Nav pierādīts filgrastima drošums un efektivitāte, lietojot to agrāk neārstētiem AML pacientiem līdz 55 gadu vecumam ar labu citoģenētiku [t(8;21), t(15;17) un inv(16)].

Citi īpaši piesardzības pasākumi
Pacientiem ar vienlaikus esošām osteoporotiskām kaulu slimībām, kuri saņem nepārtrauktu filgrastima terapiju vairāk kā 6 mēnešu garumā, var būt indicēta kaulu blīvuma kontrole.

Retos gadījumos pēc G-CSF lietošanas ir ziņots par nevēlamām blakusparādībām, kas skar plaušas. Lielāks risks var būt pacientiem, kuriem nesen bijuši plaušu infiltrāti vai pneimonija. Plaušu simptomu, piemēram, klepus, drudža un aizdusas sākums saistībā ar rentgenoloģiskām plaušu infiltrātu pazīmēm un plaušu darbības pasliktināšanos var būt pazīmes, kas brīdina par pieaugušo respiratorā distresa sindromu (RDS). Tādos gadījumos jāpārtrauc lietot filgrastims un jāveic atbilstoša ārstēšana.

Pēc G-CSF lietošanas ir ziņots par kapilāru noplūdes sindromu, ko raksturo hipotensija, hipoalbuminēmija, tūska un hemokoncentrācija. Pacienti, kuriem attīstās kapilāru noplūdes sindroma simptomi, rūpīgi jānovēro un viņiem jāveic standarta simptomātiska ārstēšana, kas var ietvert intensīvās aprūpes nepieciešamību (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Īpaši piesardzības pasākumi pacientiem ar vēzi

Leikocitoze
Leikocītu skaits 100 x 10^9/l vai lielāks tika novērots mazāk kā 5 % pacientu, kuri saņēma filgrastimu devās virs 0,3 MSV/kg dienā (3 µg/kg dienā). Nav saņemti ziņojumi par nevēlamajām blakusparādībām, kas būtu tieši saistāmas ar šādu leikocitozes pakāpi. Tomēr, ņemot vērā iespējamo risku saistībā ar smagu leikocitozi, filgrastima terapijas laikā regulāri jānosaka leikocītu skaits. Ja pēc paredzamā zemākā punkta leikocītu skaits pārsniedz 50 x 10^9/l, filgrastima lietošana nekavējoties jāpārtrauc. Tomēr, lietojot filgrastimu PBPC mobilizācijai, filgrastima lietošana jāpārtrauc vai tā deva jāsamazina tad, ja leikocītu skaits pieaug līdz > 70 x 10^9/l.

Ar palielinātu ķīmijterapijas devu saistītie riski
Īpaša piesardzība jāievēro, ārstējot pacientus ar lielām ķīmijterapijas devām, jo nav pierādīts labāks iznākums saistībā ar audzēju, bet ķīmijterapijas līdzekļu intensificētās devas var izraisīt pastiprinātu toksicitāti, tostarp kardiālu, pulmonālu, neiroloģisku un dermatoloģisku iedarbību (skatīt izmantotā ķīmijterapijas līdzekļa zāļu aprakstu).

Filgrastima monoterapija neizslēdz trombocitopēniju un anēmiju mielosupresīvas ķīmijterapijas dēļ. Ja pacients saņem lielākas ķīmijterapijas devas (piem., pilnas devas noteiktajā shēmā), viņam var būt paaugstināts trombocitopēnijas un anēmijas risks. Ieteicams regulāri kontrolēt trombocītu skaitu un hematokrītu. Īpaša piesardzība jāievēro, lietojot atsevišķus ķīmijterapijas līdzekļus vai to kombinācijas, ja ir zināms, ka šie līdzekļi var izraisīt smagu trombocitopēniju.

Ir pierādīts, ka filgrastima mobilizētās PBPC samazina trombocitopēnijas smaguma pakāpi un ilgumu pēc mielosupresīvas vai mieloablatīvas ķīmijterapijas.

Citi īpaši piesardzības pasākumi
Pētījumi par filgrastima iedarbību pacientiem ar būtiski samazinātu mieloīdo cilmes šūnu skaitu nav veikti. Filgrastims primāri darbojas uz neitrofilo leikocītu prekursoriem, palielinot neitrofilo leikocītu skaitu. Tādēļ pacientiem ar samazinātu prekursoru skaitu (piemēram, pacientiem, kuri ārstēti ar plašu staru terapiju vai ķīmijterapiju, kā arī pacientiem ar kaulu smadzeņu infiltrāciju vai audzēju) var būt pavājināta neitrofilo leikocītu reakcija.

Ziņots par transplantāta tremi un letāliem iznākumiem pacientiem, kuri saņēmuši G-CSF pēc alogēnas kaulu smadzeņu transplantācijas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Augšanas faktora terapijas rezultātā paaugstināta kaulu smadzeņu hematopoētiskā aktivitāte ir bijusi saistīta ar pārejošām pozitīvām atradnēm kaulu radioloģiskajos izmeklējumos. Tas jāņem vērā, interpretējot kaulu smadzeņu radioloģisko izmeklējumu rezultātus.

Īpaši piesardzības pasākumi pacientiem, kuriem tiek veikta perifērisko asins cilmes šūnu mobilizācija

Mobilizācija
Prospektīvi, randomizēti abu ieteicamo mobilizācijas metožu (filgrastima monoterapija vai kombinācija ar mielosupresīvu ķīmijterapiju) salīdzinājumi vienā un tajā pašā pacientu grupā nav

veikti. Individuālas atšķirības starp pacientiem un $CD34^+$ šūnu laboratoriskiem novērtējumiem nozīmē, ka tieši salīdzināt dažādus pētījumus ir sarežģīti. Tādēļ ir grūti ieteikt optimālo metodi. Mobilizācijas metodes izvēlē jāpamatojas uz vispārējiem ārstēšanas mērķiem individuālam pacientam.

Pirms citotoksisku līdzekļu lietošanas
Pacientiem, kuriem iepriekš veikta ļoti plaša mielosupresīva terapija, var nebūt iespējama pietiekama PBPC mobilizācija, lai sasniegtu ieteikto minimālo rādītāju (2,0 x 10^6 $CD34^+$ šūnas/kg) vai līdzīgas pakāpes trombocītu atjaunošanās paātrinājumu.

Dažiem citotoksiskiem līdzekļiem piemīt īpaša toksicitāte pret asins cilmes šūnām, un tas var negatīvi ietekmēt cilmes šūnu mobilizāciju. Ja pirms mēģinājuma mobilizēt cilmes šūnas ilgstoši lietoti tādi līdzekļi kā melfalāns, karmustīns (BCNU) vai karboplatīns, var būt samazināts cilmes šūnu skaits. Tomēr ir pierādīts, ka cilmes šūnu mobilizācijā efektīva ir melfalāna, karboplatīna vai BCNU lietošana kopā ar filgrastimu. Ja paredzama perifērisko asins cilmes šūnu transplantācija, ieteicams plānot cilmes šūnu mobilizāciju pacienta ārstēšanas kursa sākumā. Šādiem pacientiem īpaša uzmanība jāpievērš mobilizēto cilmes šūnu skaitam pirms ķīmijterapijas līdzekļu lietošanas lielās devās. Ja, vērtējot pēc iepriekš minētajiem kritērijiem, skaits ir nepietiekams, var apsvērt alternatīvu ārstēšanu, kas neietver cilmes šūnu atbalstu.

Cilmes šūnu skaita novērtēšana
Nosakot cilmes šūnu skaitu ar filgrastimu ārstētiem pacientiem, īpaša uzmanība jāpievērš kvantitatīvās noteikšanas metodei. Nosakot $CD34^+$ šūnu skaitu ar plūsmas citometrijas metodi, rezultāti var ievērojami variēt atkarībā no noteiktas izmantotās metodoloģijas un tādēļ ieteikumi par skaitu, pamatojoties uz citās laboratorijās veiktiem pētījumiem, interpretējami piesardzīgi.

Statistiskā analīze, nosakot reinfuzēto $CD34^+$ šūnu skaita un trombocītu atjaunošanās ātruma pēc lielām ķīmijterapijas devām savstarpējo sakarību, liecina par komplicētu, taču stabilu savstarpējo sakarību.

Ieteiktais minimālais skaits, kas ir 2,0 x 10^6 $CD34^+$ šūnu/kg, pamatojas uz publicēto pieredzi, kā rezultātā izdevies atbilstoši atjaunot hematoloģiskos rādītājus. Par minimālo skaitu lielāks ieguvums korelē ar straujāku atveseļošanos, savukārt mazāks skaits — ar lēnāku atveseļošanos.

Īpaši piesardzības pasākumi veseliem donoriem, kuriem tiek veikta perifērisko asins cilmes šūnu mobilizācija

PBPC mobilizācija veseliem donoriem nerada nekādus nepastarpinātus klīniskus ieguvumus, un tā apsverama vienīgi alogēnas cilmes šūnu transplantācijas nolūkā.

PBPC mobilizācija apsverama vienīgi donoriem, kuri atbilst parastajiem klīniskajiem un laboratoriskiem kritērijiem, lai kļūtu par cilmes šūnu donoru. Īpaša uzmanība jāpievērš hematoloģiskajiem rādītājiem un infekcijas slimībām.

Filgrastima drošums un efektivitāte veseliem donoriem, kuri jaunāki par 16 gadiem vai vecāki par 60 gadiem, nav novērtēts.

35 % pētījumos piedalījušos pacientu pēc filgrastima lietošanas un leikoferēzes novēroja pārejošu trombocitopēniju (trombocītu skaits < 100 x 10^9/l). Tostarp divos gadījumos tika ziņots par leikocītu skaitu < 50 x 10^9/l, ko saistīja ar leikoferēzes procedūru.

Ja nepieciešama vairāk kā viena leikoferēzes procedūra, īpaša uzmanība jāpievērš donoriem, kuriem trombocītu skaits pirms leikoferēzes ir < 100 x 10^9/l; parasti leikoferēzi nedrīkst veikt, ja trombocītu skaits < 75 x 10^9/l.

Leikoferēzi nedrīkst veikt donoriem, kuri saņem antikoagulantus vai kuriem ir zināmi hemostāzes traucējumi.

Filgrastima lietošana jāpārtrauc vai tā deva jāsamazina, ja leikocītu skaits pieaug līdz > 70 x 10^9/l.

Donori, kuri saņēmuši G-CSF, lai panāktu PBPC mobilizāciju, jānovēro, līdz hematoloģiskie rādītāji atgriežas normas robežās.

Veseliem donoriem pēc G-CSF lietošanas ir novērotas pārejošas citoģenētiskas izmaiņas. Šo izmaiņu nozīmīgums attiecībā uz hematoloģisku ļaundabīgo audzēju veidošanos nav zināms. Donoru ilgtermiņa novērošana, lai noteiktu drošumu, turpinās. Nevar izslēgt ļaundabīga mieloīda klona veicināšanas risku. Aferēzes centrā ieteicams veikt cilmes šūnu donoru sistemātisku reģistrēšanu un izsekošanu vismaz 10 gadus, lai nodrošinātu ilgtermiņa drošuma kontroli.

Veseliem donoriem un pacientiem pēc G-CSF lietošanas ir ziņots par biežiem, taču asimptomātiskiem splenomegālijas gadījumiem un ļoti retiem liesas plīsuma gadījumiem. Daži liesas plīsuma gadījumi bija letāli. Tādēļ rūpīgi jākontrolē liesas izmērs (piem., ar klīniskas izmeklēšanas vai ultraskaņas palīdzību). Donoriem un/vai pacientiem, kuri ziņo par sāpēm vēdera augšdaļā, kreisajā pusē vai pleca galā, jāapsver liesas plīsuma diagnoze.

Parastiem donoriem pēcreģistrācijas periodā ļoti reti ziņots par pulmonālām blakusparādībām (asins atkrēpošana, plaušu asiņošana, infiltrāti plaušās, aizdusa un hipoksija). Gadījumā, kad pastāv aizdomas par pulmonālām blakusparādībām, vai kad tās jau ir konstatētas, jāapsver filgrastima terapijas pārtraukšana un atbilstošas medicīniskās palīdzības sniegšana.

Īpaši piesardzības pasākumi pacientiem, kuri saņem ar filgrastimu mobilizētas alogēnas PBPC

Pašreiz pieejamie dati liecina, ka imunoloģiska mijiedarbība starp alogēnajiem PBPC transplantātiem un recipienta organismu var būt saistīta ar paaugstinātu akūtas un hroniskas transplantāta tremes risku, salīdzinot ar kaulu smadzeņu transplantāciju.

Īpaši piesardzības pasākumi pacientiem ar SHN

Asins šūnu skaits
Rūpīgi jākontrolē trombocītu skaits, jo īpaši filgrastima terapijas pirmajās nedēļās. Pacientiem, kuriem rodas trombocitopēnija, t.i., trombocītu skaits konsekventi ir < 100 000/mm^3, jāapsver iespēja uz laiku pārtraukt filgrastima lietošanu vai samazināt filgrastima devu.

Rodas arī citas asins šūnu izmaiņas, tostarp anēmija un mieloīdo cilmes šūnu skaita pārejošs pieaugums, kuru gadījumā jākontrolē šūnu skaits.

Transformācija uz leikozi vai mielodisplastisko sindromu
Nosakot smagas hroniskas neitropēnijas diagnozi, īpaši jāuzmanās, lai atšķirtu to no citiem asinsrades traucējumiem, piemēram, aplastiskas anēmijas, mielodisplāzijas un mieloleikozes. Pirms ārstēšanas jānosaka pilna asins aina ar leikocitāro formulu un trombocītu skaitu, kā arī jānovērtē kaulu smadzeņu morfoloģija un kariotips.

Klīniskajā pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar SHN, un kurus ārstēja ar filgrastimu, samērā reti (aptuveni 3 % gadījumu) novēroja mielodisplastisko sindromu (MDS) vai leikozi. To novēroja vienīgi pacientiem ar iedzimtu neitropēniju. MDS un leikoze ir slimības dabiskas komplikācijas un to saistība ar filgrastima terapiju ir neskaidra. Aptuveni 12 % pacientu, kuriem sākotnējā citoģenētiskā novērtējuma rezultāti bija normas robežās, vēlāk tika konstatētas patoloģijas, tostarp monosomija 7. Ja pacientiem ar SHN rodas patoloģiski citoģenētiskie rādītāji, rūpīgi jāizvērtē filgrastima terapijas radītais risks un ieguvumi; ja rodas MDS vai leikoze, filgrastima terapija jāpārtrauc. Šobrīd nav skaidrs, vai ar SHN slimojošu pacientu ilgstoša ārstēšana paaugstina citoģenētisku patoloģiju, MDS vai leikozes rašanās risku. Pacientiem ieteicams regulāri (aptuveni reizi 12 mēnešos) veikt kaulu smadzeņu morfoloģiskās un citoģenētiskās analīzes.

Citi īpaši piesardzības pasākumi
Jāizslēdz pārejošas neitropēnijas cēloņi, piemēram, vīrusu infekcija.

Filgrastima terapijas tieša ietekme ir liesas palielināšanās. Pētījumos trīsdesmit vienam procentam (31 %) pacientu tika konstatēta izpalpējama splenomegālija. Rentgenoloģiski noteikta liesas tilpuma palielināšanās radās filgrastima terapijas sākumā, un tai bija tendence sasniegt līdzsvara stāvokli. Devas samazināšana palēnināja vai apturēja liesas palielināšanos, bet 3 % pacientu bija nepieciešama splenektomija. Liesas izmērs regulāri jānovērtē. Lai noteiktu liesas tilpuma patoloģisku palielināšanos, pietiek ar izpalpēšanu.

Nelielam skaitam pacientu radās hematūrija vai proteīnūrija. Lai to kontrolētu, regulāri jāveic urīna analīzes.

Preparāta drošums un efektivitāte jaundzimušajiem un pacientiem ar autoimūnu neitropēniju nav pierādīta.

Īpaši piesardzības pasākumi pacientiem ar HIV infekciju

Asins šūnu skaits
Rūpīgi jākontrolē ANC, jo īpaši filgrastima terapijas pirmajās nedēļās. Dažiem pacientiem var būt ļoti strauja atbildreakcija uz filgrastima sākumdevu, kad novēro neitrofilo leikocītu skaita būtisku pieaugumu. Filgrastima lietošanas pirmajās 2-3 dienās ieteicams noteikt ANC. Pēc tam pirmajās divās nedēļās ANC ieteicams noteikt vismaz divreiz nedēļā, bet turpmāk balstterapijas laikā — reizi nedēļā vai katru otro nedēļu. Neregulāri lietojot filgrastimu devā 30 MSV (300 µg) dienā, pacienta ANC laika gaitā var ievērojami svārstīties. Lai noteiktu pacienta vidējo vai zemāko ANC, asins paraugus ANC noteikšanai ieteicams ņemt tieši pirms plānotajām filgrastima lietošanas reizēm.

Risks, kas saistīts ar palielinātām mielosupresīvu līdzekļu devām
Ārstēšana tikai ar filgrastimu neizslēdz trombocitopēniju un anēmiju mielosupresīvu līdzekļu dēļ. Ja pacients kopā ar filgrastima terapiju saņem lielākas šādu līdzekļu devas vai vairākus šādus līdzekļus, trombocitopēnijas un anēmijas risks viņam var būt paaugstināts. Ieteicams regulāri kontrolēt asinsainu (skatīt iepriekš).

Infekcijas un ļaundabīgi procesi, kas izraisa mielosupresiju
Neitropēniju var izraisīt oportūnistiskas infekcijas, piemēram, *Mycobacterium avium* kompleksa infekcija, kam raksturīga kaulu smadzeņu infiltrācija, vai ļaundabīgas slimības, piemēram, limfoma. Ja ir zināms, ka pacientiem ir infekcija, kam raksturīga kaulu smadzeņu infiltrācija, vai ļaundabīga slimība, papildus filgrastima lietošanai, lai novērstu neitropēniju, jāapsver piemērota terapija pamatslimības ārstēšanai. Filgrastima ietekme uz neitropēniju, kuras cēlonis ir kaulu smadzenes infiltrējoša infekcija vai ļaundabīga slimība, nav pilnībā apstiprināta.

Īpaši piesardzības pasākumi sirpjveida anēmijas gadījumā

Lietojot filgrastimu pacientiem ar sirpjveida šūnu anēmiju, ir ziņots par sirpjveida šūnu krīzi, kas dažos gadījumos bijusi letāla. Apsverot iespēju lietot filgrastimu pacientiem ar sirpjveida šūnu anēmiju, pacientiem jāievēro piesardzība un rūpīgi jāizvērtē iespējamais risks un ieguvumi.

Palīgvielas

Tevagrastim satur sorbītu. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu fruktozes nepanesību.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā pilnšļircē, – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Filgrastima drošums un efektivitāte, lietojot tajā pašā dienā, kad veikta mielosupresīva citotoksiska ķīmijterapija, nav skaidri pierādīts. Ņemot vērā strauji dalošos mieloīdo šūnu jutīgumu pret mielosupresīvu citotoksisku ķīmijterapiju, filgrastimu neiesaka lietot 24 stundas pirms un 24 stundas

pēc ķīmijterapijas. Provizoriskie dati, kas iegūti, nelielu skaitu pacientu vienlaikus ārstējot ar filgrastimu un 5-fluoruracilu, liecina, ka neitropēnija var kļūt smagāka.

Iespējamā mijiedarbība ar citiem asinsrades augšanas faktoriem un citokīniem klīniskajos pētījumos līdz šim nav pētīta.

Tā kā litijs veicina neitrofilo leikocītu atbrīvošanos, tas varētu pastiprināt filgrastima darbību. Lai gan oficiāli šāda mijiedarbība nav apstiprināta, nav datu, kas liecinātu par tās kaitīgumu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība
Dati par filgrastima lietošanu grūtniecības laikā nav pietiekami. Literatūrā ir ziņojumi, kuros ir pierādīta filgrastima spēja šķērsot placentāro barjeru grūtnieces organismā. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamais risks cilvēkiem nav zināms. Filgrastimu grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien nav absolūta nepieciešamība.

Barošana ar krūti
Nav zināms, vai filgrastims izdalās cilvēka pienā. Filgrastima izdalīšanās dzīvnieku pienā nav pētīta. Lēmums pārtraukt/turpināt bērna barošanu ar krūti vai pārtraukt/turpināt filgrastima terapiju jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no filgrastima terapijas sievietei.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Filgrastims maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja pacients jūt nogurumu, jāievēro piesardzība, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Klīniskajos pētījumos Tevagrastim lietoja 541 pacients ar vēzi un 188 veseli brīvprātīgie. Šajos klīniskajos pētījumos novērotais Tevagrastim drošuma profils bija identisks kā šajos pētījumos izmantotajām atsauces zālēm.

Par kapilāru noplūdes sindromu, kas ārstēšanas atlikšanas gadījumā var būt dzīvībai bīstams, vēža pacientiem, kuri saņem ķīmijterapiju pēc G-CSF lietošanas un veseliem brīvprātīgajiem, kuriem veic perifērisko asins cilmes šūnu mobilizāciju, ziņots retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100); skatīt 4.4. apakšpunktu un „Izvēlētu blakusparādību apraksts” sadaļu 4.8. apakšpunktā.

Saskaņā ar publicēto informāciju, filgrastima terapijas laikā novērotās blakusparādības un to biežums ir šādi.

Blakusparādības novērtē, ņemot vērā to rašanās biežumu.

Ļoti bieži:	≥ 1/10
Bieži:	≥ 1/100 līdz < 1/10
Retāk:	≥ 1/1 000 līdz < 1/100
Reti:	≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000
Ļoti reti:	< 1/10 000
Nav zināmi:	nevar noteikt pēc pieejamiem datiem.

Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības minētas to nopietnības samazinājuma secībā.

Ar vēzi slimojošiem pacientiem

Klīniskajos pētījumos biežākā nevēlamā blakusparādība saistībā ar filgrastimu, lietojot ieteiktajā devā, bija viegli izteiktas vai mērenas sāpes kaulos un skeleta muskuļos, kas radās 10 % pacientu, un smagas

sāpes kaulos un skeleta muskuļos, kas radās 3 % pacientu. Muskuļu sāpes parasti ārstē ar standarta pretsāpju līdzekļiem. Mazāk izplatītas nevēlamās blakusparādības ir urīna izvades traucējumi, lielākoties viegla vai mērena dizūrija.

Randomizētos, placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos filgrastims nepalielināja ar citotoksisku ķīmijterapiju saistītu nevēlamo blakusparādību biežumu. Ar filgrastimu/ķīmijterapiju un placebo/ķīmijterapiju ārstēti pacienti vienlīdz bieži ziņojuši par blakusparādībām, piemēram, sliktu dūšu un vemšanu, alopēciju, caureju, nogurumu, anoreksiju, mukozītu, galvassāpēm, izsitumiem, sāpēm krūtīs, vispārēju nespēku, iekaisušu kaklu, aizcietējumu un nenoteikta rakstura sāpēm.

Lietojot ieteiktās devas, attiecīgi 50, 35 un 25 % pacientu paaugstinājās laktāta dehidrogenāzes (LDH) un sārmainās fosfatāzes līmenis, kā arī urīnskābes un gamma-glutamiltransferāzes (GGT) līmenis serumā; šī paaugstināšanās bija atgriezeniska, atkarīga no devas un parasti viegli vai mēreni izteikta.

Atsevišķos gadījumos ziņots par pārejošu asinsspiediena pazeminināšanos, kura dēļ nebija vajadzīga klīniska ārstēšana.

Ziņots par transplantāta tremi un letāliem iznākumiem pacientiem, kuri saņēmuši G-CSF pēc alogēnas kaulu smadzeņu transplantācijas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Atsevišķos gadījumos ir ziņots par asinsvadu slimībām, tostarp okluzīvu vēnu slimību, pacientiem, kuri saņem lielas ķīmijterapijas devas, kam seko autologa kaulu smadzeņu transplantācija. Cēloņsakarība ar filgrastima lietošanu nav apstiprināta.

Ļoti retos gadījumos ir ziņots par ādas vaskulītu pacientiem, kuri ārstēti ar filgrastimu. Vaskulīta mehānisms pacientiem, kuri saņem filgrastimu, nav zināms.

Atsevišķos gadījumos ir ziņots par Svīta sindroma (akūtas febrilas dermatozes) rašanos. Tomēr, tā kā ievērojama daļa šādu pacientu slimoja ar leikozi, kam ir zināma saistība ar Svīta sindromu, cēloņsakarība ar filgrastima lietošanu nav apstiprināta.

Atsevišķos gadījumos it novērots reimatoīdā artrīta saasinājums.

Ziņots par pseidopodagras gadījumiem pacientiem ar vēzi, kuri ārstēti ar filgrastimu.

Dažos gadījumos ir ziņots par nevēlamām plaušu blakusparādībām, tostarp intersticiālu pneimoniju, plaušu tūsku un plaušu infiltrātiem, kā rezultātā radusies elpošanas mazspēja vai pieaugušo respiratorā distresa sindroms (RDS), kam var būt letāls iznākums (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Alerģiskas reakcijas: ir ziņots par alerģiskām reakcijām, tostarp anafilaksi, izsitumiem, nātreni, angioneirotisko tūsku, aizdusu un hipotensiju filgrastimu lietojošiem pacientiem, uzsākot vai turpinot terapiju. Kopumā vairāk šādu ziņojumu tika saņemts pēc zāļu i.v. lietošanas. Dažos gadījumos simptomi no jauna parādījušies, atsākot zāļu lietošanu, kas ļauj domāt par cēloņsakarību. Pacientiem, kuriem rodas spēcīga alerģiska reakcija, filgrastima lietošana jāpārtrauc pilnīgi.

Atsevišķos gadījumos ir ziņots par sirpjveida šūnu krīzi pacientiem ar sirpjveida anēmiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Paaugstināts sārmainās fosfatāzes, paaugstināts LDH, paaugstināts urīnskābes līmenis
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Galvassāpes
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Reti	Asinsvadu sistēmas traucējumi
	Retāk	Kapilāru noplūdes sindroms*
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži	Klepus, iekaisis kakls
	Ļoti reti	Plaušu infiltrāti
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Slikta dūša, vemšana
	Bieži	Aizcietējums, anoreksija, caureja, mukozīts
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Paaugstināts GGT līmenis
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Alopēcija, izsitumi
	Ļoti reti	Svīta sindroms, ādas vaskulīts
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Sāpes krūtīs, kaulu un skeleta muskuļu sāpes
	Ļoti reti	Reimatoīdā artrīta saasinājums
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Ļoti reti	Urīnizvades traucējumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži	Nogurums, vispārējs vājums
	Retāk	Nenoteikta rakstura sāpes
	Ļoti reti	Alerģiska reakcija
*Skatīt „Izvēlētu blakusparādību apraksts” sadaļu 4.8. apakšpunktā		

Veseliem donoriem, kuriem veic perifērisko asins cilmes šūnu mobilizāciju

Blakusparādība, par kuru ziņoja visbiežāk, bija viegli līdz mēreni izteiktas pārejošas sāpes kaulos un skeleta muskuļos. Pēc filgrastima lietošanas un leikoferēzes 41 % donoru novēroja leikocitozi (leikocītu skaits > 50 x 10^9/l), bet 35 % donoru — pārejošu trombocitopēniju (trombocītu skaits < 100 x 10^9/l).

Ir ziņots par pārejošu nedaudz paaugstinātu sārmainās fosfatāzes, LDH, AsAT un urīnskābes līmeni veseliem pacientiem, kuri saņēma filgrastimu; šīm blakusparādībām nebija klīnisku seku. Ļoti retos gadījumos novērota artrīta simptomu pastiprināšanās.

Ļoti retos gadījumos ir ziņots par simptomiem, kas ļauj domāt par smagu alerģisku reakciju.

Pētījumos, kuros piedalījušies PBPC donori, ir ziņots par galvassāpēm, kuru cēlonis varētu būt filgrastima lietošana.

Veseliem donoriem un pacientiem pēc G-CSF lietošanas ir ziņots par biežiem, taču asimptomātiskiem splenomegālijas gadījumiem un ļoti retiem liesas plīsuma gadījumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Parastiem donoriem pēcreģistrācijas periodā ziņots par pulmonālām blakusparādībām (asins atkrēpošana, plaušu asiņošana, infiltrāti plaušās, aizdusa un hipoksija) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Leikocitoze, trombocitopēnija
	Retāk	Liesas bojājumi
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Bieži	Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis, paaugstināts LDH līmenis
	Retāk	Paaugstināts AsAT līmenis, hiperurikēmija
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Galvassāpes
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Retāk	Kapilāru noplūdes sindroms*
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Sāpes kaulos un skeleta muskuļos
	Retāk	Reimatoīdā artrīta saasinājums
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Retāk	Smaga alerģiska reakcija
*Skatīt „Izvēlētu blakusparādību apraksts" sadaļu 4.8. apakšpunktā		

Pacientiem ar SHN

Ir ziņots par nevēlamo blakusparādību rašanos pacientiem ar SHN; dažas no blakusparādībām laika gaitā samazinās.

Visbiežāk saistībā ar filgrastimu novērotas sāpes kaulos, kā arī vispārējas sāpes kaulos un skeleta muskuļos.

Pārējās nevēlamās blakusparādības ir liesas palielināšanās, kas dažos gadījumos var būt progresējoša, un trombocitopēnija. Ir ziņots par galvassāpēm un caureju neilgi pēc filgrastima terapijas uzsākšanas; parasti šādas blakusparādības novēro mazāk kā 10 % pacientu. Ziņots arī par anēmiju un deguna asiņošanu.

Novērota pārejoša urīnskābes līmeņa serumā paaugstināšanās, kā arī pienskābes dehidrogenāzes un sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās; šīs blakusparādības nebija saistītas ar klīniskiem simptomiem. Novērota arī pārejoša, mēreni izteikta glikozes līmeņa paaugstināšanās tukšā dūšā.

Ar filgrastima terapiju iespējami saistītās nevēlamās blakusparādības, kas radās < 2 % pacientu ar SHN, bija reakcijas injekcijas vietā, galvassāpes, hepatomegālija, artralģija, alopēcija, osteoporoze un izsitumi.

Ilgstošas zāļu lietošanas laikā 2 % pacientu ar SHN radās ādas vaskulīts. Ir reģistrēti arī daži proteīnūrijas/hematūrijas gadījumi.

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Anēmija, splenomegālija
	Bieži	Trombocitopēnija
	Retāk	Liesas bojājumi
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Pazeminātsglikozes līmenis, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis, paaugstināts LDH līmenis, hiperurikēmija
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Galvassāpes
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Ļoti bieži	Deguna asiņošana
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Bieži	Caureja
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži	Hepatomegālija
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Alopēcija, ādas vaskulīts, sāpes injekcijas vietā, izsitumi
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Sāpes kaulos un skeleta muskuļos
	Bieži	Osteoporoze
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Retāk	Hematūrija, proteīnūrija

Pacientiem ar HIV infekciju

Klīniskajos pētījumos vienīgā blakusparādība, kuru varēja pamatoti uzskatīt par saistītu ar filgrastima lietošanu, bija sāpes kaulos un skeleta muskuļos, galvenokārt viegli līdz mēreni izteiktas sāpes kaulos un mialģija. Šo blakusparādību biežums bija tāds pats, kā pacientiem ar vēzi.

Mazāk nekā 3 % pacientu konstatēta liesas palielināšanās. Visos gadījumos, veicot fizisku izmeklēšanu, tika konstatēts, ka tā ir viegli vai mēreni izteikta, un klīniskā norise bija labdabīga; nevienam pacientam netika diagnosticēts hipersplenisms, kā arī netika veikta splenektomija. Tā liesas palielināšanos ar HIV inficētiem pacientiem novēro samērā bieži un to dažādā smaguma pakāpe novēro vairumam pacientu ar AIDS, šīs parādības saistība ar filgrastima lietošanu ir neskaidra.

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Bieži	Liesas bojājumi
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Sāpes kaulos un skeleta muskuļos

Izvēlētu blakusparādību apraksts

Pēcreģistrācijas periodā, lietojot G-CSF, ziņots par kapilāru nolpūdes sindroma gadījumiem. Tie parasti radās pacientiem ar progresējošām ļaundabīgām slimībām, sepsi, lietojot vairākas ķīmijterapijas zāles, vai kuriem tika veikta aferēze (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav ziņots par pārdozēšanas gadījumiem.

Pārtraucot filgrastima terapiju, cirkulējošo neitrofilo leikocītu skaits 1-2 dienu laikā parasti samazinās par 50 %, bet pēc tam 1-7 dienu laikā atgriežas normas robežās.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnstimulatori, koloniju stimulētājfaktori; ATĶ kods: L03AA02.

Tevagrastim ir līdzīgas bioloģiskās izcelsmes zāles. Sīkāka informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē http://www.ema.europa.eu/.

Cilvēka G-CSF ir glikoproteīns, kas regulē funkcionālo neitrofilo leikocītu sintēzi un izdalīšanos no kaulu smadzenēm. Tevagrastim, kura sastāvā ir r-metHuG-CSF (filgrastims), ievērojami palielina neitrofilo leikocītu skaitu perifēriskajās asinīs 24 stundu laikā, nedaudz palielinot arī monocītu skaitu. Dažiem pacientiem ar SHN filgrastims var izraisīt arī cirkulējošo eozinofilo un bazofilo leikocītu skaita nelielu pieaugumu, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem; dažiem no šiem pacientiem pirms ārstēšanas var būt eozinofilija vai bazofilija. Ieteicamo devu robežās neitrofilo leikocītu skaita pieaugums ir atkarīgs no devas. Hemotakses un fagocitozes funkcijas testos filgrastima lietošanas ietekmē radušies neitrofilie leikocīti uzrādīja normāli vai uzlabotu funkciju. Pēc filgrastima terapijas pārtraukšanas cirkulējošo leikocītu skaits 1-2 dienu laikā samazinās par 50 %, un pēc tam 1-7 dienu laikā tas atgriežas normas robežās.

Filgrastima lietošana pacientiem, kuriem veic citotoksisku ķīmijterapiju, būtiski samazina neitropēnijas un febrilas neitropēnijas biežumu, smaguma pakāpi un ilgumu. Ārstēšana ar filgrastimu būtiski samazina febrilas neitropēnijas ilgumu, antibiotiku lietošanu un hospitalizāciju pēc ķīmijterapijas sākšanas akūtas mieloleikozes gadījumā vai veicot mieloablatīvu terapiju, kam seko kaulu smadzeņu transplantācija. Drudža biežuma un dokumentēto infekciju biežuma samazināšanās nav konstatēta. Drudža ilgums nemazinājās pacientiem, kuriem tika veikta mieloablatīva terapija, kam sekoja kaulu smadzeņu transplantācija.

Filgrastima monoterapija vai tā lietošana pēc ķīmijterapijas mobilizē asins cilmes šūnas perifēriskajās asinīs. Šādas autologas PBPC var iegūt un infūzijas ceļā ievadīt pēc lielām citotoksiskas terapijas devām, aizstājot vai papildinot kaulu smadzeņu transplantāciju. PBPC ievadīšana infūzijas ceļā paātrina asinsrades atjaunošanos, tā mazinot ar asiņošanu saistītu komplikāciju riska ilgumu un nepieciešamību pēc trombocītu pārliešanas.

Ar filgrastimu mobilizētu alogēnu PBPC recipientiem novēroja ievērojami straujāku hematoloģisku atveseļošanos, kā rezultātā būtiski saīsinājās laiks, kādā bez atbalsta atjaunojās trombocītu funkcija, salīdzinot ar alogēnu kaulu smadzeņu transplantāciju.

Viena Eiropā veiktā retrospektīvā pētījuma dati par G-CSF lietošanu pēc alogēnas kaulu smadzeņu transplantācijas akūtas leikozes pacientiem liecina par paaugstinātu transplantāta tremes risku, ar ārstēšanu saistītu mirstību (*treatment related mortality* – TRM) un mirstību pacientiem, kuri saņēmuši G-CSF. Citā retrospektīvā starptautiskā pētījumā akūtas vai hroniskas mieloleikozes pacientiem netika konstatēta ietekme uz transplantāta tremes, TRM un mirstības risku. Alogēno transplantāciju pētījumu metaanalīzē, kurā tika ietverti rezultāti no deviņiem prospektīviem, randomizētiem pētījumiem, 8 retrospektīviem pētījumiem un 1 individuāla gadījuma-kontroles pētījuma, netika konstatēta ietekme uz akūtas vai hroniskas transplantāta tremes vai ar ārstēšanu saistītas agrīnas mirstības risku.

Transplantāta tremes un TRM relatīvais risks (95% TI) pēc G-CSF lietošanas pēc alogēnas kaulu smadzeņu transplantācijas					
Publikācija	*Pētījuma periods*	*N*	*Akūta II-IV pakāpes transplantāta treme*	*Hroniska transplantāta treme*	*TRM*

Metaanalīze (2003)	1986-2001[a]	1 198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Eiropas retrospektīvais pētījums (2004)	1992-2002[b]	1 789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Starptautiskais retrospektīvais pētījums (2006)	1995-2000[b]	2 110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)
[a]Analīzē tika ietverti kaulu smadzeņu transplantācijas pētījumi šajā periodā; dažos pētījumos tika izmantots GM-CSF (granulocītu-makrofāgu kolonijas stimulējošais faktors) [b]Analīzē tika ietverti pacienti, kuri šajā periodā saņēma kaulu smadzeņu transplantātu					

Pirms alogēnas PBPC transplantācijas, filgrastima lietošana veseliem donoriem PBPC mobilizācijas nolūkā no lielākās daļas donoru pēc divām leikoferēzes procedūrām ļauj iegūt 4 x 10^6 $CD34^+$ šūnas/kg recipienta ķermeņa masas. Veseliem donoriem lieto devu 10 µg/kg dienā subkutānas injekcijas veidā 4-5 dienas pēc kārtas.

Filgrastima lietošana pacientiem (bērniem vai pieaugušajiem) ar smagu hronisku neitropēniju (smagu iedzimtu (ciklisku vai idiopātisku) neitropēniju) uz ilgāku laiku palielina absolūto neitrofilo leikocītu skaitu perifēriskajās asinīs un samazina infekciju un ar to saistīto traucējumu biežumu.

Filgrastima lietošana ar HIV inficētiem pacientiem saglabā normālu neitrofilo leikocītu skaitu, kas ļauj ievērot pretvīrusu un/vai citu mielosupresīvu līdzekļu lietošanas shēmu. Nav pierādījumu, ka ar HIV inficētiem pacientiem, kurus ārstē ar filgrastimu, pastiprinātos HIV replicēšanās.

Tāpat kā citiem asinsrades augšanas faktoriem, G-CSF *in vitro* ir pierādīta spēja stimulēt cilvēka endotēlija šūnas.

Tevagrastim efektivitāte un drošums ir novērtēts randomizētos, kontrolētos III fāzes pētījumos, kuros piedalījušies pacienti ar krūts vēzi, plaušu vēzi un ne-Hodžkina limfomu. Netika konstatētas būtiskas atšķirības starp Tevagrastim un atsauces preparātu attiecībā uz smagas neitropēnijas ilgumu un febrilas neitropēnijas biežumu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Randomizētā, aizklātā, krustotā, vienas devas pētījumā, kurā piedalījās 196 veseli brīvprātīgie, tika konstatēts, ka Tevagrastim farmakokinētiskais profils pēc subkutānas un intravenozas lietošanas bija pielīdzināms atsauces preparāta farmakokinētiskajam profilam.

Gan pēc subkutānas, gan intravenozas lietošanas filgrastima klīrenss notika pēc pirmā loka metabolisma principa. Filgrastima eliminācijas pusperiods serumā ir aptuveni 3,5 stundas, un tā klīrenss ir aptuveni 0,6 ml/min/kg. Nepārtraukta filgrastima infūzija 28 dienu garumā pacientiem, kuri atveseļojās pēc autologas kaulu smadzeņu transplantācijas, neradīja zāļu uzkrāšanos un tai pielīdzināmu eliminācijas pusperiodu. Pastāv pozitīva lineāra sakarība starp filgrastima devu un koncentrāciju serumā, neatkarīgi no tā, vai to ievada intravenozi, vai subkutāni. Pēc ieteicamās devas subkutānas lietošanas koncentrācija serumā virs 10 ng/ml saglabājās 8-16 stundas. Izkliedes tilpums asinīs ir aptuveni 150 ml/kg.

Pacientiem, kuri slimo ar vēzi, Tevagrastima un atsauces preparāta farmakokinētiskais profils bija salīdzināms gan pēc vienreizējas, gan atkārtotas subkutānas lietošanas.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, genotoksicitāti un lokālo panesamību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Atkārtotu devu toksicitātes standartpētījumos iegūtie preklīniskie dati liecināja par paredzamu farmakoloģisku iedarbību, tostarp leikocītu skaita pieaugumu, mieloīdu hiperplāziju kaulu smadzenēs, asinsradi ārpus kaulu smadzenēm un liesas palielināšanos.

Ietekme uz žurku tēviņu vai mātīšu auglību, nedz arī uz žurku grūsnību netika konstatēta. Pētījumos ar žurkām un trušiem nav iegūti dati, ka filgrastimam varētu būt teratogēna iedarbība. Trušiem novēroja biežāku embrija bojāeju, taču kroplības netika novērotas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Ledus etiķskābe
Nātrija hidroksīds
Sorbīts (E420)
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Tevagrastim nedrīkst atšķaidīt ar nātrija hlorīda šķīdumu.

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

Atšķaidītu filgrastimu var adsorbēt stikls un plastmasa, ja vien tas nav atšķaidīts saskaņā ar 6.6. apakšpunktā dotajiem norādījumiem.

6.3. Uzglabāšanas laiks

30 mēneši.

Pēc atšķaidīšanas: ir pierādīts, ka atšķaidīts šķīdums infūzijām ir ķīmiski un fizikāli stabils 24 stundas, uzglabājot temperatūrā 2 °C-8 °C. No mikrobioloģijas viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās nelieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbild lietotājs, un normālos apstākļos uzglabāšanas laikam nevajadzētu pārsniegt 24 stundas 2 °C-8 °C temperatūrā, ja atšķaidīšana veikta kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C-8 °C).

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Pilnšļirce (I tipa stikls) ar injekcijas adatu (nerūsējošais tērauds) un adatas aizsargu vai bez tā.

Iepakojumā ir 1, 5 vai 10 pilnšļirces ar 0,5 ml šķīduma vai vairāku devu iepakojums ar 10 (2 iepakojumi pa 5) pilnšļircēm ar 0,5 ml šķīduma.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Ja vajadzīgs, Tevagrastim var atšķaidīt ar 50 mg/ml (5 %) glikozes šķīdumu infūzijām.

Nekādā gadījumā nav ieteicams atšķaidījums ar galīgo koncentrāciju zem 0,2 MSV (2 µg)/ml.

Pirms lietošanas šķīdums vizuāli jāpārbauda. Lietot drīkst vienīgi dzidru šķīdumu bez redzamām daļiņām.

Pacientiem, kurus ārstē ar filgrastimu, kas atšķaidīts līdz koncentrācijai zem 1,5 MSV (15 µg)/ml, jāpievieno cilvēka seruma albumīni (HSA), lai galīgā koncentrācija būtu 2 mg/ml.

Piemērs: ja injekcijas galīgais tilpums ir 20 ml un filgrastima kopējā deva ir mazāka par 30 MSV (300 µg), tas jāievada kopā ar 0,2 ml 200 mg/ml (20 %) cilvēka albumīnu šķīduma.

Ja Tevagrastim ir atšķaidīts ar 50 mg/ml (5 %) glikozes šķīdumu infūzijām, tas ir savietojams ar stiklu un daudziem plastmasas materiāliem, tostarp PVH, poliolefīnu (polipropilēna un polietilēna kopolimērs) un polipropilēnu.

Tevagrastim sastāvā nav konservantu. Ņemot vērā mikrobioloģiska piesārņojuma iespējamo risku, Tevagrastim šļirces paredzētas vienreizējai lietošanai.

Ja Tevagrastim nejauši tiek sasaldēts, tā stabilitāte netiek negatīvi ietekmēta.

Pilnšļirces ar adatas aizsargu izmantošana

Adatas aizsargs nosedz adatu pēc injekcijas, lai nepieļautu saduršanos ar adatu. Tas neietekmē šļirces darbību. Lēnām un vienmērīgi nospiediet virzuli, kamēr ir ievadīta visa deva, un virzuli vairs nav iespējams nospiest. Turot virzuli nospiestu, izvelciet šļirci no pacienta injekcijas vietas. Adatas aizsargs nosegs adatu, kad tiks atlaists virzulis.

Pilnšļirces bez adatas aizsarga izmantošana

Ievadiet devu, atbilstoši standarta protokolam.

Iznīcināšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2008. gada. 15. septembris.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2013. 19. jūlijs.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē http://www.ema.europa.eu/.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tevagrastim 48 MSV/0,8 ml šķīdums injekcijām vai infūzijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml šķīduma injekcijām vai infūzijām satur 60 miljonus starptautisko vienību [MSV] (600 µg) filgrastima *(filgrastim).*

Katra pilnšļirce satur 48 MSV (480 µg) filgrastima 0,8 ml šķīduma injekcijām vai infūzijām.

Filgrastimu (rekombinantais metionila cilvēka granulocītu koloniju stimulētājfaktors) ražo *Escherichia coli* K802, izmantojot DNS rekombinanto tehnoloģiju.

Palīgviela ar zināmu iedarbību
katrs mililitrs šķīduma satur 50 mg sorbīta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām vai infūzijām.

Dzidrs, bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Tevagrastim ir indicēts, lai mazinātu neitropēnijas ilgumu un febrilas neitropēnijas rašanos pacientiem, kuriem ar citotoksisku ķīmijterapiju ārstē ļaundabīgu audzēju (izņēmums ir hroniska mieloleikoze un mielodisplastiskais sindroms), kā arī lai mazinātu neitropēnijas ilgumu pacientiem, kuri saņem mieloablatīvo terapiju pēc kaulu smadzeņu transplantācijas un ir pakļauti paaugstinātam ilgstošas un smagas neitropēnijas riskam. Filgrastima drošums un efektivitāte pieaugušajiem un bērniem, kuri saņem citotoksisku ķīmijterapiju, ir līdzīgs.

Tevagrastim ir indicēts perifērisko asins cilmes šūnu (PBPC) mobilizācijai.

Pacientiem (bērniem vai pieaugušajiem) ar smagu iedzimtu ciklisku vai idiopātisku neitropēniju, kuriem absolūtais neitrofilo leikocītu skaits (*absolute neutrophil count* — ANC) ir $\leq 0,5 \times 10^9$/l un kuriem anamnēzē ir smagas vai atkārtotas infekcijas, indicēta ilgstoša Tevagrastim lietošana, lai palielinātu neitrofilo leikocītu skaitu un mazinātu ar infekciju saistītu traucējumu ilgumu.

Tevagrastim indicēts ilgstošas neitropēnijas ārstēšanai (ANC mazāks par vai vienāds ar $1,0 \times 10^9$/l) pacientiem ar progresējošu HIV infekciju, lai mazinātu bakteriālu infekciju risku, kad nevar izmantot citas neitropēnijas kontrolēšanas iespējas.

4.2. Devas un lietošanas veids

Īpašas prasības

Filgrastima terapiju drīkst nozīmēt vienīgi sadarbībā ar onkoloģijas centru, kam ir pieredze darbā ar granulocītu koloniju stimulētājfaktoru (*granulocyte-colony stimulating factor* — G-CSF) un hematoloģijā, kā arī vajadzīgais diagnostikas aprīkojums. Mobilizācijas un aferēzes procedūras jāveic

sadarbībā ar onkoloģijas-hematoloģijas centru, kam ir pietiekama pieredze šajā jomā un kur iespējams veikt atbilstošu asins cilmes šūnu kontroli.

Noteikta citotoksiska ķīmijterapija

Filgrastima ieteicamā deva ir 0,5 MSV (5 µg)/kg dienā. Filgrastima pirmo devu nedrīkst ievadīt ātrāk kā 24 stundas pēc citotoksiskās ķīmijterapijas. Filgrastimu var nozīmēt katru dienu subkutānu injekciju veidā vai intravenozu infūziju veidā, atšķaidot ar glikozes 50 mg/ml (5 %) šķīdumu infūzijām un ievadot 30 minūtes ilgas infūzijas veidā (norādījumus par atšķaidīšanu skatīt 6.6. apakšpunktā).

Vairumā gadījumu priekšroka tiek dota subkutānai lietošanai. Vienreizējas devas pētījumā ir konstatēti daži fakti, kas ļauj domāt, ka intravenoza lietošana varētu saīsināt zāļu darbības ilgumu. To klīniskais nozīmīgums attiecībā uz vairāku devu ievadīšanu nav noskaidrots. Zāļu ievadīšanas veida izvēlei, jāpamatojas uz individuāliem klīniskajiem apstākļiem. Randomizētos klīniskajos pētījumos tika izmantota deva 23 MSV (230 µg)/m^2 dienā (4,0-8,4 µg/kg dienā), ko ievadīja subkutāni.

Filgrastima lietošana katru dienu jāturpina tik ilgi, līdz atjaunojies normāls neitrofilo leikocītu skaits pēc tam, kad tas bijis sasniedzis zemāko punktu. Pēc ķīmijterapijas ierobežotu audzēju, limfomas vai limfoleikozes ārstēšanai paredzamais terapijas ilgums, kāds vajadzīgs šo kritēriju izpildei, būs līdz 14 dienas. Pēc akūtas mieloleikozes ārstēšanas uzsākšanas un nostiprināšanas terapija būt ievērojami ilgāka (līdz 38 dienas) atkarībā no pielietotās citotoksiskās ķīmijterapijas veida, devas un shēmas.

Pacientiem, kuri saņem citotoksisku ķīmijterapiju, parasti 1-2 dienas pēc filgrastima terapijas uzsākšanas novēro neitrofilo leikocītu skaita pārejošu palielināšanos. Tomēr, lai panāktu ilgtspējīgu terapeitisko atbildreakciju, filgrastima terapiju nedrīkst pārtraukt, pirms neitrofilo leikocītu skaits nav bijis sasniedzis zemāko punktu un pēc tam atgriezies normas robežās. Filgrastima terapijas priekšlaicīga pārtraukšana pirms paredzamā neitrofilo leikocītu skaita viszemākā līmeņa sasniegšanas nav ieteicama.

Pacienti, kuri pēc kaulu smadzeņu transplantācijas saņēmuši mieloablatīvo terapiju

Filgrastima ieteicamā sākumdeva ir 1,0 MSV (10 µg)/kg dienā, ievadot 30 minūtes vai 24 stundas ilgas intravenozas infūzijas veidā, vai 1,0 MSV (10 µg)/kg dienā, ievadot 24 stundas ilgas nepārtrauktas subkutānas infūzijas veidā. Filgrastims jāizšķīdina 20 ml 50 mg/ml (5 %) glikozes šķīduma infūzijām (norādījumus par atšķaidīšanu skatīt 6.6. apakšpunktā).

Filgrastima pirmo devu nedrīkst ievadīt ātrāk kā 24 stundas pēc citotoksiskās ķīmijterapijas vai 24 stundas pēc kaulu smadzeņu infūzijas.

Pēc tam, kad neitrofilo leikocītu skaits sasniedzis zemāko punktu, filgrastima dienas deva jātitrē atkarībā no neitrofilo leikocītu atbildreakcijas, vadoties pēc šādas shēmas.

Neitrofilo leikocītu skaits	**Filgrastima devas pielāgošana**
> 1,0 x 10^9/l 3 dienas pēc kārtas	Samazināt līdz 0,5 MSV (5 µg)/kg dienā
Tad, ja ANC saglabājas > 1,0 x 10^9/l vēl 3 dienas pēc kārtas	Pārtraukt lietot filgrastimu

Ja ANC ārstēšanas laikā samazinās līdz < 1,0 x 10^9/l, filgrastima deva atkal jāpalielina saskaņā ar iepriekš sniegtajiem norādījumiem.

Veicot PBPC mobilizāciju pacientiem, kuri saņem mielosupresīvu vai mieloablatīvu terapiju, kam seko autologu perifērisko asins cilmes šūnu transplantācija

Ja lieto tikai filgrastimu, tā ieteicamā deva PBPC mobilizācijas gadījumā ir 1,0 MSV (10 µg)/kg dienā, veicot nepārtrauktu subkutānu infūziju 24 stundu garumā vai vienu subkutānu injekcija dienā 5-7 dienas pēc kārtas. Lai ievadītu filgrastimu ievadītu infūzijas veidā, tas jāizšķīdina 20 ml 50 mg/ml (5 %) glikozes šķīduma infūzijām (norādījumus par atšķaidīšanu skatīt 6.6. apakšpunktā).

Leikoferēzes laiks: bieži vien pietiek ar 1 vai 2 leikoferēzes procedūrām 5. un 6. dienā. Citos apstākļos var būt vajadzīgas papildu leikoferēzes procedūras. Filgrastima lietošana jāturpina līdz pēdējai leikoferēzes procedūrai.

Filgrastima ieteicamā deva PBPC mobilizācijas gadījumā pēc mielosupresīvas ķīmijterapijas ir 0,5 MSV (5 µg)/kg dienā, ko ievada subkutānas injekcijas veidā, sākot ar pirmo dienu pēc ķīmijterapijas beigām, līdz neitrofilo leikocītu skaits sasniedzis zemāko punktu un atgriezies normas robežās. Leikoferēze jāveic laikposmā, kad ANC no < 0,5 x 10^9/l pieaudzis līdz > 5,0 x 10^9/l. Pacientiem, kuriem nav veikta plaša ķīmijterapija, nereti pietiek ar vienu leikoferēzes procedūru. Citos apstākļos ieteicamas papildu leikoferēzes procedūras.

PBPC mobilizācijai veseliem donoriem pirms alogēnas perifērisko asins cilmes šūnu transplantācijas

PBPC mobilizācijai veseliem donoriem filgrastims jālieto devā 1,0 MSV (10 µg)/kg dienā subkutāni 4-5 dienas pēc kārtas. Piektajā dienā jāsāk leikoferēze, kas, ja nepieciešams, jāturpina līdz sestajai dienai, lai iegūtu 4 x 10^6 $CD34^+$ šūnas uz kg recipienta ķermeņa masas.

Pacientiem ar smagu hronisku neitropēniju (SHN)

Iedzimta neitropēnija
Ieteicamā sākumdeva ir 1,2 MSV (12 µg)/kg dienā, ievadot subkutāni vienreizējas devas vai dalītu devu veidā.

Idiopātiska vai cikliska neitropēnija
Ieteicamā sākumdeva ir 0,5 MSV (5 µg)/kg dienā, ievadot subkutāni vienreizējas devas vai dalītu devu veidā.

Devas pielāgošana
Filgrastims jālieto katru dienu subkutānu injekciju veidā, līdz sasniegts un noturēts neitrofilo leikocītu skaits virs 1,5 x 10^9/l. Kad panākta atbildreakcija, jānosaka minimālā efektīvā deva šāda līmeņa saglabāšanai. Lai saglabātu atbilstošu neitrofilo leikocītu skaitu, vajadzīga ilgstoša zāļu lietošana katru dienu. Pēc vienas vai divām ārstēšanas nedēļām atkarībā no pacienta atbildes reakcijas sākumdevu var dubultot vai samazināt uz pusi. Pēc tam devu ik pēc 1 līdz 2 nedēļām var individuāli pielāgot, lai vidējais neitrofilo leikocītu skaits saglabātos robežās no 1,5 x 10^9/l līdz 10 x 10^9/l. Pacientiem, kuriem ir smagas infekcijas, var apsvērt straujāku devas kāpināšanu. Klīniskajos pētījumos 97 % pacientu, kuriem novēroja atbildreakciju, tā bija pilnīga pie devas ≤ 2,4 MSV (24 µg)/kg dienā. Nav pierādīts filgrastima drošums ilgtermiņā, ja to pacientiem ar SHN lieto devā virs 2,4 MSV (24 µg)/kg dienā.

Pacientiem ar HIV infekciju

Neitropēnijas novēršanai
Filgrastima ieteicamā sākumdeva ir 0,1 MSV (1 µg)/kg dienā, ievadot subkutānas injekcijas veidā, un maksimālā titrējamā deva ir 0,4 MSV (4 µg)/kg dienā, līdz izdevies panākt un saglabāt normālo neitrofilo leikocītu skaitu (ANC > 2,0 x 10^9/l). Klīniskajos pētījumos šādām devām atbildreakciju novēroja > 90 % pacientu, un neitropēniju novērst izdevās vidēji 2 dienās.

Nelielam skaitam pacientu (< 10 %) neitropēnijas novēršanai bija vajadzīgas devas līdz 1,0 MSV (10 µg)/kg dienā.

Normāla neitrofilo leikocītu skaita saglabāšanai
Kad neitropēnija novērsta, jānosaka minimālā efektīvā deva normāla neitrofilo leikocītu skata saglabāšanai. Ieteicams pielāgot sākumdevu, pārejot uz zāļu subkutānu injicēšanu katru otro dienu devā 30 MSV (300 µg) dienā. Atkarībā no pacienta ANC, var būt nepieciešama arī tālāka devas pielāgošana, lai neitrofilo skaits saglabātos > 2,0 x 10^9/l. Klīniskajos pētījumos, lai ANC saglabātos virs > 2,0 x 10^9/l, devu 30 MSV (300 µg) bija nepieciešams ievadīt 1 līdz 7 dienas nedēļā, un vidējais zāļu lietošanas biežums bija 3 dienas nedēļā. Lai ANC saglabātu > 2,0 x 10^9/l, var būt nepieciešama zāļu ilgstoša lietošana.

Specifiskas pacientu grupas

Vecāka gadagājuma pacienti
Filgrastima klīniskajos pētījumos ir piedalījies arī neliels skaits vecāka gadagājuma pacientu, taču īpaši pētījumi ar šo pacientu grupu nav veikti, tādēļ īpašus ietiekamus par devām sniegt nevar.

Pacienti ar nieru vai aknu darbības traucējumiem
Pētījumos par filgrastima lietošanu pacientiem ar smagiem nieru vai aknu darbības traucējumiem konstatēts, ka filgrastima farmakokinētika un farmakodinamika šādos gadījumos ir identiska kā veseliem indivīdiem. Devas pielāgošana šādos apstākļos nav nepieciešama.

Lietošana bērniem SHN un vēža gadījumā
Sešdesmit pieci procenti pacientu SHN izmēģinājuma programmā bija jaunāki par 18 gadiem. Ārstēšanas efektivitāte šajā grupā, ko galvenokārt veidoja pacienti ar iedzimtu neitropēniju, bija viennozīmīgi skaidra. Attiecībā uz bērniem, kuriem ārstēja smagu hronisku neitropēniju, drošuma profila atšķirības netika novērotas.

Klīnisko pētījumu dati attiecībā uz bērniem liecina, ka filgrastima drošums un efektivitāte pieaugušajiem un bērniem, kuri saņem citotoksisku ķīmijterapiju, ir identisks.

Ieteicamās devas bērniem ir tādas pašas kā pieaugušajiem, kuri saņem mielosupresīvu citotoksisku ķīmijterapiju.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Īpaši brīdinājumi

Filgrastimu nedrīkst lietot, lai palielinātu citotoksiskās ķīmijterapijas devu ārpus noteiktajām lietošanas shēmām (skatīt tālāk).

Filgrastimu nedrīkst lietot pacientiem ar smagu iedzimtu neitropēniju (Kostmana sindromu), kuras gadījumā ir patoloģiska citoģenētiska (skatīt tālāk).

Īpaši piesardzības pasākumi pacientiem ar akūtu mieloleikozi

Ļaundabīgo šūnu augšana
Granulocītu koloniju stimulētājfaktors var veicināt mieloīdo šūnu augšanu *in vitro*, un līdzīgu ietekmi var novērot arī uz dažām ne-mieloīdām šūnām *in vitro*.

Filgrastima drošums un efektivitāte, lietojot to pacientiem ar mielodisplastisko sindromu vai hronisku mieloleikozi, nav pierādīti. Tādēļ filgrastims nav indicēts šādu traucējumu ārstēšanai. Īpaša uzmanība jāpievērš tam, lai hroniskas mieloleikozes saasinājumu atšķirtu no akūtas mieloleikozes.

Ņemot vērā ierobežotos datus par drošumu un efektivitāti, pacientiem ar sekundāru AML filgrastims jālieto piesardzīgi.

Nav pierādīts filgrastima drošums un efektivitāte, lietojot to agrāk neārstētiem AML pacientiem līdz 55 gadu vecumam ar labu citoģenētiku [t(8;21), t(15;17) un inv(16)].

Citi īpaši piesardzības pasākumi
Pacientiem ar vienlaikus esošām osteoporotiskām kaulu slimībām, kuri saņem nepārtrauktu filgrastima terapiju vairāk kā 6 mēnešu garumā, var būt indicēta kaulu blīvuma kontrole.

Retos gadījumos pēc G-CSF lietošanas ir ziņots par nevēlamām blakusparādībām, kas skar plaušas. Lielāks risks var būt pacientiem, kuriem nesen bijuši plaušu infiltrāti vai pneimonija. Plaušu simptomu, piemēram, klepus, drudža un aizdusas sākums saistībā ar rentgenoloģiskām plaušu infiltrātu pazīmēm un plaušu darbības pasliktināšanos var būt pazīmes, kas brīdina par pieaugušo respiratorā distresa sindromu (RDS). Tādos gadījumos jāpārtrauc lietot filgrastims un jāveic atbilstoša ārstēšana.

Pēc G-CSF lietošanas ir ziņots par kapilāru noplūdes sindromu, ko raksturo hipotensija, hipoalbuminēmija, tūska un hemokoncentrācija. Pacienti, kuriem attīstās kapilāru noplūdes sindroma simptomi, rūpīgi jānovēro un viņiem jāveic standarta simptomātiska ārstēšana, kas var ietvert intensīvās aprūpes nepieciešamību (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Īpaši piesardzības pasākumi pacientiem ar vēzi

Leikocitoze
Leikocītu skaits 100 x 10^9/l vai lielāks tika novērots mazāk kā 5 % pacientu, kuri saņēma filgrastimu devās virs 0,3 MSV/kg dienā (3 µg/kg dienā). Nav saņemti ziņojumi par nevēlamajām blakusparādībām, kas būtu tieši saistāmas ar šādu leikocitozes pakāpi. Tomēr, ņemot vērā iespējamo risku saistībā ar smagu leikocitozi, filgrastima terapijas laikā regulāri jānosaka leikocītu skaits. Ja pēc paredzamā zemākā punkta leikocītu skaits pārsniedz 50 x 10^9/l, filgrastima lietošana nekavējoties jāpārtrauc. Tomēr, lietojot filgrastimu PBPC mobilizācijai, filgrastima lietošana jāpārtrauc vai tā deva jāsamazina tad, ja leikocītu skaits pieaug līdz > 70 x 10^9/l.

Ar palielinātu ķīmijterapijas devu saistītie riski
Īpaša piesardzība jāievēro, ārstējot pacientus ar lielām ķīmijterapijas devām, jo nav pierādīts labāks iznākums saistībā ar audzēju, bet ķīmijterapijas līdzekļu intensificētās devas var izraisīt pastiprinātu toksicitāti, tostarp kardiālu, pulmonālu, neiroloģisku un dermatoloģisku iedarbību (skatīt izmantotā ķīmijterapijas līdzekļa zāļu aprakstu).

Filgrastima monoterapija neizslēdz trombocitopēniju un anēmiju mielosupresīvas ķīmijterapijas dēļ. Ja pacients saņem lielākas ķīmijterapijas devas (piem., pilnas devas noteiktajā shēmā), viņam var būt paaugstināts trombocitopēnijas un anēmijas risks. Ieteicams regulāri kontrolēt trombocītu skaitu un hematokrītu. Īpaša piesardzība jāievēro, lietojot atsevišķus ķīmijterapijas līdzekļus vai to kombinācijas, ja ir zināms, ka šie līdzekļi var izraisīt smagu trombocitopēniju.

Ir pierādīts, ka filgrastima mobilizētās PBPC samazina trombocitopēnijas smaguma pakāpi un ilgumu pēc mielosupresīvas vai mieloablatīvas ķīmijterapijas.

Citi īpaši piesardzības pasākumi
Pētījumi par filgrastima iedarbību pacientiem ar būtiski samazinātu mieloīdo cilmes šūnu skaitu nav veikti. Filgrastims primāri darbojas uz neitrofilo leikocītu prekursoriem, palielinot neitrofilo leikocītu skaitu. Tādēļ pacientiem ar samazinātu prekursoru skaitu (piemēram, pacientiem, kuri ārstēti ar plašu staru terapiju vai ķīmijterapiju, kā arī pacientiem ar kaulu smadzeņu infiltrāciju vai audzēju) var būt pavājināta neitrofilo leikocītu reakcija.

Ziņots par transplantāta tremi un letāliem iznākumiem pacientiem, kuri saņēmuši G-CSF pēc alogēnas kaulu smadzeņu transplantācijas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Augšanas faktora terapijas rezultātā paaugstināta kaulu smadzeņu hematopoētiskā aktivitāte ir bijusi saistīta ar pārejošām pozitīvām atradnēm kaulu radioloģiskajos izmeklējumos. Tas jāņem vērā, interpretējot kaulu smadzeņu radioloģisko izmeklējumu rezultātus.

Īpaši piesardzības pasākumi pacientiem, kuriem tiek veikta perifērisko asins cilmes šūnu mobilizācija

Mobilizācija
Prospektīvi, randomizēti abu ieteicamo mobilizācijas metožu (filgrastima monoterapija vai kombinācija ar mielosupresīvu ķīmijterapiju) salīdzinājumi vienā un tajā pašā pacientu grupā nav

veikti. Individuālas atšķirības starp pacientiem un $CD34^+$ šūnu laboratoriskiem novērtējumiem nozīmē, ka tieši salīdzināt dažādus pētījumus ir sarežģīti. Tādēļ ir grūti ieteikt optimālo metodi. Mobilizācijas metodes izvēlē jāpamatojas uz vispārējiem ārstēšanas mērķiem individuālam pacientam.

Pirms citotoksisku līdzekļu lietošanas
Pacientiem, kuriem iepriekš veikta ļoti plaša mielosupresīva terapija, var nebūt iespējama pietiekama PBPC mobilizācija, lai sasniegtu ieteikto minimālo rādītāju (2,0 x 10^6 $CD34^+$ šūnas/kg) vai līdzīgas pakāpes trombocītu atjaunošanās paātrinājumu.

Dažiem citotoksiskiem līdzekļiem piemīt īpaša toksicitāte pret asins cilmes šūnām, un tas var negatīvi ietekmēt cilmes šūnu mobilizāciju. Ja pirms mēģinājuma mobilizēt cilmes šūnas ilgstoši lietoti tādi līdzekļi kā melfalāns, karmustīns (BCNU) vai karboplatīns, var būt samazināts cilmes šūnu skaits. Tomēr ir pierādīts, ka cilmes šūnu mobilizācijā efektīva ir melfalāna, karboplatīna vai BCNU lietošana kopā ar filgrastimu. Ja paredzama perifērisko asins cilmes šūnu transplantācija, ieteicams plānot cilmes šūnu mobilizāciju pacienta ārstēšanas kursa sākumā. Šādiem pacientiem īpaša uzmanība jāpievērš mobilizēto cilmes šūnu skaitam pirms ķīmijterapijas līdzekļu lietošanas lielās devās. Ja, vērtējot pēc iepriekš minētajiem kritērijiem, skaits ir nepietiekams, var apsvērt alternatīvu ārstēšanu, kas neietver cilmes šūnu atbalstu.

Cilmes šūnu skaita novērtēšana
Nosakot cilmes šūnu skaitu ar filgrastimu ārstētiem pacientiem, īpaša uzmanība jāpievērš kvantitatīvās noteikšanas metodei. Nosakot $CD34^+$ šūnu skaitu ar plūsmas citometrijas metodi, rezultāti var ievērojami variēt atkarībā no noteiktas izmantotās metodoloģijas un tādēļ ieteikumi par skaitu, pamatojoties uz citās laboratorijās veiktiem pētījumiem, interpretējami piesardzīgi.

Statistiskā analīze, nosakot reinfuzēto $CD34^+$ šūnu skaita un trombocītu atjaunošanās ātruma pēc lielām ķīmijterapijas devām savstarpējo sakarību, liecina par komplicētu, taču stabilu savstarpējo sakarību.

Ieteiktais minimālais skaits, kas ir 2,0 x 10^6 $CD34^+$ šūnu/kg, pamatojas uz publicēto pieredzi, kā rezultātā izdevies atbilstoši atjaunot hematoloģiskos rādītājus. Par minimālo skaitu lielāks ieguvums korelē ar straujāku atveseļošanos, savukārt mazāks skaits — ar lēnāku atveseļošanos.

Īpaši piesardzības pasākumi veseliem donoriem, kuriem tiek veikta perifērisko asins cilmes šūnu mobilizācija

PBPC mobilizācija veseliem donoriem nerada nekādus nepastarpinātus klīniskus ieguvumus, un tā apsverama vienīgi alogēnas cilmes šūnu transplantācijas nolūkā.

PBPC mobilizācija apsverama vienīgi donoriem, kuri atbilst parastajiem klīniskajiem un laboratoriskiem kritērijiem, lai kļūtu par cilmes šūnu donoru. Īpaša uzmanība jāpievērš hematoloģiskajiem rādītājiem un infekcijas slimībām.

Filgrastima drošums un efektivitāte veseliem donoriem, kuri jaunāki par 16 gadiem vai vecāki par 60 gadiem, nav novērtēts.

35 % pētījumos piedalījušos pacientu pēc filgrastima lietošanas un leikoferēzes novēroja pārejošu trombocitopēniju (trombocītu skaits < 100 x 10^9/l). Tostarp divos gadījumos tika ziņots par leikocītu skaitu < 50 x 10^9/l, ko saistīja ar leikoferēzes procedūru.

Ja nepieciešama vairāk kā viena leikoferēzes procedūra, īpaša uzmanība jāpievērš donoriem, kuriem trombocītu skaits pirms leikoferēzes ir < 100 x 10^9/l; parasti leikoferēzi nedrīkst veikt, ja trombocītu skaits < 75 x 10^9/l.

Leikoferēzi nedrīkst veikt donoriem, kuri saņem antikoagulantus vai kuriem ir zināmi hemostāzes traucējumi.

Filgrastima lietošana jāpārtrauc vai tā deva jāsamazina, ja leikocītu skaits pieaug līdz > 70 x 10^9/l.

Donori, kuri saņēmuši G-CSF, lai panāktu PBPC mobilizāciju, jānovēro, līdz hematoloģiskie rādītāji atgriežas normas robežās.

Veseliem donoriem pēc G-CSF lietošanas ir novērotas pārejošas citoģenētiskas izmaiņas. Šo izmaiņu nozīmīgums attiecībā uz hematoloģisku ļaundabīgo audzēju veidošanos nav zināms. Donoru ilgtermiņa novērošana, lai noteiktu drošumu, turpinās. Nevar izslēgt ļaundabīga mieloīda klona veicināšanas risku. Aferēzes centrā ieteicams veikt cilmes šūnu donoru sistemātisku reģistrēšanu un izsekošanu vismaz 10 gadus, lai nodrošinātu ilgtermiņa drošuma kontroli.

Veseliem donoriem un pacientiem pēc G-CSF lietošanas ir ziņots par biežiem, taču asimptomātiskiem splenomegālijas gadījumiem un ļoti retiem liesas plīsuma gadījumiem. Daži liesas plīsuma gadījumi bija letāli. Tādēļ rūpīgi jākontrolē liesas izmērs (piem., ar klīniskas izmeklēšanas vai ultraskaņas palīdzību). Donoriem un/vai pacientiem, kuri ziņo par sāpēm vēdera augšdaļā, kreisajā pusē vai pleca galā, jāapsver liesas plīsuma diagnoze.

Parastiem donoriem pēcreģistrācijas periodā ļoti reti ziņots par pulmonālām blakusparādībām (asins atkrēpošana, plaušu asiņošana, infiltrāti plaušās, aizdusa un hipoksija). Gadījumā, kad pastāv aizdomas par pulmonālām blakusparādībām, vai kad tās jau ir konstatētas, jāapsver filgrastima terapijas pārtraukšana un atbilstošas medicīniskās palīdzības sniegšana.

Īpaši piesardzības pasākumi pacientiem, kuri saņem ar filgrastimu mobilizētas alogēnas PBPC

Pašreiz pieejamie dati liecina, ka imunoloģiska mijiedarbība starp alogēnajiem PBPC transplantātiem un recipienta organismu var būt saistīta ar paaugstinātu akūtas un hroniskas transplantāta tremes risku, salīdzinot ar kaulu smadzeņu transplantāciju.

Īpaši piesardzības pasākumi pacientiem ar SHN

Asins šūnu skaits
Rūpīgi jākontrolē trombocītu skaits, jo īpaši filgrastima terapijas pirmajās nedēļās. Pacientiem, kuriem rodas trombocitopēnija, t.i., trombocītu skaits konsekventi ir < 100 000/mm^3, jāapsver iespēja uz laiku pārtraukt filgrastima lietošanu vai samazināt filgrastima devu.

Rodas arī citas asins šūnu izmaiņas, tostarp anēmija un mieloīdo cilmes šūnu skaita pārejošs pieaugums, kuru gadījumā jākontrolē šūnu skaits.

Transformācija uz leikozi vai mielodisplastisko sindromu
Nosakot smagas hroniskas neitropēnijas diagnozi, īpaši jāuzmanās, lai atšķirtu to no citiem asinsrades traucējumiem, piemēram, aplastiskas anēmijas, mielodisplāzijas un mieloleikozes. Pirms ārstēšanas jānosaka pilna asins aina ar leikocitāro formulu un trombocītu skaitu, kā arī jānovērtē kaulu smadzeņu morfoloģija un kariotips.

Klīniskajā pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar SHN, un kurus ārstēja ar filgrastimu, samērā reti (aptuveni 3 % gadījumu) novēroja mielodisplastisko sindromu (MDS) vai leikozi. To novēroja vienīgi pacientiem ar iedzimtu neitropēniju. MDS un leikoze ir slimības dabiskas komplikācijas un to saistība ar filgrastima terapiju ir neskaidra. Aptuveni 12 % pacientu, kuriem sākotnējā citoģenētiskā novērtējuma rezultāti bija normas robežās, vēlāk tika konstatētas patoloģijas, tostarp monosomija 7. Ja pacientiem ar SHN rodas patoloģiski citoģenētiskie rādītāji, rūpīgi jāizvērtē filgrastima terapijas radītais risks un ieguvumi; ja rodas MDS vai leikoze, filgrastima terapija jāpārtrauc. Šobrīd nav skaidrs, vai ar SHN slimojošu pacientu ilgstoša ārstēšana paaugstina citoģenētisku patoloģiju, MDS vai leikozes rašanās risku. Pacientiem ieteicams regulāri (aptuveni reizi 12 mēnešos) veikt kaulu smadzeņu morfoloģiskās un citoģenētiskās analīzes.

Citi īpaši piesardzības pasākumi
Jāizslēdz pārejošas neitropēnijas cēloņi, piemēram, vīrusu infekcija.

Filgrastima terapijas tieša ietekme ir liesas palielināšanās. Pētījumos trīsdesmit vienam procentam (31 %) pacientu tika konstatēta izpalpējama splenomegālija. Rentgenoloģiski noteikta liesas tilpuma palielināšanās radās filgrastima terapijas sākumā, un tai bija tendence sasniegt līdzsvara stāvokli. Devas samazināšana palēnināja vai apturēja liesas palielināšanos, bet 3 % pacientu bija nepieciešama splenektomija. Liesas izmērs regulāri jānovērtē. Lai noteiktu liesas tilpuma patoloģisku palielināšanos, pietiek ar izpalpēšanu.

Nelielam skaitam pacientu radās hematūrija vai proteīnūrija. Lai to kontrolētu, regulāri jāveic urīna analīzes.

Preparāta drošums un efektivitāte jaundzimušajiem un pacientiem ar autoimūnu neitropēniju nav pierādīta.

Īpaši piesardzības pasākumi pacientiem ar HIV infekciju

Asins šūnu skaits
Rūpīgi jākontrolē ANC, jo īpaši filgrastima terapijas pirmajās nedēļās. Dažiem pacientiem var būt ļoti strauja atbildreakcija uz filgrastima sākumdevu, kad novēro neitrofilo leikocītu skaita būtisku pieaugumu. Filgrastima lietošanas pirmajās 2-3 dienās ieteicams noteikt ANC. Pēc tam pirmajās divās nedēļās ANC ieteicams noteikt vismaz divreiz nedēļā, bet turpmāk balstterapijas laikā — reizi nedēļā vai katru otro nedēļu. Neregulāri lietojot filgrastimu devā 30 MSV (300 µg) dienā, pacienta ANC laika gaitā var ievērojami svārstīties. Lai noteiktu pacienta vidējo vai zemāko ANC, asins paraugus ANC noteikšanai ieteicams ņemt tieši pirms plānotajām filgrastima lietošanas reizēm.

Risks, kas saistīts ar palielinātām mielosupresīvu līdzekļu devām
Ārstēšana tikai ar filgrastimu neizslēdz trombocitopēniju un anēmiju mielosupresīvu līdzekļu dēļ. Ja pacients kopā ar filgrastima terapiju saņem lielākas šādu līdzekļu devas vai vairākus šādus līdzekļus, trombocitopēnijas un anēmijas risks viņam var būt paaugstināts. Ieteicams regulāri kontrolēt asinsainu (skatīt iepriekš).

Infekcijas un ļaundabīgi procesi, kas izraisa mielosupresiju
Neitropēniju var izraisīt oportūnistiskas infekcijas, piemēram, *Mycobacterium avium* kompleksa infekcija, kam raksturīga kaulu smadzeņu infiltrācija, vai ļaundabīgas slimības, piemēram, limfoma. Ja ir zināms, ka pacientiem ir infekcija, kam raksturīga kaulu smadzeņu infiltrācija, vai ļaundabīga slimība, papildus filgrastima lietošanai, lai novērstu neitropēniju, jāapsver piemērota terapija pamatslimības ārstēšanai. Filgrastima ietekme uz neitropēniju, kuras cēlonis ir kaulu smadzenes infiltrējoša infekcija vai ļaundabīga slimība, nav pilnībā apstiprināta.

Īpaši piesardzības pasākumi sirpjveida anēmijas gadījumā

Lietojot filgrastimu pacientiem ar sirpjveida šūnu anēmiju, ir ziņots par sirpjveida šūnu krīzi, kas dažos gadījumos bijusi letāla. Apsverot iespēju lietot filgrastimu pacientiem ar sirpjveida šūnu anēmiju, pacientiem jāievēro piesardzība un rūpīgi jāizvērtē iespējamais risks un ieguvumi.

Palīgvielas

Tevagrastim satur sorbītu. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu fruktozes nepanesību.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā pilnšļircē, – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Filgrastima drošums un efektivitāte, lietojot tajā pašā dienā, kad veikta mielosupresīva citotoksiska ķīmijterapija, nav skaidri pierādīts. Ņemot vērā strauji dalošos mieloīdo šūnu jutīgumu pret mielosupresīvu citotoksisku ķīmijterapiju, filgrastimu neiesaka lietot 24 stundas pirms un 24 stundas

pēc ķīmijterapijas. Provizoriskie dati, kas iegūti, nelielu skaitu pacientu vienlaikus ārstējot ar filgrastimu un 5-fluoruracilu, liecina, ka neitropēnija var kļūt smagāka.

Iespējamā mijiedarbība ar citiem asinsrades augšanas faktoriem un citokīniem klīniskajos pētījumos līdz šim nav pētīta.

Tā kā litijs veicina neitrofilo leikocītu atbrīvošanos, tas varētu pastiprināt filgrastima darbību. Lai gan oficiāli šāda mijiedarbība nav apstiprināta, nav datu, kas liecinātu par tās kaitīgumu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība
Dati par filgrastima lietošanu grūtniecības laikā nav pietiekami. Literatūrā ir ziņojumi, kuros ir pierādīta filgrastima spēja šķērsot placentāro barjeru grūtnieces organismā. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamais risks cilvēkiem nav zināms. Filgrastimu grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien nav absolūta nepieciešamība.

Barošana ar krūti
Nav zināms, vai filgrastims izdalās cilvēka pienā. Filgrastima izdalīšanās dzīvnieku pienā nav pētīta. Lēmums pārtraukt/turpināt bērna barošanu ar krūti vai pārtraukt/turpināt filgrastima terapiju jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no filgrastima terapijas sievietei.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Filgrastims maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja pacients jūt nogurumu, jāievēro piesardzība, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Klīniskajos pētījumos Tevagrastim lietoja 541 pacients ar vēzi un 188 veseli brīvprātīgie. Šajos klīniskajos pētījumos novērotais Tevagrastim drošuma profils bija identisks kā šajos pētījumos izmantotajām atsauces zālēm.

Par kapilāru noplūdes sindromu, kas ārstēšanas atlikšanas gadījumā var būt dzīvībai bīstams, vēža pacientiem, kuri saņem ķīmijterapiju pēc G-CSF lietošanas un veseliem brīvprātīgajiem, kuriem veic perifērisko asins cilmes šūnu mobilizāciju, ziņots retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100); skatīt 4.4. apakšpunktu un „Izvēlētu blakusparādību apraksts” sadaļu 4.8. apakšpunktā.

Saskaņā ar publicēto informāciju, filgrastima terapijas laikā novērotās blakusparādības un to biežums ir šādi.

Blakusparādības novērtē, ņemot vērā to rašanās biežumu.

Ļoti bieži:	≥ 1/10
Bieži:	≥ 1/100 līdz < 1/10
Retāk:	≥ 1/1 000 līdz < 1/100
Reti:	≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000
Ļoti reti:	< 1/10 000
Nav zināmi:	nevar noteikt pēc pieejamiem datiem.

Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības minētas to nopietnības samazinājuma secībā.

Ar vēzi slimojošiem pacientiem

Klīniskajos pētījumos biežākā nevēlamā blakusparādība saistībā ar filgrastimu, lietojot ieteiktajā devā, bija viegli izteiktas vai mērenas sāpes kaulos un skeleta muskuļos, kas radās 10 % pacientu, un smagas

sāpes kaulos un skeleta muskuļos, kas radās 3 % pacientu. Muskuļu sāpes parasti ārstē ar standarta pretsāpju līdzekļiem. Mazāk izplatītas nevēlamās blakusparādības ir urīna izvades traucējumi, lielākoties viegla vai mērena dizūrija.

Randomizētos, placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos filgrastims nepalielināja ar citotoksisku ķīmijterapiju saistītu nevēlamo blakusparādību biežumu. Ar filgrastimu/ķīmijterapiju un placebo/ķīmijterapiju ārstēti pacienti vienlīdz bieži ziņojuši par blakusparādībām, piemēram, sliktu dūšu un vemšanu, alopēciju, caureju, nogurumu, anoreksiju, mukozītu, galvassāpēm, izsitumiem, sāpēm krūtīs, vispārēju nespēku, iekaisušu kaklu, aizcietējumu un nenoteikta rakstura sāpēm.

Lietojot ieteiktās devas, attiecīgi 50, 35 un 25 % pacientu paaugstinājās laktāta dehidrogenāzes (LDH) un sārmainās fosfatāzes līmenis, kā arī urīnskābes un gamma-glutamiltransferāzes (GGT) līmenis serumā; šī paaugstināšanās bija atgriezeniska, atkarīga no devas un parasti viegli vai mēreni izteikta.

Atsevišķos gadījumos ziņots par pārejošu asinsspiediena pazeminināšanos, kura dēļ nebija vajadzīga klīniska ārstēšana.

Ziņots par transplantāta tremi un letāliem iznākumiem pacientiem, kuri saņēmuši G-CSF pēc alogēnas kaulu smadzeņu transplantācijas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Atsevišķos gadījumos ir ziņots par asinsvadu slimībām, tostarp okluzīvu vēnu slimību, pacientiem, kuri saņem lielas ķīmijterapijas devas, kam seko autologa kaulu smadzeņu transplantācija. Cēloņsakarība ar filgrastima lietošanu nav apstiprināta.

Ļoti retos gadījumos ir ziņots par ādas vaskulītu pacientiem, kuri ārstēti ar filgrastimu. Vaskulīta mehānisms pacientiem, kuri saņem filgrastimu, nav zināms.

Atsevišķos gadījumos ir ziņots par Svīta sindroma (akūtas febrilas dermatozes) rašanos. Tomēr, tā kā ievērojama daļa šādu pacientu slimoja ar leikozi, kam ir zināma saistība ar Svīta sindromu, cēloņsakarība ar filgrastima lietošanu nav apstiprināta.

Atsevišķos gadījumos it novērots reimatoīdā artrīta saasinājums.

Ziņots par pseidopodagras gadījumiem pacientiem ar vēzi, kuri ārstēti ar filgrastimu.

Dažos gadījumos ir ziņots par nevēlamām plaušu blakusparādībām, tostarp intersticiālu pneimoniju, plaušu tūsku un plaušu infiltrātiem, kā rezultātā radusies elpošanas mazspēja vai pieaugušo respiratorā distresa sindroms (RDS), kam var būt letāls iznākums (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Alerģiskas reakcijas: ir ziņots par alerģiskām reakcijām, tostarp anafilaksi, izsitumiem, nātreni, angioneirotisko tūsku, aizdusu un hipotensiju filgrastimu lietojošiem pacientiem, uzsākot vai turpinot terapiju. Kopumā vairāk šādu ziņojumu tika saņemts pēc zāļu i.v. lietošanas. Dažos gadījumos simptomi no jauna parādījušies, atsākot zāļu lietošanu, kas ļauj domāt par cēloņsakarību. Pacientiem, kuriem rodas spēcīga alerģiska reakcija, filgrastima lietošana jāpārtrauc pilnīgi.

Atsevišķos gadījumos ir ziņots par sirpjveida šūnu krīzi pacientiem ar sirpjveida anēmiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Paaugstināts sārmainās fosfatāzes, paaugstināts LDH, paaugstināts urīnskābes līmenis
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Galvassāpes
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Reti	Asinsvadu sistēmas traucējumi
	Retāk	Kapilāru noplūdes sindroms*
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži	Klepus, iekaisis kakls
	Ļoti reti	Plaušu infiltrāti
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Slikta dūša, vemšana
	Bieži	Aizcietējums, anoreksija, caureja, mukozīts
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Paaugstināts GGT līmenis
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Alopēcija, izsitumi
	Ļoti reti	Svīta sindroms, ādas vaskulīts
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Sāpes krūtīs, kaulu un skeleta muskuļu sāpes
	Ļoti reti	Reimatoīdā artrīta saasinājums
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Ļoti reti	Urīnizvades traucējumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži	Nogurums, vispārējs vājums
	Retāk	Nenoteikta rakstura sāpes
	Ļoti reti	Alerģiska reakcija
*Skatīt „Izvēlētu blakusparādību apraksts” sadaļu 4.8. apakšpunktā		

Veseliem donoriem, kuriem veic perifērisko asins cilmes šūnu mobilizāciju

Blakusparādība, par kuru ziņoja visbiežāk, bija viegli līdz mēreni izteiktas pārejošas sāpes kaulos un skeleta muskuļos. Pēc filgrastima lietošanas un leikoferēzes 41 % donoru novēroja leikocitozi (leikocītu skaits > 50 x 10^9/l), bet 35 % donoru — pārejošu trombocitopēniju (trombocītu skaits < 100 x 10^9/l).

Ir ziņots par pārejošu nedaudz paaugstinātu sārmainās fosfatāzes, LDH, AsAT un urīnskābes līmeni veseliem pacientiem, kuri saņēma filgrastimu; šīm blakusparādībām nebija klīnisku seku.
Ļoti retos gadījumos novērota artrīta simptomu pastiprināšanās.

Ļoti retos gadījumos ir ziņots par simptomiem, kas ļauj domāt par smagu alerģisku reakciju.

Pētījumos, kuros piedalījušies PBPC donori, ir ziņots par galvassāpēm, kuru cēlonis varētu būt filgrastima lietošana.

Veseliem donoriem un pacientiem pēc G-CSF lietošanas ir ziņots par biežiem, taču asimptomātiskiem splenomegālijas gadījumiem un ļoti retiem liesas plīsuma gadījumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Parastiem donoriem pēcreģistrācijas periodā ziņots par pulmonālām blakusparādībām (asins atkrēpošana, plaušu asiņošana, infiltrāti plaušās, aizdusa un hipoksija) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Leikocitoze, trombocitopēnija
	Retāk	Liesas bojājumi
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Bieži	Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis, paaugstināts LDH līmenis
	Retāk	Paaugstināts AsAT līmenis, hiperurikēmija
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Galvassāpes
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Retāk	Kapilāru noplūdes sindroms*
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Sāpes kaulos un skeleta muskuļos
	Retāk	Reimatoīdā artrīta saasinājums
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Retāk	Smaga alerģiska reakcija
*Skatīt „Izvēlētu blakusparādību apraksts" sadaļu 4.8. apakšpunktā		

Pacientiem ar SHN

Ir ziņots par nevēlamo blakusparādību rašanos pacientiem ar SHN; dažas no blakusparādībām laika gaitā samazinās.

Visbiežāk saistībā ar filgrastimu novērotas sāpes kaulos, kā arī vispārējas sāpes kaulos un skeleta muskuļos.

Pārējās nevēlamās blakusparādības ir liesas palielināšanās, kas dažos gadījumos var būt progresējoša, un trombocitopēnija. Ir ziņots par galvassāpēm un caureju neilgi pēc filgrastima terapijas uzsākšanas; parasti šādas blakusparādības novēro mazāk kā 10 % pacientu. Ziņots arī par anēmiju un deguna asiņošanu.

Novērota pārejoša urīnskābes līmeņa serumā paaugstināšanās, kā arī pienskābes dehidrogenāzes un sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās; šīs blakusparādības nebija saistītas ar klīniskiem simptomiem. Novērota arī pārejoša, mēreni izteikta glikozes līmeņa paaugstināšanās tukšā dūšā.

Ar filgrastima terapiju iespējami saistītās nevēlamās blakusparādības, kas radās < 2 % pacientu ar SHN, bija reakcijas injekcijas vietā, galvassāpes, hepatomegālija, artralģija, alopēcija, osteoporoze un izsitumi.

Ilgstošas zāļu lietošanas laikā 2 % pacientu ar SHN radās ādas vaskulīts. Ir reģistrēti arī daži proteīnūrijas/hematūrijas gadījumi.

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Anēmija, splenomegālija
	Bieži	Trombocitopēnija
	Retāk	Liesas bojājumi
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Pazeminātsglikozes līmenis, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis, paaugstināts LDH līmenis, hiperurikēmija
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Galvassāpes
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Ļoti bieži	Deguna asiņošana
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Bieži	Caureja
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži	Hepatomegālija
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Alopēcija, ādas vaskulīts, sāpes injekcijas vietā, izsitumi
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Sāpes kaulos un skeleta muskuļos
	Bieži	Osteoporoze
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Retāk	Hematūrija, proteīnūrija

Pacientiem ar HIV infekciju

Klīniskajos pētījumos vienīgā blakusparādība, kuru varēja pamatoti uzskatīt par saistītu ar filgrastima lietošanu, bija sāpes kaulos un skeleta muskuļos, galvenokārt viegli līdz mēreni izteiktas sāpes kaulos un mialģija. Šo blakusparādību biežums bija tāds pats, kā pacientiem ar vēzi.

Mazāk nekā 3 % pacientu konstatēta liesas palielināšanās. Visos gadījumos, veicot fizisku izmeklēšanu, tika konstatēts, ka tā ir viegli vai mēreni izteikta, un klīniskā norise bija labdabīga; nevienam pacientam netika diagnosticēts hipersplenisms, kā arī netika veikta splenektomija. Tā liesas palielināšanos ar HIV inficētiem pacientiem novēro samērā bieži un to dažādā smaguma pakāpe novēro vairumam pacientu ar AIDS, šīs parādības saistība ar filgrastima lietošanu ir neskaidra.

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Bieži	Liesas bojājumi
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Sāpes kaulos un skeleta muskuļos

Izvēlētu blakusparādību apraksts

Pēcreģistrācijas periodā, lietojot G-CSF, ziņots par kapilāru nolpūdes sindroma gadījumiem. Tie parasti radās pacientiem ar progresējošām ļaundabīgām slimībām, sepsi, lietojot vairākas ķīmijterapijas zāles, vai kuriem tika veikta aferēze (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav ziņots par pārdozēšanas gadījumiem.

Pārtraucot filgrastima terapiju, cirkulējošo neitrofilo leikocītu skaits 1-2 dienu laikā parasti samazinās par 50 %, bet pēc tam 1-7 dienu laikā atgriežas normas robežās.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnstimulatori, koloniju stimulētājfaktori; ATĶ kods: L03AA02.

Tevagrastim ir līdzīgas bioloģiskās izcelsmes zāles. Sīkāka informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē http://www.ema.europa.eu/.

Cilvēka G-CSF ir glikoproteīns, kas regulē funkcionālo neitrofilo leikocītu sintēzi un izdalīšanos no kaulu smadzenēm. Tevagrastim, kura sastāvā ir r-metHuG-CSF (filgrastims), ievērojami palielina neitrofilo leikocītu skaitu perifēriskajās asinīs 24 stundu laikā, nedaudz palielinot arī monocītu skaitu. Dažiem pacientiem ar SHN filgrastims var izraisīt arī cirkulējošo eozinofilo un bazofilo leikocītu skaita nelielu pieaugumu, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem; dažiem no šiem pacientiem pirms ārstēšanas var būt eozinofilija vai bazofilija. Ieteicamo devu robežās neitrofilo leikocītu skaita pieaugums ir atkarīgs no devas. Hemotakses un fagocitozes funkcijas testos filgrastima lietošanas ietekmē radušies neitrofilie leikocīti uzrādīja normāli vai uzlabotu funkciju. Pēc filgrastima terapijas pārtraukšanas cirkulējošo leikocītu skaits 1-2 dienu laikā samazinās par 50 %, un pēc tam 1-7 dienu laikā tas atgriežas normas robežās.

Filgrastima lietošana pacientiem, kuriem veic citotoksisku ķīmijterapiju, būtiski samazina neitropēnijas un febrilas neitropēnijas biežumu, smaguma pakāpi un ilgumu. Ārstēšana ar filgrastimu būtiski samazina febrilas neitropēnijas ilgumu, antibiotiku lietošanu un hospitalizāciju pēc ķīmijterapijas sākšanas akūtas mieloleikozes gadījumā vai veicot mieloablatīvu terapiju, kam seko kaulu smadzeņu transplantācija. Drudža biežuma un dokumentēto infekciju biežuma samazināšanās nav konstatēta. Drudža ilgums nemazinājās pacientiem, kuriem tika veikta mieloablatīva terapija, kam sekoja kaulu smadzeņu transplantācija.

Filgrastima monoterapija vai tā lietošana pēc ķīmijterapijas mobilizē asins cilmes šūnas perifēriskajās asinīs. Šādas autologas PBPC var iegūt un infūzijas ceļā ievadīt pēc lielām citotoksiskas terapijas devām, aizstājot vai papildinot kaulu smadzeņu transplantāciju. PBPC ievadīšana infūzijas ceļā paātrina asinsrades atjaunošanos, tā mazinot ar asiņošanu saistītu komplikāciju riska ilgumu un nepieciešamību pēc trombocītu pārliešanas.

Ar filgrastimu mobilizētu alogēnu PBPC recipientiem novēroja ievērojami straujāku hematoloģisku atveseļošanos, kā rezultātā būtiski saīsinājās laiks, kādā bez atbalsta atjaunojās trombocītu funkcija, salīdzinot ar alogēnu kaulu smadzeņu transplantāciju.

Viena Eiropā veiktā retrospektīvā pētījuma dati par G-CSF lietošanu pēc alogēnas kaulu smadzeņu transplantācijas akūtas leikozes pacientiem liecina par paaugstinātu transplantāta tremes risku, ar ārstēšanu saistītu mirstību (*treatment related mortality* – TRM) un mirstību pacientiem, kuri saņēmuši G-CSF. Citā retrospektīvā starptautiskā pētījumā akūtas vai hroniskas mieloleikozes pacientiem netika konstatēta ietekme uz transplantāta tremes, TRM un mirstības risku. Alogēno transplantāciju pētījumu metaanalīzē, kurā tika ietverti rezultāti no deviņiem prospektīviem, randomizētiem pētījumiem, 8 retrospektīviem pētījumiem un 1 individuāla gadījuma-kontroles pētījuma, netika konstatēta ietekme uz akūtas vai hroniskas transplantāta tremes vai ar ārstēšanu saistītas agrīnas mirstības risku.

Transplantāta tremes un TRM relatīvais risks (95% TI) pēc G-CSF lietošanas pēc alogēnas kaulu smadzeņu transplantācijas					
Publikācija	*Pētījuma periods*	*N*	*Akūta II-IV pakāpes transplantāta treme*	*Hroniska transplantāta treme*	*TRM*

Metaanalīze (2003)	1986-2001[a]	1 198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Eiropas retrospektīvais pētījums (2004)	1992-2002[b]	1 789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Starptautiskais retrospektīvais pētījums (2006)	1995-2000[b]	2 110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)
[a]Analīzē tika ietverti kaulu smadzeņu transplantācijas pētījumi šajā periodā; dažos pētījumos tika izmantots GM-CSF (granulocītu-makrofāgu kolonijas stimulējošais faktors) [b]Analīzē tika ietverti pacienti, kuri šajā periodā saņēma kaulu smadzeņu transplantātu					

Pirms alogēnas PBPC transplantācijas, filgrastima lietošana veseliem donoriem PBPC mobilizācijas nolūkā no lielākās daļas donoru pēc divām leikoferēzes procedūrām ļauj iegūt 4 x 10^6 $CD34^+$ šūnas/kg recipienta ķermeņa masas. Veseliem donoriem lieto devu 10 µg/kg dienā subkutānas injekcijas veidā 4-5 dienas pēc kārtas.

Filgrastima lietošana pacientiem (bērniem vai pieaugušajiem) ar smagu hronisku neitropēniju (smagu iedzimtu (ciklisku vai idiopātisku) neitropēniju) uz ilgāku laiku palielina absolūto neitrofilo leikocītu skaitu perifēriskajās asinīs un samazina infekciju un ar to saistīto traucējumu biežumu.

Filgrastima lietošana ar HIV inficētiem pacientiem saglabā normālu neitrofilo leikocītu skaitu, kas ļauj ievērot pretvīrusu un/vai citu mielosupresīvu līdzekļu lietošanas shēmu. Nav pierādījumu, ka ar HIV inficētiem pacientiem, kurus ārstē ar filgrastimu, pastiprinātos HIV replicēšanās.

Tāpat kā citiem asinsrades augšanas faktoriem, G-CSF *in vitro* ir pierādīta spēja stimulēt cilvēka endotēlija šūnas.

Tevagrastim efektivitāte un drošums ir novērtēts randomizētos, kontrolētos III fāzes pētījumos, kuros piedalījušies pacienti ar krūts vēzi, plaušu vēzi un ne-Hodžkina limfomu. Netika konstatētas būtiskas atšķirības starp Tevagrastim un atsauces preparātu attiecībā uz smagas neitropēnijas ilgumu un febrilas neitropēnijas biežumu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Randomizētā, aizklātā, krustotā, vienas devas pētījumā, kurā piedalījās 196 veseli brīvprātīgie, tika konstatēts, ka Tevagrastim farmakokinētiskais profils pēc subkutānas un intravenozas lietošanas bija pielīdzināms atsauces preparāta farmakokinētiskajam profilam.

Gan pēc subkutānas, gan intravenozas lietošanas filgrastima klīrenss notika pēc pirmā loka metabolisma principa. Filgrastima eliminācijas pusperiods serumā ir aptuveni 3,5 stundas, un tā klīrenss ir aptuveni 0,6 ml/min/kg. Nepārtraukta filgrastima infūzija 28 dienu garumā pacientiem, kuri atveseļojās pēc autologas kaulu smadzeņu transplantācijas, neradīja zāļu uzkrāšanos un tai pielīdzināmu eliminācijas pusperiodu. Pastāv pozitīva lineāra sakarība starp filgrastima devu un koncentrāciju serumā, neatkarīgi no tā, vai to ievada intravenozi, vai subkutāni. Pēc ieteicamās devas subkutānas lietošanas koncentrācija serumā virs 10 ng/ml saglabājās 8-16 stundas. Izkliedes tilpums asinīs ir aptuveni 150 ml/kg.

Pacientiem, kuri slimo ar vēzi, Tevagrastima un atsauces preparāta farmakokinētiskais profils bija salīdzināms gan pēc vienreizējas, gan atkārtotas subkutānas lietošanas.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, genotoksicitāti un lokālo panesamību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Atkārtotu devu toksicitātes standartpētījumos iegūtie preklīniskie dati liecināja par paredzamu farmakoloģisku iedarbību, tostarp leikocītu skaita pieaugumu, mieloīdu hiperplāziju kaulu smadzenēs, asinsradi ārpus kaulu smadzenēm un liesas palielināšanos.

Ietekme uz žurku tēviņu vai mātīšu auglību, nedz arī uz žurku grūsnību netika konstatēta. Pētījumos ar žurkām un trušiem nav iegūti dati, ka filgrastimam varētu būt teratogēna iedarbība. Trušiem novēroja biežāku embrija bojāeju, taču kroplības netika novērotas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Ledus etiķskābe
Nātrija hidroksīds
Sorbīts (E420)
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Tevagrastim nedrīkst atšķaidīt ar nātrija hlorīda šķīdumu.

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

Atšķaidītu filgrastimu var adsorbēt stikls un plastmasa, ja vien tas nav atšķaidīts saskaņā ar 6.6. apakšpunktā dotajiem norādījumiem.

6.3. Uzglabāšanas laiks

30 mēneši.

Pēc atšķaidīšanas: ir pierādīts, ka atšķaidīts šķīdums infūzijām ir ķīmiski un fizikāli stabils 24 stundas, uzglabājot temperatūrā 2 °C-8 °C. No mikrobioloģijas viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās nelieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbild lietotājs, un normālos apstākļos uzglabāšanas laikam nevajadzētu pārsniegt 24 stundas 2 °C-8 °C temperatūrā, ja atšķaidīšana veikta kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2–8 °C).

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Pilnšļirce (I tipa stikls) ar injekcijas adatu (nerūsējošais tērauds) un adatas aizsargu vai bez tā.

Iepakojumā ir 1, 5 vai 10 pilnšļirces ar 0,8 ml šķīduma vai vairāku devu iepakojums ar 10 (2 iepakojumi pa 5) pilnšļircēm ar 0,8 ml šķīduma.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Ja vajadzīgs, Tevagrastim var atšķaidīt ar 50 mg/ml (5 %) glikozes šķīdumu infūzijām.

Nekādā gadījumā nav ieteicams atšķaidījums ar galīgo koncentrāciju zem 0,2 MSV (2 µg)/ml.

Pirms lietošanas šķīdums vizuāli jāpārbauda. Lietot drīkst vienīgi dzidru šķīdumu bez redzamām daļiņām.

Pacientiem, kurus ārstē ar filgrastimu, kas atšķaidīts līdz koncentrācijai zem 1,5 MSV (15 µg)/ml, jāpievieno cilvēka seruma albumīni (HSA), lai galīgā koncentrācija būtu 2 mg/ml.

Piemērs: ja injekcijas galīgais tilpums ir 20 ml un filgrastima kopējā deva ir mazāka par 30 MSV (300 µg), tas jāievada kopā ar 0,2 ml 200 mg/ml (20 %) cilvēka albumīnu šķīduma.

Ja Tevagrastim ir atšķaidīts ar 50 mg/ml (5 %) glikozes šķīdumu infūzijām, tas ir savietojams ar stiklu un daudziem plastmasas materiāliem, tostarp PVH, poliolefīnu (polipropilēna un polietilēna kopolimērs) un polipropilēnu.

Tevagrastim sastāvā nav konservantu. Ņemot vērā mikrobioloģiska piesārņojuma iespējamo risku, Tevagrastim šļirces paredzētas vienreizējai lietošanai.

Ja Tevagrastim nejauši tiek sasaldēts, tā stabilitāte netiek negatīvi ietekmēta.

Pilnšļirces ar adatas aizsargu izmantošana

Adatas aizsargs nosedz adatu pēc injekcijas, lai nepieļautu saduršanos ar adatu. Tas neietekmē šļirces darbību. Lēnām un vienmērīgi nospiediet virzuli, kamēr ir ievadīta visa deva, un virzuli vairs nav iespējams nospiest. Turot virzuli nospiestu, izvelciet šļirci no pacienta injekcijas vietas. Adatas aizsargs nosegs adatu, kad tiks atlaists virzulis.

Pilnšļirces bez adatas aizsarga izmantošana

Ievadiet devu, atbilstoši standarta protokolam.

Iznīcināšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/08/445/005
EU/1/08/445/006
EU/1/08/445/007
EU/1/08/445/008

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2008.gada 15.septembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2013. 19. jūlijs.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē http://www.ema.europa.eu/.

II PIELIKUMS

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

SICOR Biotech UAB
Moletu pl.5
08409 Vilnius
Lietuva

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:
- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma*;*
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kartona kārbiņa - Pilnšļirce

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tevagrastim 30 MSV/0,5 ml šķīdums injekcijām vai infūzijām

Filgrastim

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pilnšļirce satur 30 miljonus starptautisko vienību [MSV] (300 mikrogramus) filgrastima 0,5 ml (60 MSV/ml, 600 mikrogrami/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija hidroksīds, ledus etiķskābe, sorbīts, polisorbāts 80, ūdens injekcijām. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām vai infūzijām.

1 pilnšļirce, kas satur 0,5 ml šķīduma.
5 pilnšļirces, kas satur 0,5 ml šķīduma.
10 pilnšļirces, kas satur 0,5 ml šķīduma.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai un intravenozai lietošanai.

Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Pēc atšķaidīšanas var lietot 24 stundas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/08/445/001 1 pilnšļirce
EU/1/08/445/002 5 pilnšļirces
EU/1/08/445/004 10 pilnšļirces

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Tevagrastim 30 MSV/0,5 ml

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kartona kārbiņa - Pilnšļirce

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tevagrastim 48 MSV/0,8 ml šķīdums injekcijām vai infūzijām

Filgrastim

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pilnšļirce satur 48 miljonus starptautisko vienību [MSV] (480 mikrogramus) filgrastima 0,8 ml (60 MSV/ml, 600 mikrogrami/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija hidroksīds, ledus etiķskābe, sorbīts, polisorbāts 80, ūdens injekcijām. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām vai infūzijām.

1 pilnšļirce, kas satur 0,8 ml šķīduma.
5 pilnšļirces, kas satur 0,8 ml šķīduma.
10 pilnšļirces, kas satur 0,8 ml šķīduma.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai un intravenozai lietošanai.

Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Pēc atšķaidīšanas var lietot 24 stundas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/08/445/005 1 pilnšļirce
EU/1/08/445/006 5 pilnšļirces
EU/1/08/445/008 10 pilnšļirces

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Tevagrastim 48 MSV/0,8 ml

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kartona kārbiņa – Pilnšļirce ar adatas aizsargu

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tevagrastim 30 MSV/0,5 ml šķīdums injekcijām vai infūzijām

Filgrastim

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pilnšļirce satur 30 miljonus starptautisko vienību [MSV] (300 mikrogramus) filgrastima 0,5 ml (60 MSV/ml, 600 mikrogrami/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija hidroksīds, ledus etiķskābe, sorbīts, polisorbāts 80, ūdens injekcijām. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām vai infūzijām.

1 pilnšļirce ar adatas aizsargu , kas satur 0,5 ml šķīduma.
5 pilnšļirces ar adatas aizsargu, kas satur 0,5 ml šķīduma.
10 pilnšļirces ar adatas aizsargu, kas satur 0,5 ml šķīduma.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai un intravenozai lietošanai.

Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Pēc atšķaidīšanas var lietot 24 stundas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/08/445/009 1 pilnšļirce ar adatas aizsargu
EU/1/08/445/010 5 pilnšļirces ar adatas aizsargu
EU/1/08/445/011 10 pilnšļirces ar adatas aizsargu

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Tevagrastim 30 MSV/0,5 ml

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kartona kārbiņa – Pilnšļirce ar adatas aizsargu

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tevagrastim 48 MSV/0,8 ml šķīdums injekcijām vai infūzijām

Filgrastim

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pilnšļirce satur 48 miljonus starptautisko vienību [MSV] (480 mikrogramus) filgrastima 0,8 ml (60 MSV/ml, 600 mikrogrami/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija hidroksīds, ledus etiķskābe, sorbīts, polisorbāts 80, ūdens injekcijām. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām vai infūzijām.

1 pilnšļirce ar adatas aizsargu, kas satur 0,8 ml šķīduma.
5 pilnšļirces ar adatas aizsargu, kas satur 0,8 ml šķīduma.
10 pilnšļirces ar adatas aizsargu, kas satur 0,8 ml šķīduma.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai un intravenozai lietošanai.

Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Pēc atšķaidīšanas var lietot 24 stundas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/08/445/012 1 pilnšļirce ar adatas aizsargu
EU/1/08/445/013 5 pilnšļirces ar adatas aizsargu
EU/1/08/445/014 10 pilnšļirces ar adatas aizsargu

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Tevagrastim 48 MSV/0,8 ml

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Vairāku devu iepakojuma ārējais marķējums ar *Blue Box*

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tevagrastim 30 MSV/0,5 ml šķīdums injekcijām vai infūzijām

Filgrastim

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pilnšļirce satur 30 miljonus starptautisko vienību [MSV] (300 mikrogramus) filgrastima 0,5 ml (60 MSV/ml, 600 mikrogrami/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija hidroksīds, ledus etiķskābe, sorbīts, polisorbāts 80, ūdens injekcijām. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām vai infūzijām.

Vairāku devu iepakojums: 10 (2 iepakojumi pa 5) pilnšļirces, kas satur 0,5 ml šķīduma.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai un intravenozai lietošanai.

Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Pēc atšķaidīšanas var lietot 24 stundas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/08/445/003 2 x 5 pilnšļirces

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Vairāku devu iepakojuma ārējais marķējums ar *Blue Box*

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tevagrastim 48 MSV/0,8 ml šķīdums injekcijām vai infūzijām

Filgrastim

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pilnšļirce satur 48 miljonus starptautisko vienību [MSV] (480 mikrogramus) filgrastima 0,8 ml (60 MSV/ml, 600 mikrogrami/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija hidroksīds, ledus etiķskābe, sorbīts, polisorbāts 80, ūdens injekcijām. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām vai infūzijām.

Vairāku devu iepakojums: 10 (2 iepakojumi pa 5) pilnšļirces, kas satur 0,8 ml šķīduma.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai un intravenozai lietošanai.

Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Pēc atšķaidīšanas var lietot 24 stundas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/08/445/007 2 x 5 pilnšļirces

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ STARPIEPAKOJUMA

Vairāku devu iepakojums bez *Blue Box*

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tevagrastim 30 MSV/0,5 ml šķīdums injekcijām vai infūzijām

Filgrastim

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pilnšļirce satur 30 miljonus starptautisko vienību [MSV] (300 mikrogramus) filgrastima 0,5 ml (60 MSV/ml, 600 mikrogrami/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija hidroksīds, ledus etiķskābe, sorbīts, polisorbāts 80, ūdens injekcijām. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām vai infūzijām.

5 pilnšļirces, kas satur 0,5 ml šķīduma. Vairāku devu iepakojums, nepārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai un intravenozai lietošanai.

Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Pēc atšķaidīšanas var lietot 24 stundas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/08/445/003 2 x 5 pilnšļirces

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Tevagrastim 30 MSV/0,5 ml

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ STARPIEPAKOJUMA

Vairāku devu iepakojums bez *Blue Box*

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tevagrastim 48 MSV/0,8 ml šķīdums injekcijām vai infūzijām

Filgrastim

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pilnšļirce satur 48 miljonus starptautisko vienību [MSV] (480 mikrogramus) filgrastima 0,8 ml (60 MSV/ml, 600 mikrogrami/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija hidroksīds, ledus etiķskābe, sorbīts, polisorbāts 80, ūdens injekcijām. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām vai infūzijām.

5 pilnšļirces, kas satur 0,8 ml šķīduma. Vairāku devu iepakojums, nepārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai un intravenozai lietošanai.

Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Pēc atšķaidīšanas var lietot 24 stundas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/08/445/007 2 x 5 pilnšļirces

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Tevagrastim 48 MSV/0,8 ml

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Pilnšļirce

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tevagrastim 30 MSV/0,5 ml šķīdums injekcijām vai infūzijām

Filgrastim

s.c.
i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,5 ml

6. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Pilnšļirce

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tevagrastim 48 MSV/0,8 ml šķīdums injekcijām vai infūzijām

Filgrastim

s.c.
i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,8 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Tevagrastim 30 MSV/0,5 ml šķīdums injekcijām vai infūzijām
Tevagrastim 48 MSV/0,8 ml šķīdums injekcijām vai infūzijām

Filgrastim

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt
1. Kas ir Tevagrastim un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Tevagrastim lietošanas
3. Kā lietot Tevagrastim
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Tevagrastim
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Informācija par zāļu patstāvīgu injicēšanu sev
8. Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem

1. Kas ir Tevagrastim un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Tevagrastim
Tevagrastim satur aktīvo vielu filgrastimu. Filgrastims ir olbaltumviela, kas ar biotehnoloģiju metodi iegūta no *Escherichia coli* baktērijām. Tas pieder olbaltumvielu grupai, ko dēvē par citokīniem, un ir ļoti līdzīgs dabīgajai olbaltumvielai (granulocītu koloniju stimulētājfaktoram [*granulocyte-colony stimulating factor*, G-CSF]), kas veidojas Jūsu organismā. Filgrastims stimulē kaulus smadzenes (audi, kuros veidojas jaunas asins šūnas) veidot lielāku skaitu asins šūnu, īpaši noteikta veida leikocītus. Leikocīti ir svarīgi, jo palīdz organismam cīņā ar infekciju.

Kādam nolūkam Tevagrastim lieto
Ārsts ir nozīmējis Tevagrastim, lai palīdzētu Jūsu organismam veidot vairāk balto asins šūnu. Jūsu ārsts Jums pastāstīs, kāpēc Jūs ārstē ar Tevagrastim. Tevagrastim ir noderīgs vairākos tādos gadījumos, kā:
- ķīmijterapija;
- kaulu smadzeņu transplantācija;
- smaga hroniska neitropēnija (zems balto asins šūnu skaits);
- neitropēnija pacientiem ar HIV infekciju;
- perifērisko asins cilmes šūnu mobilizācija (asins cilmes šūnu donoriem).

2. Kas Jums jāzina pirms Tevagrastim lietošanas

Nelietojiet Tevagrastim šādos gadījumos:
- ja Jums ir alerģija pret filgrastimu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā
Pirms Tevagrastim lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:
- ja Jums ir klepus, drudzis un apgrūtināta elpošana. Tās var būt plaušu bojājuma sekas (skatīt 4. punktu „Iespējamās blakusparādības”);

- ja Jums ir sirpjveida šūnu anēmija (iedzimta slimība, kuru raksturo sirpjveida sarkanās asins šūnas);
- ja Jums ir sāpes vēdera dobuma augšdaļā, kreisajā pusē, vai sāpes plecu galā. Tās var būt liesas bojājuma sekas (skatīt 4. punktu „Iespējamās blakusparādības”);
- ja Jums ir noteiktas asins slimības (piemēram, Kostmana sindroms, mielodisplastiskais sindroms, dažādu veidu leikoze);
- ja Jums ir osteoporoze. Jūsu ārsts var regulāri pārbaudīt Jūsu kaulu blīvumu;
- ja Jums ir kāda cita slimība, it īpaši, ja domājat, ka Jums ir infekcija.

Ja Jums notiek kaulu radioloģiskā izmeklēšana, pasakiet ārstam vai medmāsai, ka Jūs ārstē ar Tevagrastim,

Tevagrastim lietošanas laikā Jums būs regulāri jāveic asinsanalīzes, lai noteiktu neitrofilo leikocītu skaitu un citu leikocītu skaitu Jūsu asinīs. Tas ļaus Jūsu ārstam saprast, cik labi iedarbojas ārstēšana un vai to nepieciešams turpināt.

Citas zāles un Tevagrastim
Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Nelietojiet Tevagrastim 24 stundas pirms vai 24 stundas pēc ķīmijterapijas.

Grūtniecība un barošana ar krūti
Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.
Tevagrastim nav pārbaudīts grūtniecēm. Tādēļ Jūsu ārsts var izlemt, ka Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles. Nav zināms, vai filgrastims nokļūst mātes pienā. Tādēļ Jūsu ārsts var izlemt, ka Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles, ja barojat bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana
Ja Jūs jūtat nogurumu, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mehānismus.

Tevagrastim satur sorbītu un nātriju
Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā pilnšļircē, – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Tevagrastim

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir...
Jums vajadzīgais Tevagrastim daudzums ir atkarīgs no stāvokļa, kura dēļ Jūs lietojat Tevagrastim, kā arī no Jūsu ķermeņa masas. Jūsu ārsts pastāstīs, kad Jums jāpārtrauc lietot Tevagrastim. Vairāki Tevagrastim kursi ir ierasta lieta.

<u>Tevagrastim un ķīmijterapija</u>
Parastā deva ir 0,5 miljoni starptautisko vienību (MSV) uz kilogramu ķermeņa masas katru dienu. Piemēram, ja Jūsu ķermeņa masa ir 60 kg, Jūsu dienas deva būs 30 miljoni starptautisko vienību (MSV). Parasti pirmo Tevagrastim devu Jūs saņemsiet vismaz 24 stundas pēc ķīmijterapijas. Ārstēšanas ilgums parasti ir aptuveni 14 dienas. Tomēr dažu slimību gadījumā var būt nepieciešama ilgāka ārstēšana, proti, līdz viena mēneša garumā.

<u>Tevagrastim un kaulu smadzeņu transplantācija</u>

Parastā sākumdeva ir 1 miljons starptautisko vienību (MSV) uz kilogramu ķermeņa masas katru dienu. Piemēram, ja Jūsu ķermeņa masa ir 60 kg, Jūsu dienas deva būs 60 miljoni starptautisko vienību (MSV). Parasti pirmo Tevagrastim devu Jūs saņemsit vismaz 24 stundas pēc ķīmijterapijas, taču 24 stundu laikā pēc kaulu smadzeņu pārliešanas. Pēc tam Jūsu ārsts katru dienu pārbaudīs Jūsu asinis, lai noteiktu, cik labi iedarbojas ārstēšana un atrastu Jums labāko devu. Ārstēšana tiks pārtraukta, kad leikocīti sasniegs noteikto līmeni.

Tevagrastim un smaga hroniska neitropēnija
Parastā sākumdeva ir 0,5-1,2 miljoni starptautisko vienību (MSV) uz kilogramu ķermeņa masas katru dienu, ievadot vienas devas veidā vai sadalot vairākās devās. Pēc tam Jūsu ārsts pārbaudīs Jūsu asinis, lai noteiktu, cik labi iedarbojas ārstēšana un Jums piemērotāko devu. Neitropēnijas gadījumā vajadzīga ilgstoša ārstēšana ar Tevagrastim.

Tevagrastim un neitropēnija pacientiem ar HIV infekciju
Parastā sākumdeva ir 0,1-0,4 miljoni starptautisko vienību (MSV) uz kilogramu ķermeņa masas katru dienu. Jūsu ārsts regulāri pārbaudīs Jūsu asinis, lai noteiktu, cik labi iedarbojas ārstēšana. Kad atjaunojies normāls leikocītu skaits asinīs, zāles var lietot retāk kā reizi dienā. Jūsu ārsts turpinās regulāri pārbaudīt Jūsu asinis un ieteiks Jums piemērotāko zāļu devu. Lai saglabātu normālu leikocītu skaitu Jūsu asinīs, var būt vajadzīga ilgstoša ārstēšana ar Tevagrastim.

Tevagrastim un perifērisko asins cilmes šūnu mobilizācija
Ja nododat cilmes šūnas savām vajadzībām, parastā deva ir 0,5-1 miljons starptautisko vienību (MSV) uz kilogramu ķermeņa masas katru dienu. Tevagrastim terapija ilgs līdz 2 nedēļas, ārkārtas gadījumā — arī ilgāk. Jūsu ārsts kontrolēs Jūsu asins rādītājus, lai noteiktu labāko laiku cilmes šūnu iegūšanai.

Ja esat cilmes šūnu donors citai personai, parastā deva ir 1 miljons starptautisko vienību (MSV) uz kilogramu ķermeņa masas katru dienu. Tevagrastim terapija ilgs 4-5 dienas.

Lietošanas veids
Šīs zāles injicē vai nu intravenozas (i.v.) infūzijas veidā (pilinot ar sistēmu), vai subkutānas (s.c.) injekcijas veidā (ievadot zemādas audos). Ja Jums šīs zāles ievada subkutānas injekcijas veidā, Jūsu ārsts var ieteikt Jums apgūt zāļu patstāvīgu injicēšanu. Jūsu ārsts vai medicīnas māsa sniegs Jums norādījumus, kā to izdarīt. Nemēģiniet ievadīt zāles patstāvīgi, ja neesat saņēmis šādu apmācību. Daļa no nepieciešamās informācijas ir sniegta šīs lietošanas instrukcijas beigās, taču pareizai Jūsu slimības ārstēšanai nepieciešama cieša un pastāvīga sadarbība ar ārstu.

Ja esat lietojis Tevagrastim vairāk nekā noteikts
Ja esat lietojis Tevagrastim vairāk nekā noteikts, sazinieties ar savu ārstu vai farmaceitu, cik ātri vien iespējams.

Ja esat aizmirsis lietot Tevagrastim
Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto injekciju.

Ja pārtraucat lietot Tevagrastim
Pirms pārtraucat lietot Tevagrastim, pārrunājiet to ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Svarīgas blakusparādības

- Ir ziņots par alerģiskām reakcijām, piemēram, izsitumiem uz ādas, paceltiem, niezošiem ādas laukumiem un nopietnām alerģiskām reakcijām ar nespēku, pazeminātu asinsspiedienu, apgrūtinātu elpošanu un sejas tūsku. Ja domājat, ka Jums ir šāda veida reakcija, Jums jāpārtrauc Tevagrastim injekcija un nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība.

- Ir ziņots par liesas palielināšanos un liesas plīsumiem. Daži liesas plīsuma gadījumi bija letāli. Ja Jūs jūtat ***sāpes vēdera augšējā kreisajā pusē vai kreisajā plecā***, ir svarīgi nekavējoties sazināties ar ārstu, jo šādi simptomi var liecināt par problēmām ar liesu.

- Klepus, drudzis un apgrūtināta vai sāpīga elpošana var būt smagu elpošanas sistēmas blakusparādību, piemēram, pneimonijas un akūta respiratorā distresa sindroma, pazīmes, kas var būt letālas. Ja Jums ir drudzis vai kāds no šiem simptomiem, ir svarīgi nekavējoties sazinieties ar ārstu.

- Ir svarīgi nekavējoties sazināties ar ārstu, ja Jums ir kāda no šādām blakusparādībām vai to kombinācija:
  tūska vai pietūkums, kas var būt saistīts ar retāku urinēšanu, apgrūtināta elpošana, vēdera pietūkums un pilnuma sajūta, un vispārēja noguruma sajūta. Šie simptomi parasti attīstās ātri. Tie var būt simptomi retākam (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem) stāvoklim, ko sauc par „kapilāru noplūdes sindromu", kas organismā izraisa asiņu noplūdi no mazajiem asinsvadiem, un kura gadījumā nepieciešama steidzama medicīniskā palīdzība.

- Ja Jums ir sirpjveida šūnu anēmija, noteikti informējiet par to ārstu, pirms sākat lietot Tevagrastim. Dažiem pacientiem ar sirpjveida šūnu anēmiju, kas lietojuši filgrastimu, bijusi sirpjveida šūnu krīze.

- Ļoti bieža (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem) blakusparādība var būt kaulu un muskuļu sāpes. Jautājiet ārstam, kuras zāles Jūs varat lietot, lai palīdzētu mazināt sāpes.

Turklāt Jums var būt arī šādas blakusparādības

<u>Vēža pacientiem</u>

Ļoti bieži (var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):
- paaugstināts dažu aknu enzīmu vai asins enzīmu līmenis, augsta urīnskābes koncentrācija asinīs;
- slikta vispārējā pašsajūta, vemšana;
- sāpes krūtīs.

Bieži (var ietekmēt 1 no 10 cilvēkiem):
- galvassāpes;
- klepus, iekaisis kakls;
- aizcietējums, ēstgribas zudums, caureja, mukozīts, kas ir gremošanas trakta gļotādas sāpīgs iekaisums un čūlu veidošanās tajā;
- matu izkrišana, izsitumi;
- nogurums, vispārējs vājums.

Retāk (var ietekmēt 1 no 100 cilvēkiem):
- nespecifiskas sāpes.

Reti (var ietekmēt 1 no 1000 cilvēkiem):
- asinsvadu bojājumi, kas var izraisīt sāpes, apsārtumu un locekļu pietūkumu.

Ļoti reti (var ietekmēt 1 no 10 000 cilvēkiem):
- sāpīgu, paceltu, plūmju krāsas bojājumu rašanās uz ekstremitātēm un dažkārt uz sejas un kakla, kopā ar drudzi (Svīta sindroms); asinsvadu iekaisums, bieži kopā ar izsitumiem;
- reimatisku stāvokļu pasliktināšanās;
- sāpīga vai apgrūtināta urinēšana.

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):
- transplantēto kaulu smadzeņu atgrūšana;
- pārejošs zems asinsspiediens;
- locītavu sāpes un pietūkums, līdzīgi kā podagras gadījumā.

Parastiem cilmes šūnu donoriem

Ļoti bieži (var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):
- leikocītu skaita pieaugums, trombocītu skaita samazināšanās, kas paaugstina asiņošanas un asinsizplūdumu risku;
- galvassāpes.

Bieži (var ietekmēt 1 no 10 cilvēkiem):
- paaugstināts dažu enzīmu līmenis asinīs;

Retāk (var ietekmēt 1 no 100 cilvēkiem):
- paaugstināts dažu aknu enzīmu līmenis, augsta urīnskābes koncentrācija asinīs;
- reimatisku stāvokļu pasliktināšanās;

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):
- klepus, drudzis un apgrūtināta elpošana vai asins atklepošana.

Smagas hroniskas neitropēnijas pacientiem

Ļoti bieži (var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):
- eritrocītu skaita samazināšanās, kas var izraisīt bālu ādu un vājumu vai elpas trūkumu;
- zems glikozes līmenis asinīs; paaugstināts dažu enzīmu līmenis asinīs, augsta urīnskābes koncentrācija asinīs;
- deguna asiņošana.

Bieži (var ietekmēt 1 no 10 cilvēkiem):
- trombocītu skaita samazināšanās, kas paaugstina asiņošanas un asinsizplūdumu risku;
- galvassāpes;
- caureja;
- aknu palielināšanās;
- matu izkrišana, asinsvadu iekaisums, bieži kombinācijā ar izsitumiem, sāpes injekcijas vietā, izsitumi;
- kalcija izzušana no kauliem, sāpes locītavās.

Retāk (var ietekmēt 1 no 100 cilvēkiem):
- asinis urīnā, olbaltumvielas urīnā.

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā.

Ziņošana par blakusparādībām
Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Tevagrastim

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz ārējā iepakojuma - kartona kārbiņas un uz pilnšļirces pēc apzīmējuma "Derīgs līdz:". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C-8 °C).

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka tās ir duļķainas vai satur redzamas daļiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Tevagrastim satur

- Aktīvā viela ir filgrastims. Katrs ml šķīduma injekcijām vai infūzijām satur 60 miljonus starptautisko vienību [MSV] (600 mikrogramus) filgrastima.
  Tevagrastim 30 MSV/0,5 ml: katra pilnšļirce satur 30 miljonus starptautisko vienību [MSV] (300 mikrogramus) filgrastima 0,5 ml šķīduma.
  Tevagrastim 48 MSV/0,8 ml: katra pilnšļirce satur 48 miljonus starptautisko vienību [MSV] (480 mikrogramus) filgrastima 0,8 ml šķīduma.
- Citas sastāvdaļas ir: nātrija hidroksīds, ledus etiķskābe, sorbīts, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

Tevagrastim ārējais izskats un iepakojums
Tevagrastim ir šķīdums injekcijām vai infūzijām pilnšļircē. Tevagrastim ir dzidrs bezkrāsas šķīdums. Katra pilnšļirce satur vai nu 0,5 ml, vai 0,8 ml šķīduma.

Tevagrastim ir pieejams iepakojumā pa 1, 5 vai 10 pilnšļircēm vai vairāku devu iepakojumā ar 10 (2 iepakojumi pa 5) pilnšļircēm ar injekciju adatu un adatas aizsargu vai bez tā. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks
TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Vācija

Ražotājs
Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nīderlande

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

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

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

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 A.E.
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 A.E., Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē http://www.ema.europa.eu.

7. Informācija par zāļu patstāvīgu injicēšanu sev

Šajā punktā sniegta informācija par to, kā patstāvīgi injicēt sev Tevagrastim. Ir svarīgi, lai Jūs nemēģinātu patstāvīgi injicēt sev zāles, ja vien Jūsu ārsts vai medicīnas māsa nav īpaši apmācījuši Jūs to darīt. Ja šaubāties par zāļu patstāvīgu injicēšanu sev vai ja Jums ir jautājumi, lūdziet palīdzību ārstam vai medicīnas māsai.

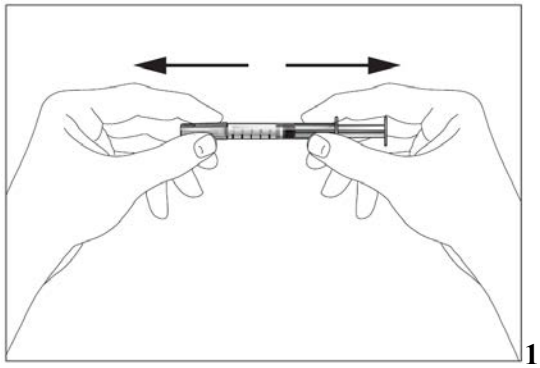
Ir svarīgi, lai pēc izlietošanas Jūs izmestu šļirces necaurduramā atkritumu tvertnē.

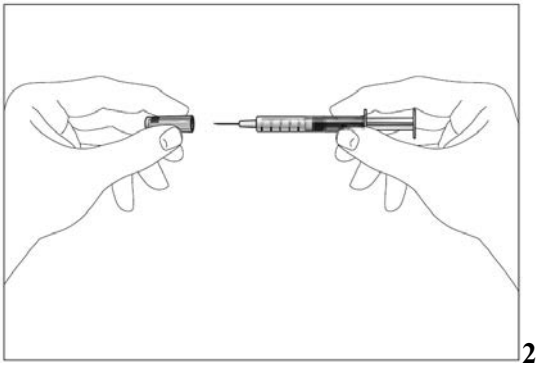
Kā man patstāvīgi injicēt sev Tevagrastim?
Jums būs jāinjicē zāles zemādas audos. To dēvē par subkutānu injekciju. Jums būs jāinjicē zāles katru dienu vienā un tajā pašā laikā.

Nepieciešamie piederumi
Lai veiktu sev subkutānu injekciju, Jums būs vajadzīgi šādi piederumi:
- Tevagrastim pilnšļirce;
- spirtu vai līdzīgu līdzekli saturošas salvetes;
- necaurdurama tvertne (plastmasas tvertne, kas izsniegta slimnīcā vai aptiekā), lai Jūs varētu drošā veidā iznīcināt izlietotās šļirces.

Kas jādara, pirms subkutānas Tevagrastim injekcijas veikšanas?
1. Centieties injicēt zāles aptuveni vienā un tajā pašā laikā katru dienu.
2. Izņemiet no ledusskapja Tevagrastim pilnšļirci.
3. Pārbaudiet derīguma termiņu, kas norādīts pilnšļirces marķējumā ("Derīgs līdz:"). Nelietojiet zāles, ja ir pagājusi norādītā mēneša pēdējā diena.
4. Pārbaudiet Tevagrastim izskatu. Tam jābūt dzidram bezkrāsainam šķidrumam. Ja šķidrumā ir redzamas daļiņas, to nedrīkst lietot.
5. Lai injekcija būtu vieglāka, 30 minūtes paturiet pilnšļirci istabā, lai tā sasiltu līdz istabas temperatūrai, vai dažas minūtes paturiet pilnšļirci rokā. Nesildiet Tevagrastim nekā citādi (piemēram, ***nesildiet*** to mikroviļņu krāsnī vai karsta ūdens peldē).
6. ***Nenoņemiet*** uzgali no šļirces, pirms neesat gatavs veikt injekciju.
7. ***Rūpīgi nomazgājiet rokas.***
8. Atrodiet ērtu, labi apgaismotu vietu un novietojiet visus nepieciešamos piederumus (Tevagrastim pilnšļirci, spirtu saturošās salvetes un necaurduramo tvertni) ērti sasniedzamā attālumā.

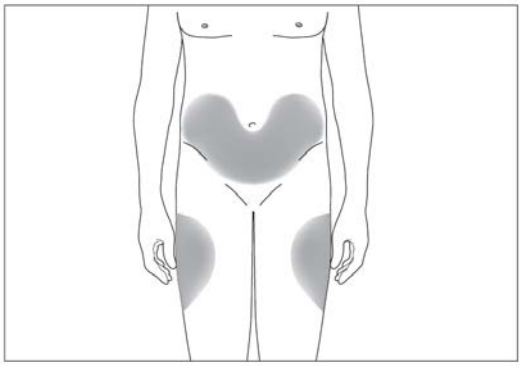
Kā sagatavot Tevagrastim injekciju?
Pirms Tevagrastim injicēšanas Jums jārīkojas šādi.
1. Turiet šļirci un uzmanīgi noņemiet uzgali no adatas, negriežot to. Velciet taisni, kā parādīts 1. un 2. attēlā. Nepieskarieties adatai un nevirziet virzuli.

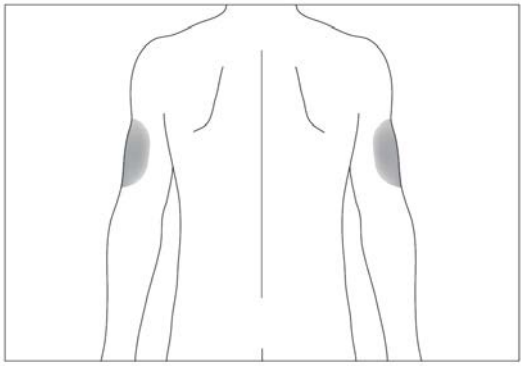

1


2

2. Pilnšļircē Jūs varat pamanīt nelielu gaisa pūslīti. Ja šļircē ir gaisa pūslīši, viegli uzsitiet pa to ar pirkstiem, līdz gaisa pūslīši paceļas līdz šļirces augšai. Turiet šļirci uz augšu un izlaidiet no tās visu gaisu, virzot virzuli uz augšu.
3. Uz šļirces cilindra ir skala. Virziet virzuli līdz tam ciparam (ml iedaļai) uz šļirces, kas atbilst Tevagrastim devai, kādu Jums parakstījis ārsts.
4. Vēlreiz pārbaudiet šļirci, lai pārliecinātos, ka tajā ir pareizā Tevagrastim deva.
5. Tagad Jūs varat izmantot pilnšļirci.

Kurā ķermeņa daļā var injicēt zāles?
Piemērotākās ķermeņa daļas, kurās var patstāvīgi injicēt sev zāles, ir šādas:
- augšstilbu augšējā daļa;
- vēders, izņemot zonu ap nabu (skatīt 3. attēlu).

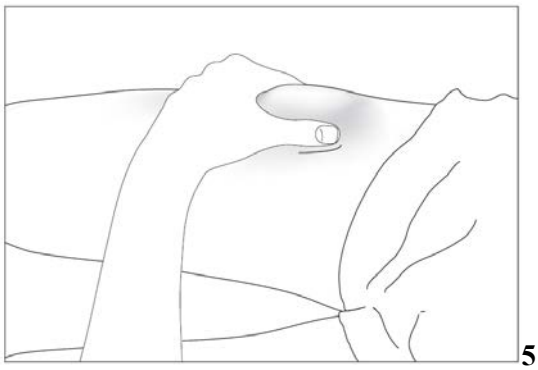

3

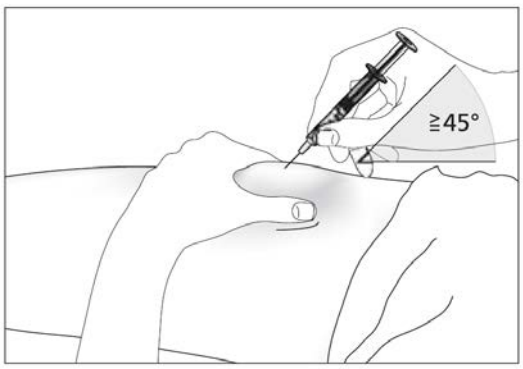

4

Ja zāles Jums injicē kāds cits, var izmantot arī augšdelmu aizmugurējo daļu (skatīt 4. attēlu).

Labāk ir katru dienu mainīt injekcijas vietu, lai izvairītos no sāpīguma, injicējot zāles vienā un tajā pašā vietā.

Kā injicēt zāles?
1. Dezinficējiet injekcijas vietu ar spirtu saturošās salvetes palīdzību un satveriet ādu starp īkšķi un rādītājpirkstu, nesaspiežot to (skatīt 5. attēlu).
2. Pilnībā ievadiet adatu ādā, kā rādījusi medicīnas māsa vai ārsts (skatīt 6. attēlu).
3. Nedaudz pavirziet virzuli, lai pārliecinātos, ka nav pārdurts asinsvads. Ja šļircē redzamas asinis, izņemiet adatu un atkārtoti ieduriet to citā vietā.
4. Lēni un vienmērīgi injicējiet šķidrumu, vienlaikus turot ādu satvertu.
5. Injicējiet tikai tādu devu, kādu Jums noteicis ārsts.
6. Pēc šķidruma injicēšanas izņemiet adatu un atlaidiet ādu.
7. Katru šļirci izmantojiet tikai vienai injekcijai. Nelietojiet šļircē palikušo Tevagrastim.


5



6

Atcerieties
Ja Jums ir jebkādas problēmas, droši lūdziet palīdzību un padomu ārstam vai medicīnas māsai.

Izlietoto šļirču iznīcināšana

- Nelieciet uz izlietotajām adatām atpakaļ uzgali.
- Ievietojiet izlietotās šļirces necaurduramā tvertnē un uzglabājiet to bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Pilno necaurduramo tvertni iznīciniet saskaņā ar Jūsu ārsta, medicīnas māsas vai farmaceita norādījumiem.
- Nekādā gadījumā nemetiet lietotās šļirces sadzīves atkritumu tvertnē.

8. Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem

Tevagrastim sastāvā nav konservantu. Ņemot vērā mikrobioloģiska piesārņojuma iespējamo risku, Tevagrastim šļirces paredzētas vienreizējai lietošanai.

Ja Tevagrastim nejauši pakļauts sala iedarbībai, tā stabilitāte netiek negatīvi ietekmēta.

Tevagrastim nedrīkst atšķaidīt ar nātrija hlorīda šķīdumu. Šīs zāles nedrīkst jaukt ar citām zālēm , izņemot zemāk minēto. Atšķaidītu filgrastimu var adsorbēt stikls vai plastmasa, tas nav atšķaidīts tā, kā minēts zemāk.

Ja vajadzīgs, Tevagrastim var atšķaidīt ar 50 mg/ml (5 %) glikozes šķīdumu infūzijām. Nekādā gadījumā nav ieteicams atšķaidījums ar galīgo koncentrāciju zem 0,2 MSV (2 µg)/ml. Pirms lietošanas šķīdums vizuāli jāpārbauda. Lietot drīkst vienīgi dzidru šķīdumu bez redzamām daļiņām. Pacientiem, kurus ārstē ar filgrastimu, kas atšķaidīts līdz koncentrācijai zem 1,5 MSV (15 µg)/ml, jāpievieno cilvēka seruma albumīni (HSA), lai galīgā koncentrācija būtu 2 mg/ml. Piemērs: ja injekcijas galīgais tilpums ir 20 ml un filgrastima kopējā deva ir mazāka par 30 MSV (300 µg), tas jāievada kopā ar 0,2 ml 200 mg/ml (20 %) cilvēka albumīnu šķīduma. Ja Tevagrastim ir atšķaidīts ar 50 mg/ml (5 %) glikozes šķīdumu infūzijām, tas ir savietojams ar stiklu un daudziem plastmasas materiāliem, tostarp PVH, poliolefīnu (polipropilēna un polietilēna kopolimērs) un polipropilēnu.

Pēc atšķaidīšanas: atšķaidīts šķīdums infūzijām ir ķīmiski un fizikāli stabils 24 stundas, glabājot temperatūrā no 2 °C-8 °C. No mikrobioloģijas viedokļa atšķaidījums ir jāizlieto nekavējoties. Ja to neizlieto nekavējoties, lietotājs ir atbildīgs par uzglabāšanas laiku un apstākļiem un tam nevajadzētu pārsniegt 24 stundas 2 °C-8 °C temperatūrā, ja atšķaidīšana veikta kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

<u>Pilnšļirces bez adatas aizsarga izmantošana</u>

Ievadiet devu, atbilstoši standarta protokolam.

<u>Iznīcināšana</u>

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Tevagrastim 30 MSV/0,5 ml šķīdums injekcijām vai infūzijām
Tevagrastim 48 MSV/0,8 ml šķīdums injekcijām vai infūzijām

Filgrastim

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Tevagrastim un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Tevagrastim lietošanas
3. Kā lietot Tevagrastim
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Tevagrastim
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Informācija par zāļu patstāvīgu injicēšanu sev
8. Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem

1. Kas ir Tevagrastim un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Tevagrastim
Tevagrastim satur aktīvo vielu filgrastimu. Filgrastims ir olbaltumviela, kas ar biotehnoloģiju metodi iegūta no *Escherichia coli* baktērijām. Tas pieder olbaltumvielu grupai, ko dēvē par citokīniem, un ir ļoti līdzīgs dabīgajai olbaltumvielai (granulocītu koloniju stimulētājfaktoram [*granulocyte-colony stimulating factor*, G-CSF]), kas veidojas Jūsu organismā. Filgrastims stimulē kaulus smadzenes (audi, kuros veidojas jaunas asins šūnas) veidot lielāku skaitu asins šūnu, īpaši noteikta veida leikocītus. Leikocīti ir svarīgi, jo palīdz organismam cīņā ar infekciju.

Kādam nolūkam Tevagrastim lieto
Ārsts ir nozīmējis Tevagrastim, lai palīdzētu Jūsu organismam veidot vairāk balto asins šūnu. Jūsu ārsts Jums pastāstīs, kāpēc Jūs ārstē ar Tevagrastim. Tevagrastim ir noderīgs vairākos tādos gadījumos, kā:
- ķīmijterapija;
- kaulu smadzeņu transplantācija;
- smaga hroniska neitropēnija (zems balto asins šūnu skaits);
- neitropēnija pacientiem ar HIV infekciju;
- perifērisko asins cilmes šūnu mobilizācija (asins cilmes šūnu donoriem).

2. Kas Jums jāzina pirms Tevagrastim lietošanas

Nelietojiet Tevagrastim šādos gadījumos:
- ja Jums ir alerģija pret filgrastimu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā
Pirms Tevagrastim lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- ja Jums ir klepus, drudzis un apgrūtināta elpošana. Tās var būt plaušu bojājuma sekas (skatīt 4. punktu „Iespējamās blakusparādības”);
- ja Jums ir sirpjveida šūnu anēmija (iedzimta slimība, kuru raksturo sirpjveida sarkanās asins šūnas);
- ja Jums ir sāpes vēdera dobuma augšdaļā, kreisajā pusē, vai sāpes plecu galā. Tās var būt liesas bojājuma sekas (skatīt 4. punktu „Iespējamās blakusparādības”);
- ja Jums ir noteiktas asins slimības (piemēram, Kostmana sindroms, mielodisplastiskais sindroms, dažādu veidu leikoze);
- ja Jums ir osteoporoze. Jūsu ārsts var regulāri pārbaudīt Jūsu kaulu blīvumu;
- ja Jums ir kāda cita slimība, it īpaši, ja domājat, ka Jums ir infekcija.

Ja Jums notiek kaulu radioloģiskā izmeklēšana, pasakiet ārstam vai medmāsai, ka Jūs ārstē ar Tevagrastim.

Tevagrastim lietošanas laikā Jums būs regulāri jāveic asinsanalīzes, lai noteiktu neitrofilo leikocītu skaitu un citu leikocītu skaitu Jūsu asinīs. Tas ļaus Jūsu ārstam saprast, cik labi iedarbojas ārstēšana un vai to nepieciešams turpināt.

Citas zāles un Tevagrastim
Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Nelietojiet Tevagrastim 24 stundas pirms vai 24 stundas pēc ķīmijterapijas.

Grūtniecība un barošana ar krūti
Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.
Tevagrastim nav pārbaudīts grūtniecēm. Tādēļ Jūsu ārsts var izlemt, ka Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles. Nav zināms, vai filgrastims nokļūst mātes pienā. Tādēļ Jūsu ārsts var izlemt, ka Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles, ja barojat bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana
Ja Jūs jūtat nogurumu, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mehānismus.

Tevagrastim satur sorbītu un nātriju
Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā pilnšļircē, – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Tevagrastim

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir...
Jums vajadzīgais Tevagrastim daudzums ir atkarīgs no stāvokļa, kura dēļ Jūs lietojat Tevagrastim, kā arī no Jūsu ķermeņa masas. Jūsu ārsts pastāstīs, kad Jums jāpārtrauc lietot Tevagrastim. Vairāki Tevagrastim kursi ir ierasta lieta.

<u>Tevagrastim un ķīmijterapija</u>
Parastā deva ir 0,5 miljoni starptautisko vienību (MSV) uz kilogramu ķermeņa masas katru dienu. Piemēram, ja Jūsu ķermeņa masa ir 60 kg, Jūsu dienas deva būs 30 miljoni starptautisko vienību (MSV). Parasti pirmo Tevagrastim devu Jūs saņemsiet vismaz 24 stundas pēc ķīmijterapijas. Ārstēšanas ilgums parasti ir aptuveni 14 dienas. Tomēr dažu slimību gadījumā var būt nepieciešama ilgāka ārstēšana, proti, līdz viena mēneša garumā.

Tevagrastim un kaulu smadzeņu transplantācija
Parastā sākumdeva ir 1 miljons starptautisko vienību (MSV) uz kilogramu ķermeņa masas katru dienu. Piemēram, ja Jūsu ķermeņa masa ir 60 kg, Jūsu dienas deva būs 60 miljoni starptautisko vienību (MSV). Parasti pirmo Tevagrastim devu Jūs saņemsit vismaz 24 stundas pēc ķīmijterapijas, taču 24 stundu laikā pēc kaulu smadzeņu pārliešanas. Pēc tam Jūsu ārsts katru dienu pārbaudīs Jūsu asinis, lai noteiktu, cik labi iedarbojas ārstēšana un atrastu Jums labāko devu. Ārstēšana tiks pārtraukta, kad leikocīti sasniegs noteikto līmeni.

Tevagrastim un smaga hroniska neitropēnija
Parastā sākumdeva ir 0,5–1,2 miljoni starptautisko vienību (MSV) uz kilogramu ķermeņa masas katru dienu, ievadot vienas devas veidā vai sadalot vairākās devās. Pēc tam Jūsu ārsts pārbaudīs Jūsu asinis, lai noteiktu, cik labi iedarbojas ārstēšana un Jums piemērotāko devu. Neitropēnijas gadījumā vajadzīga ilgstoša ārstēšana ar Tevagrastim.

Tevagrastim un neitropēnija pacientiem ar HIV infekciju
Parastā sākumdeva ir 0,1–0,4 miljoni starptautisko vienību (MSV) uz kilogramu ķermeņa masas katru dienu. Jūsu ārsts regulāri pārbaudīs Jūsu asinis, lai noteiktu, cik labi iedarbojas ārstēšana. Kad atjaunojies normāls leikocītu skaits asinīs, zāles var lietot retāk kā reizi dienā. Jūsu ārsts turpinās regulāri pārbaudīt Jūsu asinis un ieteiks Jums piemērotāko zāļu devu. Lai saglabātu normālu leikocītu skaitu Jūsu asinīs, var būt vajadzīga ilgstoša ārstēšana ar Tevagrastim.

Tevagrastim un perifērisko asins cilmes šūnu mobilizācija
Ja nododat cilmes šūnas savām vajadzībām, parastā deva ir 0,5–1 miljons starptautisko vienību (MSV) uz kilogramu ķermeņa masas katru dienu. Tevagrastim terapija ilgs līdz 2 nedēļas, ārkārtas gadījumā — arī ilgāk. Jūsu ārsts kontrolēs Jūsu asins rādītājus, lai noteiktu labāko laiku cilmes šūnu iegūšanai.

Ja esat cilmes šūnu donors citai personai, parastā deva ir 1 miljons starptautisko vienību (MSV) uz kilogramu ķermeņa masas katru dienu. Tevagrastim terapija ilgs 4–5 dienas.

Lietošanas veids
Šīs zāles injicē vai nu intravenozas (i.v.) infūzijas veidā (pilinot ar sistēmu), vai subkutānas (s.c.) injekcijas veidā (ievadot zemādas audos). Ja Jums šīs zāles ievada subkutānas injekcijas veidā, Jūsu ārsts var ieteikt Jums apgūt zāļu patstāvīgu injicēšanu. Jūsu ārsts vai medicīnas māsa sniegs Jums norādījumus, kā to izdarīt. Nemēģiniet ievadīt zāles patstāvīgi, ja neesat saņēmis šādu apmācību. Daļa no nepieciešamās informācijas ir sniegta šīs lietošanas instrukcijas beigās, taču pareizai Jūsu slimības ārstēšanai nepieciešama cieša un pastāvīga sadarbība ar ārstu.

Ja esat lietojis Tevagrastim vairāk nekā noteikts
Ja esat lietojis Tevagrastim vairāk nekā noteikts, sazinieties ar savu ārstu vai farmaceitu, cik ātri vien iespējams.

Ja esat aizmirsis lietot Tevagrastim
Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto injekciju.

Ja pārtraucat lietot Tevagrastim
Pirms pārtraucat lietot Tevagrastim, pārrunājiet to ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Svarīgas blakusparādības

- Ir ziņots par alerģiskām reakcijām, piemēram, izsitumiem uz ādas, paceltiem, niezošiem ādas laukumiem un nopietnām alerģiskām reakcijām ar nespēku, pazeminātu asinsspiedienu, apgrūtinātu elpošanu un sejas tūsku. Ja domājat, ka Jums ir šāda veida reakcija, Jums jāpārtrauc Tevagrastim injekcija un nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība.

- Ir ziņots par liesas palielināšanos un liesas plīsumiem. Daži liesas plīsuma gadījumi bija letāli. Ja Jūs jūtat ***sāpes vēdera augšējā kreisajā pusē vai kreisajā plecā***, ir svarīgi nekavējoties sazināties ar ārstu, jo šādi simptomi var liecināt par problēmām ar liesu.

- Klepus, drudzis un apgrūtināta vai sāpīga elpošana var būt smagu elpošanas sistēmas blakusparādību, piemēram, pneimonijas un akūta respiratorā distresa sindroma, pazīmes, kas var būt letālas. Ja Jums ir drudzis vai kāds no šiem simptomiem, ir svarīgi nekavējoties sazinieties ar ārstu.

- Ir svarīgi nekavējoties sazināties ar ārstu, ja Jums ir kāda no šādām blakusparādībām vai to kombinācija:
  tūska vai pietūkums, kas var būt saistīts ar retāku urinēšanu, apgrūtināta elpošana, vēdera pietūkums un pilnuma sajūta, un vispārēja noguruma sajūta. Šie simptomi parasti attīstās ātri. Tie var būt simptomi retākam (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem) stāvoklim, ko sauc par „kapilāru noplūdes sindromu", kas organismā izraisa asiņu noplūdi no mazajiem asinsvadiem, un kura gadījumā nepieciešama steidzama medicīniskā palīdzība.

- Ja Jums ir sirpjveida šūnu anēmija, noteikti informējiet par to ārstu, pirms sākat lietot Tevagrastim. Dažiem pacientiem ar sirpjveida šūnu anēmiju, kas lietojuši filgrastimu, bijusi sirpjveida šūnu krīze.

- Ļoti bieža (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem) blakusparādība var būt kaulu un muskuļu sāpes. Jautājiet ārstam, kuras zāles Jūs varat lietot, lai palīdzētu mazināt sāpes.

Turklāt Jums var būt arī šādas blakusparādības

<u>Vēža pacientiem</u>

Ļoti bieži (var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):
- paaugstināts dažu aknu enzīmu vai asins enzīmu līmenis, augsta urīnskābes koncentrācija asinīs;
- slikta vispārējā pašsajūta, vemšana;
- sāpes krūtīs.

Bieži (var ietekmēt 1 no 10 cilvēkiem):
- galvassāpes;
- klepus, iekaisis kakls;
- aizcietējums, ēstgribas zudums, caureja, mukozīts, kas ir gremošanas trakta gļotādas sāpīgs iekaisums un čūlu veidošanās tajā;
- matu izkrišana, izsitumi;
- nogurums, vispārējs vājums.

Retāk (var ietekmēt 1 no 100 cilvēkiem):
- nespecifiskas sāpes.

Reti (var ietekmēt 1 no 1000 cilvēkiem):
- asinsvadu bojājumi, kas var izraisīt sāpes, apsārtumu un locekļu pietūkumu.

Ļoti reti (var ietekmēt 1 no 10 000 cilvēkiem):
- sāpīgu, paceltu, plūmju krāsas bojājumu rašanās uz ekstremitātēm un dažkārt uz sejas un kakla, kopā ar drudzi (Svīta sindroms); asinsvadu iekaisums, bieži kopā ar izsitumiem;
- reimatisku stāvokļu pasliktināšanās;
- sāpīga vai apgrūtināta urinēšana.

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):
- transplantēto kaulu smadzeņu atgrūšana;
- pārejošs zems asinsspiediens;
- locītavu sāpes un pietūkums, līdzīgi kā podagras gadījumā.

Parastiem cilmes šūnu donoriem

Ļoti bieži (var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):
- leikocītu skaita pieaugums, trombocītu skaita samazināšanās, kas paaugstina asiņošanas un asinsizplūdumu risku;
- galvassāpes.

Bieži (var ietekmēt 1 no 10 cilvēkiem):
- paaugstināts dažu enzīmu līmenis asinīs;

Retāk (var ietekmēt 1 no 100 cilvēkiem):
- paaugstināts dažu aknu enzīmu līmenis, augsta urīnskābes koncentrācija asinīs;
- reimatisku stāvokļu pasliktināšanās;

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):
- klepus, drudzis un apgrūtināta elpošana vai asins atklepošana.

Smagas hroniskas neitropēnijas pacientiem

Ļoti bieži (var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):
- eritrocītu skaita samazināšanās, kas var izraisīt bālu ādu un vājumu vai elpas trūkumu;
- zems glikozes līmenis asinīs; paaugstināts dažu enzīmu līmenis asinīs, augsta urīnskābes koncentrācija asinīs;
- deguna asiņošana.

Bieži (var ietekmēt 1 no 10 cilvēkiem):
- trombocītu skaita samazināšanās, kas paaugstina asiņošanas un asinsizplūdumu risku;
- galvassāpes;
- caureja;
- aknu palielināšanās;
- matu izkrišana, asinsvadu iekaisums, bieži kombinācijā ar izsitumiem, sāpes injekcijas vietā, izsitumi;
- kalcija izzušana no kauliem, sāpes locītavās.

Retāk (var ietekmēt 1 no 100 cilvēkiem):
- asinis urīnā, olbaltumvielas urīnā.

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā.

Ziņošana par blakusparādībām
Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Tevagrastim

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz ārējā iepakojuma - kartona kārbiņas un uz pilnšļirces pēc apzīmējuma "Derīgs līdz:". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C-8 °C).

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka tās ir duļķainas vai satur redzamas daļiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Tevagrastim satur

- Aktīvā viela ir filgrastims. Katrs ml šķīduma injekcijām vai infūzijām satur 60 miljonus starptautisko vienību [MSV] (600 mikrogramus) filgrastima.
  Tevagrastim 30 MSV/0,5 ml: katra pilnšļirce satur 30 miljonus starptautisko vienību [MSV] (300 mikrogramus) filgrastima 0,5 ml šķīduma.
  Tevagrastim 48 MSV/0,8 ml: katra pilnšļirce satur 48 miljonus starptautisko vienību [MSV] (480 mikrogramus) filgrastima 0,8 ml šķīduma.
- Citas sastāvdaļas ir: nātrija hidroksīds, ledus etiķskābe, sorbīts, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

Tevagrastim ārējais izskats un iepakojums
Tevagrastim ir šķīdums injekcijām vai infūzijām pilnšļircē. Tevagrastim ir dzidrs bezkrāsas šķīdums. Katra pilnšļirce satur vai nu 0,5 ml, vai 0,8 ml šķīduma.

Tevagrastim ir pieejams iepakojumā pa 1, 5 vai 10 pilnšļircēm vai vairāku devu iepakojumā ar 10 (2 iepakojumi pa 5) pilnšļircēm ar injekciju adatu un adatas aizsargu vai bez tā. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks
TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Vācija

Ražotājs
Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nīderlande

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

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

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

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 A.E.
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 A.E., Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē http://www.ema.europa.eu.

7. Informācija par zāļu patstāvīgu injicēšanu sev

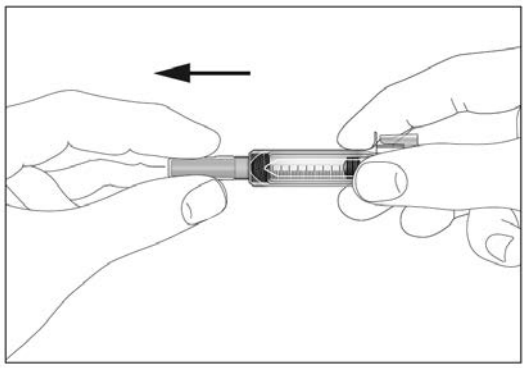
Šajā punktā sniegta informācija par to, kā patstāvīgi injicēt sev Tevagrastim. Ir svarīgi, lai Jūs nemēģinātu patstāvīgi injicēt sev zāles, ja vien Jūsu ārsts vai medicīnas māsa nav īpaši apmācījuši Jūs to darīt. Ja šaubāties par zāļu patstāvīgu injicēšanu sev vai ja Jums ir jautājumi, lūdziet palīdzību ārstam vai medicīnas māsai.

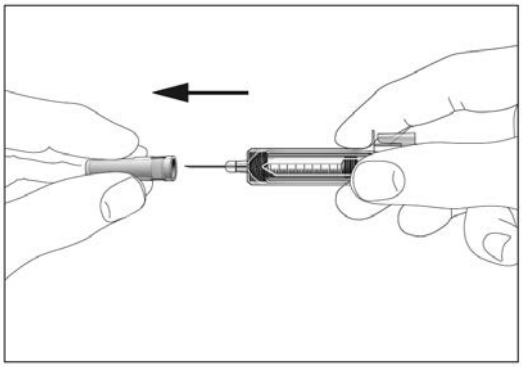
Kā man patstāvīgi injicēt sev Tevagrastim?
Jums būs jāinjicē zāles zemādas audos. To dēvē par subkutānu injekciju. Jums būs jāinjicē zāles katru dienu vienā un tajā pašā laikā.

Nepieciešamie piederumi
Lai veiktu sev subkutānu injekciju, Jums būs vajadzīgi šādi piederumi:
- Tevagrastim pilnšļirce;
- spirtu vai līdzīgu līdzekli saturošas salvetes;

Kas jādara, pirms subkutānas Tevagrastim injekcijas veikšanas?
1. Centieties injicēt zāles aptuveni vienā un tajā pašā laikā katru dienu.
2. Izņemiet no ledusskapja Tevagrastim pilnšļirci.
3. Pārbaudiet derīguma termiņu, kas norādīts pilnšļirces marķējumā ("Derīgs līdz:"). Nelietojiet zāles, ja ir pagājusi norādītā mēneša pēdējā diena.
4. Pārbaudiet Tevagrastim izskatu. Tam jābūt dzidram bezkrāsainam šķidrumam. Ja šķidrumā ir redzamas daļiņas, to nedrīkst lietot.
5. Lai injekcija būtu vieglāka, 30 minūtes paturiet pilnšļirci istabā, lai tā sasiltu līdz istabas temperatūrai, vai dažas minūtes paturiet pilnšļirci rokā. Nesildiet Tevagrastim nekā citādi (piemēram, ***nesildiet*** to mikroviļņu krāsnī vai karsta ūdens peldē).
6. ***Nenoņemiet*** uzgali no šļirces, pirms neesat gatavs veikt injekciju.
7. ***Rūpīgi nomazgājiet rokas.***
8. Atrodiet ērtu, labi apgaismotu vietu un novietojiet visus nepieciešamos piederumus (Tevagrastim pilnšļirci un spirtu saturošās salvetes) ērti sasniedzamā attālumā.

Kā sagatavot Tevagrastim injekciju?
Pirms Tevagrastim injicēšanas Jums jārīkojas šādi.
1. Turiet šļirci un uzmanīgi noņemiet uzgali no adatas, negriežot to. Velciet taisni, kā parādīts 1. un 2. attēlā. Nepieskarieties adatai un nevirziet virzuli.

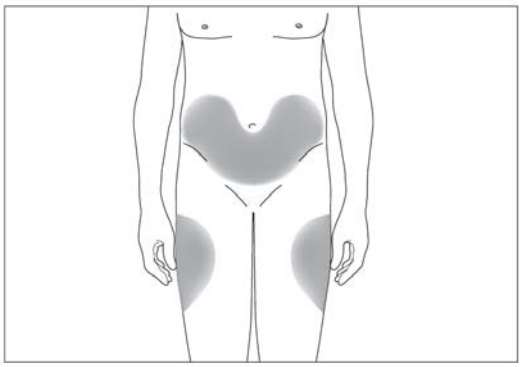

1

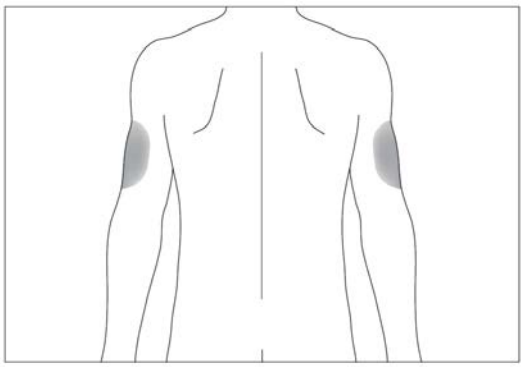

2

2. Pilnšļircē Jūs varat pamanīt nelielu gaisa pūslīti. Ja šļircē ir gaisa pūslīši, viegli uzsitiet pa to ar pirkstiem, līdz gaisa pūslīši paceļas līdz šļirces augšai. Turiet šļirci uz augšu un izlaidiet no tās visu gaisu, virzot virzuli uz augšu.
3. Uz šļirces cilindra ir skala. Virziet virzuli līdz tam ciparam (ml iedaļai) uz šļirces, kas atbilst Tevagrastim devai, kādu Jums parakstījis ārsts.

4. Vēlreiz pārbaudiet šļirci, lai pārliecinātos, ka tajā ir pareizā Tevagrastim deva.
5. Tagad Jūs varat izmantot pilnšļirci.

Kurā ķermeņa daļā var injicēt zāles?
Piemērotākās ķermeņa daļas, kurās var patstāvīgi injicēt sev zāles, ir šādas:
- augšstilbu augšējā daļa;
- vēders, izņemot zonu ap nabu (skatīt 3. attēlu).

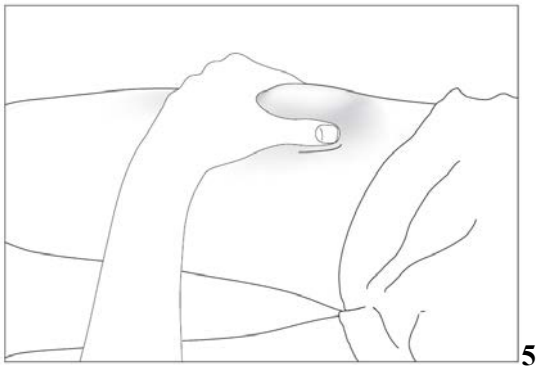

3

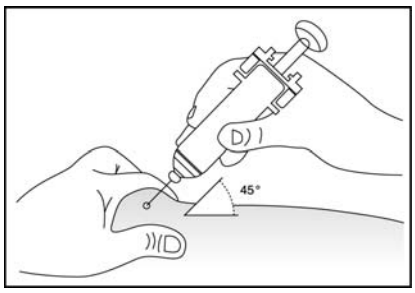

4

Ja zāles Jums injicē kāds cits, var izmantot arī augšdelmu aizmugurējo daļu (skatīt 4. attēlu).

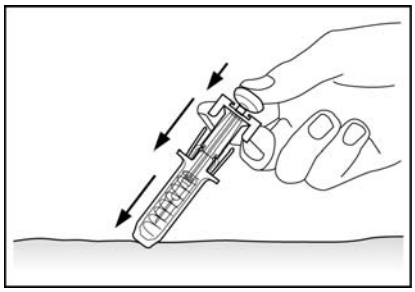
Labāk ir katru dienu mainīt injekcijas vietu, lai izvairītos no sāpīguma, injicējot zāles vienā un tajā pašā vietā.

Kā injicēt zāles?
1. Dezinficējiet injekcijas vietu ar spirtu saturošās salvetes palīdzību un satveriet ādu starp īkšķi un rādītājpirkstu, nesaspiežot to (skatīt 5. attēlu).
2. Pilnībā ievadiet adatu ādā, kā rādījusi medicīnas māsa vai ārsts (skatīt 6. attēlu).
3. Nedaudz pavirziet virzuli, lai pārliecinātos, ka nav pārdurts asinsvads. Ja šļircē redzamas asinis, izņemiet adatu un atkārtoti ieduriet to citā vietā.
4. Vienmēr turot ādu saspiestu, lēni un vienmērīgi nospiediet virzuli, līdz visa deva ir ievadīta un virzuli nevar tālāk nospiest. Neatlaidiet virzuli!
5. Injicējiet tikai tādu devu, kādu Jums noteicis ārsts.
6. Pēc šķidruma injicēšanas izņemiet adatu, turot virzuli nospiestu un pēc tam atlaidiet ādu.
7. Atlaidiet virzuli. Adatas drošības aizsargs ātri nosegs adatu (skatīt 7. attēlu).


5



6



7

Atcerieties
Ja Jums ir jebkādas problēmas, droši lūdziet palīdzību un padomu ārstam vai medicīnas māsai.

Izlietoto šļirču iznīcināšana
- Adatas drošības ierīce pasargā no adatas dūriena ievainojumiem pēc lietošanas, tāpēc nav īpašu norādījumu par atkritumu likvidēšanu. Izmetiet šļirci saskaņā ar Jūsu ārsta, medicīnas māsas vai farmaceita norādījumiem.

8. Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem

Tevagrastim sastāvā nav konservantu. Ņemot vērā mikrobioloģiska piesārņojuma iespējamo risku, Tevagrastim šļirces paredzētas vienreizējai lietošanai.

Ja Tevagrastim nejauši pakļauts sala iedarbībai, tā stabilitāte netiek negatīvi ietekmēta.

Tevagrastim nedrīkst atšķaidīt ar nātrija hlorīda šķīdumu. Šīs zāles nedrīkst jaukt ar citām zālēm , izņemot zemāk minēto. Atšķaidītu filgrastimu var adsorbēt stikls vai
plastmasa, tas nav atšķaidīts tā, kā minēts zemāk.

Ja vajadzīgs, Tevagrastim var atšķaidīt ar 50 mg/ml (5 %) glikozes šķīdumu infūzijām. Nekādā gadījumā nav ieteicams atšķaidījums ar galīgo koncentrāciju zem 0,2 MSV (2 µg)/ml. Pirms lietošanas šķīdums vizuāli jāpārbauda. Lietot drīkst vienīgi dzidru šķīdumu bez redzamām daļiņām. Pacientiem, kurus ārstē ar filgrastimu, kas atšķaidīts līdz koncentrācijai zem 1,5 MSV (15 µg)/ml, jāpievieno cilvēka seruma albumīni (HSA), lai galīgā koncentrācija būtu 2 mg/ml. Piemērs: ja injekcijas galīgais tilpums ir 20 ml un filgrastima kopējā deva ir mazāka par 30 MSV (300 µg), tas jāievada kopā ar 0,2 ml 200 mg/ml (20 %) cilvēka albumīnu šķīduma. Ja Tevagrastim ir atšķaidīts ar 50 mg/ml (5 %) glikozes šķīdumu infūzijām, tas ir savietojams ar stiklu un daudziem plastmasas materiāliem, tostarp PVH, poliolefīnu (polipropilēna un polietilēna kopolimērs) un polipropilēnu.

Pēc atšķaidīšanas: atšķaidīts šķīdums infūzijām ir ķīmiski un fizikāli stabils 24 stundas, glabājot temperatūrā no 2 °C-8 °C. No mikrobioloģijas viedokļa atšķaidījums ir jāizlieto nekavējoties. Ja to neizlieto nekavējoties, lietotājs ir atbildīgs par uzglabāšanas laiku un apstākļiem un tam nevajadzētu pārsniegt 24 stundas 2 °C-8 °C temperatūrā, ja atšķaidīšana veikta kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

Pilnšļirces ar adatas aizsargu izmantošana

Adatas aizsargs nosedz adatu pēc injekcijas, lai nepieļautu saduršanos ar adatu. Tas neietekmē šļirces darbību. Lēnām un vienmērīgi nospiediet virzuli, kamēr ir ievadīta visa deva, un virzuli vairs nav iespējams nospiest. Turot virzuli nospiestu, izvelciet šļirci no pacienta injekcijas vietas. Adatas aizsargs nosegs adatu, kad tiks atlaists virzulis.

Iznīcināšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.