

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tevagrastim 30 MIU injektio- tai infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml injektio- tai infuusioliuosta sisältää 60 miljoonaa kansainvälistä yksikköä [MIU] (600 mikrog) filgrastiimia.

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 30 MIU (300 mikrog) filgrastiimia 0,5 ml:ssa injektio- tai infuusionestettä, liuos.

Filgrastiimi (rekombinantti metionyyloitu ihmisen granulosyyttien kasvutekijä) on tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikan avulla *Escherichia coli* K802 -bakteereissa.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi ml liuosta sisältää 50 mg sorbitolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio- tai infuusioneste, liuos

Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tevagrastim on tarkoitettu neutropenian keston lyhentämiseen ja kuumeisen neutropenian ilmaantuvuuden vähentämiseen potilailla, jotka saavat vakiintunutta solunsalpaajahoitoa pahanlaatuisen kasvaimen hoitoon (lukuun ottamatta kroonista myelooista leukemiaa ja myelodysplastisia oireyhtymiä), sekä neutropenian keston lyhentämiseen potilailla, joille myeloablatiivisen hoidon jälkeen tehdään luuytimensiirto ja joilla pitkittyneen vakavan neutropenian riski katsotaan suurentuneeksi. Filgrastiimin turvallisuus ja tehokkuus on solunsalpaajahoitoa saavilla aikuisilla ja lapsilla samankaltainen.

Tevagrastim on tarkoitettu perifeerisen veren kantasolujen (PBPC) mobilisoimiseen.

Tevagrastimia voidaan käyttää pitkäaikaisesti vakavaa synnynnäistä, syklistä tai idiopaattista neutropeniaa sairastavilla aikuis- ja lapsipotilailla, joilla absoluuttinen neutrofiilien määrä (ANC) on $\leq 0,5 \times 10^9/l$ ja joilla on esiintynyt vakavia tai toistuvia infektioita, silloin kun pyritään nostamaan neutrofiilien määrää ja vähentämään infektoihin liittyvien tapahtumien ilmaantuvuutta ja lyhentämään niiden kestoja.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Erityisvaatimukset

Filgrastiimihoidoa tulee antaa ainoastaan yhteistyössä sellaisten onkologiaan perehtyneiden yksiköiden kanssa, joilla on kokemusta granulositytti kasvutekijöillä (G-CSF) toteutetusta hoidosta sekä hematologiasta ja joilla on tarvittavat diagnostiset valmiudet. Mobilisaatio- ja afereesitoimenpiteet tulee suorittaa yhteistyössä sellaisten onkologiaan ja hematologiaan perehtyneiden yksiköiden kanssa, jolla on riittävä alan kokemus ja joissa hematopoeettisten esisolujen seuranta voidaan suorittaa asianmukaisesti.

Vakiintunut solunsalpaajahoito

Filgrastiimin suositusannos on 0,5 MIU (5 mikrog)/kg/vrk. Ensimmäinen filgrastiimiannos tulee antaa aikaisintaan 24 tunnin kuluttua solunsalpaajahoidon antamisesta. Filgrastiimia voidaan antaa päivittäin subkutaanisina (s.c.) pistoksina ihon alle tai päivittäin 30 minuutin pituisena infuusiona laskimoon laimennettuna glukoosi-infuusioliuoksella 50 mg/ml (5 %) (laimennusohjeet, ks. kohta 6.6).

Useimmissa tapauksissa lääkkeen antaminen subkutaaninen anto on suositeltavinta. Eräässä i.v. kertaannoksilla tehdyssä tutkimuksessa on saatu jonkin verran näyttöä siitä, että lääkkeen antaminen laskimoon (i.v.) saattaa lyhentää vaikutuksen kestoa. Tämän löydöksen kliininen merkitys toistuvien annosten yhteydessä on epäselvä. Antoreitti tulee valita yksilöllisesti kliinisen tilanteen perusteella. Satunnaistetuissa kliinisissä tutkimuksissa on käytetty ihon alle(subkutaanista) annettavaa annosta 23 MIU (230 mikrog)/m²/vrk (4,0–8,4 mikrog/kg/vrk).

Päivittäisen filgrastiimi-annostelun tulisi jatkua, kunnes odotettu neutrofiilien pohjalukema on ohitettu ja neutrofiilien määrä on palautunut normaalitasolle. Annettaessa pahanlaatuisten kiinteiden kasvainten, lymfoomien ja lymfaattisten leukemioiden hoitoon vakiintunutta solunsalpaajahoitoa voi tämän jälkeen tarvittava filgrastim-hoito neutrofiilimäärän normalisoitumiseksi kestää jopa 14 vuorokautta. Akuutin myelooisen leukemian induktio- ja jatko (konsolidaatio) hoidon jälkeen filgrastim-hoito saattaa kestää huomattavasti pidempään (jopa 38 vuorokautta) riippuen käytetystä solunsalpaajahoidosta, sen annoksesta ja annosaikataulusta o

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

Myeloablatiivisen hoidon jälkeen luuytimensiirron saaneet potilaat

Filgrastiimin suositeltu aloitusannos on 1,0 MIU (10 mikrog)/kg/vrk annettuna 30 minuutin tai 24 tunnin pituisena infuusiona laskimoon tai 1,0 MIU (10 mikrog)/kg/vrk annettuna jatkuvana, 24 tunnin pituisena infuusiona ihon alle (s.c.). Filgrastiimi tulee laimentaa 20 ml:lla glukoosi-infuusioliuosta 50 mg/ml (5 %) (laimennusohjeet, ks. kohta 6.6).

Ensimmäinen filgrastiimiannos tulee antaa aikaisintaan 24 tunnin kuluttua solunsalpaajahoidon antamisesta ja 24 tunnin kuluttua luuytimensiirrosta.

Kun neutrofiilien pohjalukema on ohitettu, filgrastiimin vuorokausiannosta on muutettava neutrofiilivasteen mukaan seuraavasti:

Neutrofiilien määrä	Filgrastiimiannoksen muutos
> 1,0 x 10 ⁹ /l kolmena peräkkäisenä päivänä	Vähennä annos 0,5 MIU (5 mikrog)/kg/vrk
Jos ANC pysyy > 1,0 x 10 ⁹ /l kolmena seuraavana päivänä	Keskeytä filgrastiimihoido
Jos ANC laskee alle arvon 1,0 x 10 ⁹ /l hoitojakson aikana, filgrastiimiannos tulee jälleen asteittain nostaa edellä mainittujen ohjeiden mukaan	

Perifeerisen veren kantasolujen (PBPC) mobilisoiminen potilailla, jotka saavat myelosuppressiivista tai myeloablatiivista hoitoa ja sen jälkeen autologisen PBPC siirron

Filgrastiimin suositusannos PBPC-mobilisaation yksin käytettynä on 1,0 MIU (10 mikrog)/kg/vrk jatkuvana, 24 tunnin pituisena infuusiona ihon alle (s.c.) tai yhtenä päivittäisenä pistoksena ihon alle(s.c.) 5–7 peräkkäisenä päivänä. Infuusiota varten filgrastiimivalmiste tulee laimentaa 20 ml:lla glukoozi-infuusioliuosta 50 mg/ml (5 %) (laimennusohjeet, ks. kohta 6.6). Leukafereesin ajankohta: Yleensä riittää 1 tai 2 leukafereesia päivinä 5 ja 6. Muissa tapauksissa saatetaan tarvita useampia leukafereseja. Filgrastiimin antoa tulee jatkaa viimeiseen leukafereesiin asti.

Filgrastiimin suositusannos PBPC-mobilisaatioon myelosuppressiivisen solunsalpaajahoidon jälkeen on 0,5 MIU (5 mikrog)/kg/vrk päivittäisenä pistoksena ihon alle (s.c.) heti ensimmäisestä päivästä alkaen solunsalpaajahoidon päättymisen jälkeen, kunnes odotettu neutrofiilien pohjalukema on ohitettu ja neutrofiilien määrä on palautunut normaalitasolle. Leukafereesi tulee suorittaa ajankohtana, jolloin ANC nousee arvosta $< 0,5 \times 10^9/l$ arvoon $> 5,0 \times 10^9/l$. Potilaille, joille ei ole aiemmin annettu mittavaa solunsalpaajahoidoa, riittää yleensä yksi leukafereesi. Muissa tilanteissa suositellaan useampia leukafereseja.

Terveiden luovuttajien perifeerisen veren kantasolujen (PBPC)- mobilisoiminen ennen allogeenista PBPC- siirtoa

Terveiden luovuttajien PBPC-mobilisaatiossa filgrastiimia annetaan 1,0 MIU (10 mikrog)/kg/vrk ihon alle (s.c.) 4–5 peräkkäisenä päivänä. Leukafereesi tulee aloittaa 5. päivänä ja sitä tulee tarvittaessa jatkaa 6. päivänä, jotta saadaan kerättyä 4×10^6 CD34⁺-solua vastaanottajan painokiloa kohti.

Vakava krooninen neutropenia

Synnyynnäinen neutropenia

Suosittelun aloitusannos on 1,2 MIU (12 mikrog)/kg/vrk ihon alle (s.c.) kerta-annoksena tai jaettuna useampaan annokseen.

Idiopaattinen tai syklinen neutropenia

Suosittelun aloitusannos on 0,5 MIU (5 mikrog)/kg/vrk ihon alle (s.c.) kerta-annoksena tai jaettuna useampaan annokseen.

Annoksen sovittaminen

Filgrastiimia tulee antaa pistoksina ihon alle (s.c.) päivittäin, kunnes neutrofiilien määrä saadaan nousemaan ja pysymään yli $1,5 \times 10^9/l$. Kun vaste on saavutettu, pienin tehokas annos tämän riittävän vasteen ylläpitämiseksi on selvitettävä. Riittävän suuren neutrofiilimäärän ylläpitäminen vaatii pitkäaikaista päivittäistä antoa. Aloitusannos voidaan joko kaksinkertaistaa tai puolittaa 1–2 viikon hoidon jälkeen potilaan vasteen mukaan. Myöhemmin annosta voidaan sovittaa yksilöllisen vasteen mukaan 1–2 viikon välein, jotta neutrofiilien keskimääräinen määrä saadaan pysymään välillä $1,5 \times 10^9/l$ – $10 \times 10^9/l$. Annoksen suurentaminen nopeammassa tahdissa saattaa tulla kysymykseen vakavia infektiota sairastavilla potilailla. Kliinisissä tutkimuksissa 97 %:lla hoitoon reagoineista potilaista täydellinen vaste saavutettiin annoksella $\leq 2,4$ MIU (24 mikrog)/kg/vrk. Filgrastiimin turvallisuutta pitkäaikaisessa käytössä vakavaa kroonista neutropeniaa sairastavilla potilailla ei ole osoitettu 2,4 MIU (24 mikrog)/kg/vrk. ylittävillä annoksilla

HIV-infektiopotilaat

Neutropenian korjaaminen

Filgrastiimin suositeltu aloitusannos on 0,1 MIU (1 mikrog)/kg/vrk päivittäin pistoksena ihon alle (s.c.), ja annosta voidaan nostaa asteittain enintään annokseen 0,4 MIU (4 mikrog)/kg/vrk saakka, kunnes normaali neutrofiilien määrä on saavutettu ja sitä voidaan ylläpitää (ANC $> 2,0 \times 10^9/l$). Kliinisissä tutkimuksissa yli 90 % potilaista reagoi hoitoon näillä annoksilla ja neutropenian korjautumiseen kulunut mediaaniaika oli 2 vuorokautta.

Pienellä määrällä potilaita (< 10 %) neutropenian korjaamiseksi tarvittiinjopa 1,0 MIU:n (10 mikrog)/kg/vrk suuruisia annoksia.

Normaalin neutrofiilimäärän ylläpito

Kun neutropenia on saatu korjatuksi, pienin tehokas annos normaalin neutrofiilimäärän ylläpitämiseksi on selvitettävä. Aloitusannokseksi suositellaan 30 MIU (300 mikrog)/vrk joka toinen päivä pistoksena ihon alle (s.c.). Annoksen sovittaminen edelleen voi olla tarpeen, jotta potilaan ANC saadaan pysymään arvossa $> 2,0 \times 10^9/l$. Kliinisissä tutkimuksissa tarvittiin annos 30 MIU (300 mikrog)/vrk 1–7 päivänä viikossa, jotta ANC saatiin pysymään arvossa $> 2,0 \times 10^9/l$, ja antotiheyden mediaani oli 3 päivänä viikossa. ANC-arvon ylläpitäminen arvossa $> 2,0 \times 10^9/l$ saattaa vaatia pitkäaikaista hoitoa.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat

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

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

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

Vakavan kroonisen neutropenian ja syövän hoito lapsilla

Vakavaa kroonista neutropeniaa koskevaan tutkimusohjelmaan osallistuneista potilaista 65 % oli alle 18-vuotiaita. Hoidon teho oli selvä tässä ikäryhmässä, jossa suurin osa potilaista sairasti synnynnäistä neutropeniaa. Lapsipotilailla ei havaittu eroja turvallisuusprofiileissa hoidettaessa vakavaa kroonista neutropeniaa.

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

Lapsipotilaiden annostussuosituksukset ovat samat kuin myelosuppressiivista solunsalpaajahoitoa saavien aikuisten.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset

Filgrastiimia ei pidä käyttää solunsalpaajahoidon annostuksen suurentamiseen yli vakiintuneiden annostussuositusten (ks. jäljempänä).

Filgrastiimia ei pidä antaa potilaille, joilla on vakava synnynnäinen neutropenia (Kostmannin tauti) ja poikkeava sytogenetiikka (ks. jäljempänä).

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

Varotoimet akuuttia myelooista leukemiaa sairastavilla potilailla

Pahanlaatuinen solukasvu

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

Filgrastiimin turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole vahvistettu myelodysplastista oireyhtymää tai kroonista myelogeenista leukemiaa sairastavilla potilailla. Nämä sairaudet eivät ole filgrastiimin käyttöaiheita. Erityisen tärkeää on erottaa kroonisen myelooisen leukemian blastitransformaatio akuutista myelooisesta leukemiasta.

Koska filgrastiimin turvallisuudesta ja tehokkuudesta sekundaarista akuuttia myelooista leukemiaa (AML) sairastavien potilaiden hoidossa on vain vähän tietoa, filgrastiimin käytössä on syytä noudattaa varovaisuutta näissä tapauksissa.

Filgrastiimin käytön turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole vahvistettu *de novo* akuutin myelooisen leukemian (AML) hoidossa alle 55-vuotiailla potilailla, joilla sytogenetiikka on hyvä [t(8;21), t(15;17) ja inv(16)].

Muut varotoimet

Luun tiheyden seuranta voi olla aiheellista osteoporootisilla potilailla, jotka saavat filgrastiimihoitoa keskeytyksettä yli 6 kuukauden ajan.

G-CSF-kasvutekijän antamisen jälkeen on ilmoitettu esiintyneen harvoin keuhkoihin kohdistuneita haittavaikutuksia, erityisesti interstitiaalipneumoniaa. Näiden vaikutusten vaara saattaa olla suurempi potilailla, joilla on esiintynyt hiljattain keuhkoinfiltraatteja tai keuhkokuumetta. Keuhko-oireiden, kuten yskän, kuumeen ja hengenahdistuksen, ilmaantuminen yhdessä radiologisten keuhkoinfiltraattilyödyösten ja heikentyneen keuhkojen toiminnan kanssa saattaa olla aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymän (ARDS) ensi merkki. Tällaisissa tapauksissa filgrastiimin käyttö tulee lopettaa ja potilasta tulee hoitaa asianmukaisesti.

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

Varotoimet syöpäpotilailla

Leukosytoosi

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

Suurennettuihin solunsalpaaja-annoksiin liittyvät riskit

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

Filgrastiimihoito ei yksinään estä myelosuppressiivisen solunsalpaajahoidon aiheuttamaa trombositopeniaa eikä anemiamia. Mahdollisuus suurempiannoksisen solunsalpaajahoidon antamiseen (esim. solunsalpaajahoidon toteutuminen suurimmilla suositelluilla annoksilla) saattaa johtaa suurentuneeseen trombositopenian ja anemian riskiin. Trombosyyttien ja hematokriitin säännöllistä

seurantaa suositellaan. Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa niillä potilailla, jotka saavat tunnetusti vaikeaa trombosytopeniaa aiheuttavia solunsalpaajia joko yksinään tai yhdistelmähoitona.

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

Muut varotoimet

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

Käänteishyljintäreaktioita (GvHD) ja kuolemantapauksia on raportoitu, kun granulosityttikasvutekijää (G-CSF) on annettu allogeenisin luuytimensiirron jälkeen (ks. kohta 5.1).

Kasvutekijähoidosta aiheutuvaan luuytimen hematopoeettisen aktiivisuuden lisääntymiseen on liittynyt ohimeneviä positiivisia löydöksiä luuston kuvantamistutkimuksissa. Tämä on otettava huomioon luuston kuvantamistuloksia tulkittaessa.

Varotoimet perifeerisen veren kantasolujen (PBPC) mobilisaatiossa

Mobilisaatio

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

Aikaisempi altistus sytotoksisille aineille

Potilailla, jotka ovat aiemmin läpikäyneet erittäin laajamittaisen myelosuppressiivisen hoidon, PBPC-mobilisaatio ei välttämättä ole riittävä edes pienimmän suositellun solumäärän (2,0 x 10⁶ CD34⁺-solua/kg) keräämiseksi, ja näillä potilailla toipuminen trombosytopeniasta saattaa samoin jäädä hitaammaksi

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

Progenitorisolusaannin määrän arviointi

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

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

Suosittelun kerättyjen CD34⁺-solujen vähimmäismäärä 2,0 x 10⁶ CD34⁺-solua/kg perustuu julkaistuihin tutkimuksiin, joissa tällä määrällä on saatu aikaan riittävä hematologinen toipuminen. Toipuminen näyttää nopeutuvan kerättyjen solujen määrän ylittäessä vähimmäismäärän ja hidastuvan, kun määrä on pienempi.

Varotoimenpiteet terveiden luovuttajien perifeerisen veren kantasolujen mobilisaatiossa

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

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

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

Filgrastiimin annon ja leukafereesin jälkeen 35%:lla tutkituista henkilöistä todettiin ohimenevää trombositopeniaa (trombosyyttien määrä < 100 x 10⁹/l). Kahdessa näistä tapauksista trombosityyttien määrän ilmoitettiin olleen < 50 x 10⁹/l, minkä katsottiin johtuneen leukafereesista.

Jos leukafereseja tarvitaan useampia kuin yksi, on kiinnitettävä erityistä huomiota luovuttajiin, joiden trombosityyttiarvo ennen leukaferesia on < 100 x 10⁹/l; afereesia ei yleensä pidä tehdä, jos trombosityyttien määrä on < 75 x 10⁹/l.

Leukaferesia ei pidä tehdä luovuttajille, jotka saavat antikoagulanttihoitoa tai joilla on todettu hemostaasin häiriöitä.

Filgrastiimin käyttö tulee lopettaa tai annostusta pienentää, jos valkosolujen määrä ylittää 70 x 10⁹/l.

G-CSF-kasvutekijää PBPC-mobilisaatioon saavia luovuttajia on tarkkailtava, kunnes hematologiset arvot ovat normalisoituneet.

Terveillä luovuttajilla on G-CSF-kasvutekijän käytön jälkeen havaittu ohimeneviä sytogeneettisiä muutoksia. Näiden muutosten merkitystä hematologisen syövän kehittymisen kannalta ei tunneta. Luovuttajien pitkäaikaista turvallisuusseurantaa tehdään parhaillaan. Pahanlaatuisen myelooisen kloonin kehittymisen riskiä ei voida sulkea pois. Afereesin suorittavaa tahoja suositellaan pitämään systemaattisesti kirjaa kantasolujen luovuttajista vähintään 10 vuoden ajan turvallisuuden pitkäaikaisseurannan varmistamiseksi.

Terveillä luovuttajilla ja potilailla on G-CSF-kasvutekijän antamisen jälkeen esiintynyt yleisesti splenomegaliaa, joka on kuitenkin yleensä ollut oireetonta, ja pernan repeämiä on todettu hyvin harvoin. Pernal repeämä on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan. Pernal kokoa on siksi seurattava tarkoin (esim. kliinisellä tutkimuksella tai ultraäänitutkimuksella). Pernal repeämisen mahdollisuus on otettava huomioon, jos luovuttaja ja/tai potilas valittaa kipua vasemmalla ylävatsalla tai vasemmassa hartiassa.

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen terveillä luovuttajilla on todettu hyvin harvoin keuhkoihin kohdistuneita haittatapahtumia (veriyskää, keuhkoverenvuotoa, keuhkoinfiltraatteja, hengenahdistusta ja hypoksiaa). Jos keuhko-oireita todetaan tai epäillään, on harkittava filgrastiimihoidon lopettamista ja annettava asianmukaista hoitoa.

Varotoimenpiteet filgrastiimilla mobilisoitujen allogeenisten perifeerisen veren kantasolujen vastaanottajilla

Tämänhetkiset tiedot osoittavat, että allogeenisen PBPC-siirteen ja vastaanottajan väliset immunologiset interaktiot voivat liittyä akuutin ja kroonisen GvHD:n riskin suurenemiseen luuytimen siirtoon verrattuna.

Varotoimenpiteet vakavassa kroonisessa neutropeniassa

Veriarvot

Trombosyyttien määrää tulee seurata huolellisesti varsinkin ensimmäisten filgrastiimihoidoviikkojen aikana. Filgrastiimihoidon väliaikaista keskeyttämistä tai annoksen pienentämistä on syytä harkita niillä potilailla, joilla ilmenee trombosytopeniaa eli joilla trombosyyttien määrä on jatkuvasti $< 100\,000/\text{mm}^3$.

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

Transformaatio leukemiaksi tai myelodysplastiseksi oireyhtymäksi

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

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

Muut varotoimet

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

Pernan suureneminen on filgrastiimihoidon suora seuraus. Tutkimuksiin osallistuneista potilaista 31 %:lla dokumentoitiin käsin tuntuva splenomegalia. Tilavuuden suureneminen oli radiografisesti todettavissa filgrastiimihoidon varhaisvaiheessa, ja se tasaantui yleensä hoidon jatkuessa. Annoksen pienentämisen havaittiin hidastavan pernan suurenemista tai pysäyttävän sen kokonaan, mutta 3 %:lla potilaista perna jouduttiin poistamaan. Pernan koko tulee tutkia säännöllisesti. Vatsan palpaatio yleensä riittää epänormaalien pernan suurenemisen havaitsemiseksi.

Hematuriaa/proteinuriaa on esiintynyt pienellä määrällä potilaita. Virtsa-analyyseja tulee tehdä säännöllisesti näiden havaitsemiseksi.

Turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole vahvistettu vastasyntyneillä lapsilla eikä autoimmuunineutropeniapotilailla.

Varotoimenpiteet HIV-infektiopotilailla

Veriarvot

Absoluuttista neutrofiilien määrää (ANC) tulee seurata huolellisesti varsinkin ensimmäisten filgrastiimihoitoviikkojen aikana. Jotkut potilaat voivat reagoida hyvin nopeasti ja neutrofiilien määrä voi suurentua huomattavasti ensimmäisen filgrastiimiannoksen jälkeen. ANC on syytä mitata päivittäin ensimmäisten 2–3 päivän aikana filgrastiimihoidon aloittamisen jälkeen. Sen jälkeen suositellaan ANC-arvon mittaamista vähintään kaksi kertaa viikossa kahden ensimmäisen viikon ajan ja sen jälkeen kerran viikossa tai joka toinen viikko ylläpito-hoidon aikana. Käytettäessä jaksoittaisesti annostusta 30 MIU (300 mikrog)/vrk potilaan ANC-arvo saattaa vaihdella voimakkaasti eri määritysaikoina. Jotta voitaisiin määrittää potilaan ANC-arvon pohjalukema, suositellaan verinäytteen ottoa juuri ennen suunniteltua filgrastiimin antoa ANC-arvon tutkimiseksi.

Myelosuppressiivisten lääkkeiden suurennettuihin annoksiin liittyvät riskit

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

Myelosuppressiota aiheuttavat infektiot ja syöpäsairaudet

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

Varotoimet sirppisolusairauden yhteydessä

Sirppisolusairautta sairastavilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen filgrastiimin käytön aikana sirppisolukriisejä, jotka ovat joissakin tapauksissa johtaneet kuolemaan. Hoitavan lääkärin tulee noudattaa varovaisuutta harkitessaan filgrastiimin käyttöä potilaalla, jolla on sirppisolusairaus, ja mahdolliset riskit ja hyödyt on arvioitava tarkoin ennen hoidon aloittamista.

Apuaineet

Tevagrastim sisältää sorbitolia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per esitäytetty ruisku eli se on olennaisesti natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

Koska litium edistää neutrofiilien vapautumista, on todennäköistä, että litium voimistaa filgrastiimin vaikutusta. Tätä yhteisvaikutusta ei ole tutkittu muodollisesti, mutta ei ole näyttöä, että tällainen yhteisvaikutus olisi haitallinen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja filgrastiimin käytöstä raskaana oleville naisille. Kirjallisuudessa on mainintoja tapauksista, joissa filgrastiimin on osoitettu kulkeutuvan istukan läpi raskaana olevilla naisilla. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kappale 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Filgrastiimia ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö filgrastiimi ihmisen rintamaitoon. Filgrastiimin erittymistä maitoon ei ole tutkittu eläimillä. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko filgrastiimihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Filgrastiimilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jos potilaalla ilmenee väsymystä, varovaisuutta tule noudattaa autoa ajaessa tai koneita käytettäessä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisissä tutkimuksissa Tevagrastimille on altistunut 541 syöpäpotilasta ja 188 tervettä vapaaehtoista. Tevagrastimin turvallisuusprofiili vastasi näissä kliinisissä tutkimuksissa vertailuvalmisteen ilmoitettua turvallisuusprofiilia.

Solunsalpaajahoidossa olevilla syöpäpotilailla ja terveillä luovuttajilla, joille suoritetaan perifeerisen veren kantasolujen (PBPC) mobilisaatio, on raportoitu G-CSF-granulosyyttikasvutekijöiden antamisen jälkeen melko harvoin ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) kapillaarivuoto-oireyhtymää, joka voi olla hengenvaarallinen, jos hoito viivästyy, ks. kohta 4.4 ja kohdan 4.8 alakohta ”Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus”.

Julkaistujen tietojen mukaan seuraavia haittavaikutuksia ja niiden esiintymistiheyksiä on havaittu filgrastiimihoidon aikana.

Haittavaikutusten arviointi perustuu seuraaviin esiintymistiheyttä koskeviin tietoihin:

Hyvin yleinen:	$\geq 1/10$
Yleinen:	$\geq 1/100$, $< 1/10$
Melko harvinainen:	$\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$
Harvinainen:	$\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$
Hyvin harvinainen:	$< 1/10\ 000$
Tuntematon:	koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Syöpäpotilaat

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmät filgrastiimin haittavaikutukset suositusannoksilla olivat lievä tai keskivaikea muskuloskeletaalinen kipu 10 %:lla ja vaikea muskuloskeletaalinen kipu 3 %:lla potilaista. Muskuloskeletaalinen kipu saadaan yleensä hallintaan tavanomaisilla kipulääkkeillä. Harvinaisempia haittavaikutuksia ovat virtsaamiseen liittyvät häiriöt, pääasiassa lievä tai keskivaikea dysuria.

Satunnaistetuissa, lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa filgrastiimi ei suurentanut solunsalpaajahoidon liittyvien haittavaikutusten ilmaantuvuutta. Seuraavien haittavaikutusten

esiintymistiheys oli sama sekä filgrastiimi/solunsalpaajaryhmässä että lume/solunsalpaajaryhmässä: pahoinvointi ja oksentelu, hiustenlähtö, ripuli, väsymys, ruokahaluttomuus, limakalvotulehdus, päänsärky, yskä, ihottuma, rintakipu, yleinen heikkous, kurkkukipu, ummetus ja epämääräinen kipu.

Filgrastiimin käytön yhteydessä suositusannoksilla esiintyi korjautuvaa, annoksesta riippuvaa, yleensä lievää tai keskivaikeaa laktaattidehydrogenaasin (LDH) lisääntymistä noin 50 %:lla, alkalisen fosfaatin lisääntymistä noin 35 %:lla, seerumin virtsahapon lisääntymistä noin 25 %:lla ja glutamyyliamino-transferaasin (GGT) lisääntymistä noin 10 %:lla potilaista.

Ohimenevää verenpaineen laskua on ilmoitettu esiintyneen satunnaisesti, eikä verenpaineen lasku ole vaatinut kliinistä hoitoa.

Käänteishyljintäreaktioita (GvHD) ja kuolemantapauksia on raportoitu, kun granulosityttikasvutekijää (G-CSF) on annettu allogeenisestä luuytimensiirron jälkeen (ks. kohta 5.1).

Vaskulaarisia häiriöitä, kuten veno-okklusiivinen sairaus ja nestetilavuuden häiriöt, on ilmoitettu esiintyneen satunnaisesti potilailla, jotka ovat saaneet suuriannoksista solunsalpaajahoidon ja sen jälkeen autologisen luuytimensiirron. Syy-yhteyttä filgrastiimin ei ole osoitettu.

Filgrastiimihoidon saaneilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen hyvin harvoin ihon vaskuliittitapauksia. Vaskuliitin syntymekanismia filgrastiimia saavilla potilailla ei tunneta.

Sweetin oireyhtymää (akuutti kuumeinen dermatosi) on ilmoitettu esiintyneen satunnaisesti. Koska merkittävä osuus näistä potilaista sairasti leukemiaa, jonka tiedetään liittyvän Sweetin oireyhtymään, syy-yhteyttä filgrastiimiin ei ole vahvistettu.

Nivelreuman pahenemista on havaittu yksittäistapauksissa.

Valekihtiä on ilmoitettu esiintyneen filgrastiimihoidon saaneilla syöpäpotilailla.

Harvinaisia keuhkoihin kohdistuneita haittavaikutuksia, kuten interstitiaalipneumoniaa, keuhkopöhöä ja keuhkoinfiltraatteja, on ilmoitettu esiintyneen, ja joissakin tapauksissa nämä ovat johtaneet hengitysvajaukseen tai aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymään (ARDS), joka voi johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.4).

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

Yksittäisiä sirppisolukriisejä on ilmoitettu esiintyneen sirppisolusairautta sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.4).

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Hyvin yleiset	Alkalisen fosfataasiarvon suureneminen, LDH:n suureneminen, virtsahappoarvon suureneminen
<i>Hermosto</i>	Yleiset	Päänsärky
<i>Verisuonisto</i>	Harvinaiset	Verisuonihäiriö, aortiitti
	Melko harvinaiset	Kapillaarivuoto-oireyhtymä*
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	Yleiset	Yskä, kurkkukipu
	Hyvin harvinaiset	Keuhkoinfiltraatit
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Hyvin yleiset	Pahoinvointi/oksentelu
	Yleiset	Ummetus, ruokahaluttomuus, ripuli, limakalvotulehdus
<i>Maksa ja sappi</i>	Hyvin yleiset	GGT-Gammaglutamyyli transferaasiarvon suureneminen
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	Yleiset	Hiustenlähtö, ihottuma
	Hyvin harvinaiset	Sweetin oireyhtymä, ihovaskuliitti
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Hyvin yleiset	Rintakipu, muskuloskeletaallinen kipu
	Hyvin harvinaiset	Nivelreuman paheneminen
<i>Munuaiset ja virtsatie</i>	Hyvin harvinaiset	Virtsaamiseen liittyvät häiriöt
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Yleiset	Väsymys, yleinen heikkous
	Melko harvinaiset	Epämääräinen kipu
	Hyvin harvinaiset	Allerginen reaktio

*Ks. kohdan 4.8 alakohta ”Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus”

Terveiden luovuttajien perifeerisen veren kantasolujen mobilisoiminen

Yleisimmin ilmoitettu haittavaikutus oli ohimenevä, lievä tai keskivaikea muskuloskeletaallinen kipu. Filgrastiimin annon ja leukafereesin jälkeen 41 %:lla luovuttajista todettiin leukosytoosia (valkosolujen määrä > 50 x 10⁹/l) ja 35 %:lla luovuttajista todettiin ohimenevää trombosytopeniaa (trombosyyttien määrä < 100 x 10⁹/l).

Filgrastiimia saaneilla terveillä luovuttajilla on ilmoitettu esiintyneen ohimenevää, lievää alkalisen fosfataasin, LDH-arvon, ASAT-arvon (aspartaattiaminotransferaasin) ja virtsahapon lisääntymistä, mutta näihin ei liittynyt kliinisiä seurauksia.

Niveltulehdusoireiden pahenemista on havaittu hyvin harvoin.

Vaikeisiin allergisiin reaktioihin viittaavia oireita on ilmoitettu esiintyneen hyvin harvoin.

PBPC-solujen luovuttajilla tehdyissä tutkimuksissa on ilmoitettu esiintyneen päänsärkyä, jonka uskotaan johtuvan filgrastiimista.

Terveillä luovuttajilla ja potilailla on esiintynyt G-CSF-kasvutekijän antamisen jälkeen yleisesti splenomegaliaa, joka on kuitenkin yleensä ollut oireetonta, ja pernan repeämiä on todettu hyvin harvoin (ks. kohta 4.4).

Lääkkeen markkoinnille tulon jälkeen terveillä luovuttajilla on todettu keuhkoihin kohdistuneita haittatapahtumia (veriyskää, keuhkoverenvuotoa, keuhkoinfiltraatteja, hengenahdistusta ja hypoksiaa) (ks. kohta 4.4).

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
<i>Veri ja imukudos</i>	Hyvin yleiset	Leukosytoosi, trombositopenia
	Melko harvinaiset	Pernahäiriö
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Yleiset	Alkalisen fosfataasiarvon suureneminen, LDH-arvon suureneminen
	Melko harvinaiset	ASAT-arvon suureneminen, hyperurikemia
<i>Hermosto</i>	Hyvin yleiset	Päänsärky
<i>Verisuonisto</i>	Melko harvinaiset	Kapillaarivuoto-oireyhtymä*
	Harvinaiset	Aortiitti
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Hyvin yleiset	Muskuloskeletaalinen kipu
	Melko harvinaiset	Nivelreuman paheneminen
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Melko harvinaiset	Vakava allerginen reaktio
*Ks. kohdan 4.8 alakohta ”Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus”		

Vakavaa kroonista neutropeniaa sairastavat potilaat

Vakavaa kroonista neutropeniaa sairastavilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen filgrastiimihoitoon liittyviä haittavaikutuksia, joiden esiintymistiheys näyttää joillakin potilailla ajan mittaan harventuvan.

Yleisimmät filgrastiimista johtuvat haittavaikutukset olivat luukipu ja yleinen muskuloskeletaalinen kipu.

Muita havaittuja haittavaikutuksia ovat pernan suureneminen, joka vähemmistöllä potilaista saattaa olla progressiivista, ja trombositopenia. Päänsärkyä ja ripulia on ilmoitettu esiintyneen filgrastiimihoidon alkuvaiheessa tyypillisesti alle 10 %:lla potilaista. Anemiaa ja nenäverenvuotoa on myös ilmoitettu esiintyneen.

Ohimenevää, kliinisesti oireetonta seerumin virtsahapon, laktaattidehydrogenaasin ja alkalisin fosfataasin lisääntymistä on havaittu. Myös ohimenevää, keskivaikeaa veren glukoosiarvojen pienenemistä on havaittu muiden kuin paastoarvojen osalta.

Mahdollisesti filgrastiimihoitoon liittyviä haittavaikutuksia, joita esiintyy tyypillisesti alle 2 %:lla vakavaa kroonista neutropeniaa sairastavista potilaista, ovat pistokohdan reaktio, päänsärky, hepatomegalia, nivelkipu, hiustenlähtö, osteoporoosi ja ihottuma.

Pitkäaikaishoidon aikana 2 %:lla vakavaa kroonista neutropeniaa sairastavista potilaista on ilmoitettu esiintyneen ihon vaskuliittia. Myös hyvin harvinaisia proteinuria/hematuriatapauksia on esiintynyt.

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
<i>Veri ja imukudos</i>	Hyvin yleiset	Anemia, splenomegalia
	Yleiset	Trombosytopenia
	Melko harvinaiset	Pernahäiriö
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Hyvin yleiset	Glukoosiarvon pieneneminen, alkalisien fosfataasiarvon suureneminen, LDH-arvon suureneminen, hyperurikemia
<i>Hermosto</i>	Yleiset	Päänsärky
<i>Verisuonisto</i>	Harvinaiset	Aortiitti
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	Hyvin yleiset	Nenäverenvuoto
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Yleiset	Ripuli
<i>Maksa ja sappi</i>	Yleiset	Hepatomegalia
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>	Yleiset	Hiustenlähtö, ihon vaskuliitti, pistokohdan kipu, ihottuma
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Hyvin yleiset	Muskuloskeletaalinen kipu
	Yleiset	Osteoporoosi
<i>Munuaiset ja virtsatie</i>	Melko harvinaiset	Hematuria, proteinuria

HIV-potilaat

Ainoat haittavaikutukset, joiden kliinisissä tutkimuksissa katsottiin säännönmukaisesti liittyneen filgrastiimin antoon, olivat muskuloskeletaalinen kipu, pääasiassa lievä tai keskivaikea luukipu ja lihaskipu. Näiden tapahtumien ilmaantuvuus oli samankaltainen kuin syöpäpotilailla.

Filgrastiimihoitoon ilmoitettiin liittyneen pernan suurenemista alle 3 %:lla potilaista. Tämä oli kaikissa tapauksissa palpaation perusteella lievää tai keskivaikeaa ja taudinkulku oli hyvänlaatuinen; yhdelläkään potilaalla ei todettu hypersplenismia eikä pernaa jouduttu poistamaan yhdeltäkään potilaalta. Pernal suurenemista havaitaan yleisesti HIV-infektipotilailla, ja sitä esiintyy vaihtelevassa määrin useimmilla AIDS-potilailla, ja siksi syy-yhteys filgrastiimihoitoon on epäselvä.

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
<i>Veri ja imukudos</i>	Yleiset	Pernahäiriö
<i>Verisuonisto</i>	Harvinaiset	Aortiitti
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Hyvin yleiset	Muskuloskeletaalinen kipu

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen granulosityttikasvutekijöiden (G-CSF) käytön yhteydessä on raportoitu kapillaarivuoto-oireyhtymää. Sitä on esiintynyt yleensä potilailla, joilla on pitkälle edennyt pahanlaatuinen sairaus tai sepsis tai jotka saavat useita solunsalpaajia tai joille on tehty afereesi (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

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

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

Filgrastiimin käyttö solunsalpaajahoidon saavilla potilailla vähentää merkittävästi neutropenian ja kuumeisen neutropenian ilmaantuvuutta sekä lieventää niiden vaikeusastetta ja lyhentää kestoja. Filgrastiimihoidon lyhentää merkittävästi kuumeisen neutropenian, mikrobilääkkeiden käytön ja sairaalahoidon kestoja akuutin myelogeenisin leukemian induktiohoidon jälkeen sekä myeloablatiivisen hoidon ja luuytimensiirron jälkeen. Kuumeen ja dokumentoitujen infektioiden ilmaantuvuus ei vähentynyt kummassakaan tilanteessa. Kuumeen kesto ei lyhentynyt potilailla, joille tehtiin luuytimensiirto myeloablatiivisen hoidon jälkeen.

Filgrastiimin käyttö yksinään tai solunsalpaajahoidon jälkeen mobilisoi hematopoettisia progenitori soluja perifeeriseen vereen. Nämä autologiset perifeerisen veren kantasolut (PBPC-solut) voidaan kerätä talteen ja infusoida takaisin suuriannoksisen sytotoksisen hoidon jälkeen joko luuytimensiirron asemesta tai yhdistettynä siihen. PBPC-solujen infuusio nopeuttaa hematopoettista toipumista ja siten lyhentää verenvuotokomplikaatioille altista ajanjaksoa ja vähentää trombosyyttisiirtojen tarvetta.

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

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

Käänteishyljinnän (GvHD) ja hoitoon liittyvän kuolleisuuden suhteellinen riski (95 prosentin luottamusväli) luuytimensiirtoa seuranneen granulosityttikasvutekijöiden käytön jälkeen					
<i>Julkaisu</i>	<i>Tutkimusjakso</i>	<i>N</i>	<i>Akuutti asteen 2–4 GvHD</i>	<i>Krooninen GvHD</i>	<i>Hoitoon liittyvä kuolleisuus</i>
Meta-analyysi (2003)	1986-2001 ^a	1 198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Eurooppalainen retrospektiivinen tutkimus (2004)	1992-2002 ^b	1 789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Kansainvälinen retrospektiivinen tutkimus (2006)	1995-2000 ^b	2 110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)
^a Analyysiin sisältyvät tutkimukset, joissa oli tänä ajanjaksona tehty luuytimensiirto; joissakin tutkimuksissa käytettiin granulositytti-makrofagikasvutekijää (GM-CSF).					
^b Analyysiin sisältyvät potilaat, jotka saivat luuytimensiirron tänä ajanjaksona.					

Kun terveiden luovuttajien PBPC-soluja mobilisoidaan filgrastiimin avulla ennen allogeenista PBPC-solujen siirtoa, suurimmalta osalta luovuttajista voidaan kerätä 4×10^6 CD34⁺-solua vastaanottajan painokiloa kohti kahdessa leukafereesissa. Terveille luovuttajille annettava annos on 10 mikrog/kg/vrk ihon alle 4–5 peräkkäisenä päivänä.

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

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

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

Tevagrastimin tehokkuutta ja turvallisuutta on tutkittu satunnaistetuissa, kontrolloiduissa III vaiheen tutkimuksissa, joiden indikaatiot olivat rintasyöpä, keuhkosityöpä ja non-Hodgkin-lymfooma. Tevagrastimin ja vertailuvalmisteiden välillä ei ollut oleellisia eroja vaikean neutropenian keston eikä kuumeisen neutropenian ilmaantuvuuden osalta.

5.2 Farmakokinetiikka

Satunnaistetuissa, yksöissokkoutetuissa, vaihtovuoroisissa kerta-annostutkimuksissa, joihin osallistui 196 tervettä vapaaehtoista, osoitettiin, että Tevagrastimin farmakokineettinen profiili oli samankaltainen vertailuvalmisteiden kanssa annettaessa lääkettä ihon alle (s.c.) ja laskimoon (i.v.).

Filgrastiimin puhdistuman on osoitettu noudattavan ensimmäisen kerraluvun farmakokinetiikkaa sekä ihon alle (s.c.) että laskimoon (i.v.) annettaessa. Filgrastiimin eliminaation puoliintumisaika seerumissa on noin 3,5 h ja puhdistuma noin 0,6 ml/min/kg. Autologisesta luuytimensiirrosta toipuville potilaille annettu jatkuva, enintään 28 vuorokauden pituinen filgrastiimi-infuusio ei aiheuttanut lääkeaineen kumuloitumista, ja eliminaation puoliintumisaika oli samaa luokkaa. Filgrastiimin annos on suoraan verrannollinen pitoisuuteen seerumissa sekä laskimoon että ihon alle annettaessa. Ihon alle annetuilla suositusannoksilla pitoisuus seerumissa pysyi suurempana kuin 10 ng/ml 8–16 tuntia. Jakautumistilavuus veressä on noin 150 ml/kg.

Syöpäpotilailla Tevagrastimin ja vertailuvalmisteiden farmakokineettiset profiilit olivat samankaltaiset, kun lääkettä annettiin kerta-annoksina ja toistuvasti ihon alle.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, geenitoksisuutta ja paikallista siedettävyyttä koskevien konventionaalisten tutkimusten ei-kliiniset tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten prekliiniset tulokset osoittivat odotettuja farmakologisia vaikutuksia, kuten leukosyyttien lisääntymistä, myelooista hyperplasiaa luuytimessä, ekstramedullaarista hematopoesia ja pernan suurenemista.

Uros- tai naaraspuolisten rottien hedelmällisyyteen tai rottien tiineyteen kohdistuvia vaikutuksia ei ole havaittu. Rotilla ja kaniineilla tehdyissä tutkimuksissa ei ole saatu todisteita siitä, että filgrastiimi olisi teratogeeninen. Kaniineilla on havaittu keskenmenojen lisääntymistä, mutta epämuodostumia ei ole havaittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Jäätikkahappo
Natriumhydroksidi
Sorbitoli (E 420)
Polysorbaatti 80
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tevagrastimia ei pidä laimentaa natriumkloridiliuoksella.

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

Filgrastiimi voi adsorboitua laimennetusta liuoksesta lasiin ja muoviin, jos laimennusta ei ole tehty kohdan 6.6 mukaisesti.

6.3 Kestoaika

30 kuukautta.

Laimentamisen jälkeen: Laimennetun infuusioliuoksen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tunnin ajan 2–8°C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää heti. Jos liuosta ei käytetä heti, käyttöönvalmistuksen jälkeiset säilytysajat ja -olot ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne yleensä saisi olla enempää kuin 24 tuntia 2–8°C:ssa, ellei laimennusta ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä oloissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C).

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

0,5 ml liuosta sisältävä esitäytetty lasiruisku (tyyppi I) injektioneulalla (ruostumatonta terästä), neulansuojuksella tai ilman.

Pakkaus, jossa on 1, 5 tai 10 esitäytettyä ruiskua, joissa on 0,5 ml liuosta tai kerrannaispakkaus, jossa on 10 (2 pakkausta, jossa kummassakin 5 esitäytettyä ruiskua) esitäytettyä ruiskua, joissa on 0,5 ml liuosta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tevagrastim voidaan tarvittaessa laimentaa glukoosi-infuusioliuoksella 50 mg/ml (5 %).

Lopullisen laimennoksen pitoisuuden tulee aina olla vähintään 0,2 MIU (2 mikrog)/ml.

Liuos on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Vain kirkasta liuosta, jossa ei näy hiukkasia, saa käyttää.

Jos filgrastiimia halutaan antaa laimeampana liuoksena kuin 1,5 MIU (15 mikrog)/ml, liuokseen on lisättävä ihmisen seerumialbumiinia siten, että lopulliseksi pitoisuudeksi tulee 2 mg/ml.

Esimerkki: Jos lopullinen injisoitava tilavuus on 20 ml ja filgrastiimin kokonaisannos alle 30 MIU (300 mikrog), tulee 200 mg/ml (20-prosenttista) ihmisen albumiiniliuosta lisätä 0,2 ml.

Kun Tevagrastim laimennetaan glukoosi-infuusioliuoksella 50 mg/ml (5 %), se on yhteensopiva lasin ja erilaisten muovien, kuten PVC:n, polyolefiinin (polypropeenin ja polyeteenin kopolymeeri) ja polypropeenin, kanssa.

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

Lyhytaikainen altistus alle 0°C:n lämpötilalle ei vaikuta haitallisesti Tevagrastimin stabiiliuteen.

Neulansuojuksella varustetun esitäytetyn ruiskun käyttäminen

Neulansuojus suojaa neulan injektion jälkeen neulanpistojen välttämiseksi. Tämä ei vaikuta ruiskun normaaliin toimintaan. Paina mäntää hitaasti ja tasaisesti, kunnes koko annos on annettu eikä mäntä enää painu edemmäs. Pidä mäntää painettuna ja poista ruisku potilaasta. Neulansuojus suojaa neulan, kun mäntä päästetään irti.

Neulansuojuksettomien esitäytetyn ruiskun käyttäminen

Anna annos vakiintuneiden käytäntöjen mukaan.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.9.2008
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19.7.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tevagrastim 48 MIU injektio- tai infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml injektio- tai infuusioliuosta sisältää 60 miljoonaa kansainvälistä yksikköä [MIU] (600 mikrog) filgrastiimia.

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 48 MIU (480 mikrog) filgrastiimia 0,8 ml:ssa injektio- tai infuusionestettä, liuos.

Filgrastiimi (rekombinantti metionyyloitu ihmisen granulosyyttien kasvutekijä) on tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikan avulla *Escherichia coli* K802 -bakteereissa.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi ml liuosta sisältää 50 mg sorbitolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio- tai infuusioneste, liuos

Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tevagrastim on tarkoitettu neutropenian keston lyhentämiseen ja kuumeisen neutropenian ilmaantuvuuden vähentämiseen potilailla, jotka saavat vakiintunutta solunsalpaajahoitoa pahanlaatuisen kasvaimen hoitoon (lukuun ottamatta kroonista myelooista leukemiaa ja myelodysplastisia oireyhtymiä), sekä neutropenian keston lyhentämiseen potilailla, joille myeloablatiivisen hoidon jälkeen tehdään luuytimensiirto ja joilla pitkittyneen vakavan neutropenian riski katsotaan suurentuneeksi. Filgrastiimin turvallisuus ja tehokkuus on solunsalpaajahoitoa saavilla aikuisilla ja lapsilla samankaltainen.

Tevagrastim on tarkoitettu perifeerisen veren kantasolujen (PBPC) mobilisoimiseen

Tevagrastimia voidaan käyttää pitkäaikaisesti vakavaa synnynnäistä, syklistä tai idiopaattista neutropeniaa sairastavilla aikuis- ja lapsipotilailla, joilla absoluuttinen neutrofiilien määrä (ANC) on $\leq 0,5 \times 10^9/l$ ja joilla on esiintynyt vakavia tai toistuvia infektioita, silloin kun pyritään nostamaan neutrofiilien määrää ja vähentämään infektioiden liittyvien tapahtumien ilmaantuvuutta ja lyhentämään niiden kestoja.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Erityisvaatimukset

Filgrastiimihoitoa tulee antaa ainoastaan yhteistyössä sellaisten onkologiaan perehtyneiden yksiköiden kanssa, joilla on kokemusta granulositytti kasvutekijöillä (G-CSF) toteutetusta hoidosta sekä hematologiasta ja joilla on tarvittavat diagnostiset valmiudet. Mobilisaatio- ja afereesitoimenpiteet tulee suorittaa yhteistyössä sellaisten onkologiaan ja hematologiaan perehtyneiden yksiköiden kanssa, jolla on riittävä alan kokemus ja joissa hematopoeettisten esisolujen seuranta voidaan suorittaa asianmukaisesti.

Vakiintunut solunsalpaajahoito

Filgrastiimin suositusannos on 0,5 MIU (5 mikrog)/kg/vrk. Ensimmäinen filgrastiimiannos tulee antaa aikaisintaan 24 tunnin kuluttua solunsalpaajahoidon antamisesta. Filgrastiimia voidaan antaa päivittäin subkutaanisina (s.c.) pistoksina ihon alle tai päivittäin 30 minuutin pituisena infuusiona laskimoon laimennettuna glukoosi-infuusioliuoksella 50 mg/ml (5 %) (laimennusohjeet, ks. kohta 6.6).

Useimmissa tapauksissa lääkkeen antaminen subkutaaninen anto on suositeltavinta. Eräissä i.v. kerta-annoksilla tehdyssä tutkimuksessa on saatu jonkin verran näyttöä siitä, että lääkkeen antaminen laskimoon (i.v) saattaa lyhentää vaikutuksen kestoaa. Tämän löydöksen kliininen merkitys toistuvien annosten yhteydessä on epäselvä. Antoreitti tulee valita yksilöllisesti kliinisen tilanteen perusteella. Satunnaistetuissa kliinisissä tutkimuksissa on käytetty ihon alle(subkutaanista) annettavaa annosta 23 MIU (230 mikrog)/m²/vrk (4,0–8,4 mikrog/kg/vrk).

Päivittäisen filgrastiimi-annostelun tulisi jatkua, kunnes odotettu neutrofiilien pohjalukema on ohitettu ja neutrofiilien määrä on palautunut normaalitasolle. Annettaessa pahanlaatuisten kiinteiden kasvainten, lymfoomien ja lymfaattisten leukemioiden hoitoon vakiintunutta solunsalpaajahoitoa voi tämän jälkeen tarvittava filgrastim-hoito neutrofiilimäärän normalisoitumiseksi kestää jopa 14 vuorokautta. Akuutin myelooisen leukemian induktio- ja jatko (konsolidaatio) hoidon jälkeen filgrastim-hoito saattaa kestää huomattavasti pidempään (jopa 38 vuorokautta) riippuen käytetystä solunsalpaajahoidosta, sen annoksesta ja annosaikataulusta o

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

Myeloablatiivisen hoidon jälkeen luuytimensiirron saaneet potilaat

Filgrastiimin suositeltu aloitusannos on 1,0 MIU (10 mikrog)/kg/vrk annettuna 30 minuutin tai 24 tunnin pituisena infuusiona laskimoon tai 1,0 MIU (10 mikrog)/kg/vrk annettuna jatkuvana, 24 tunnin pituisena infuusiona ihon alle (s.c.). Filgrastiimi tulee laimentaa 20 ml:lla glukoosi-infuusioliuosta 50 mg/ml (5 %) (laimennusohjeet, ks. kohta 6.6).

Ensimmäinen filgrastiimiannos tulee antaa aikaisintaan 24 tunnin kuluttua solunsalpaajahoidon antamisesta ja 24 tunnin kuluttua luuytimensiirrosta.

Kun neutrofiilien pohjalukema on ohitettu, filgrastiimin vuorokausiannosta on muutettava neutrofiilivasteen mukaan seuraavasti:

Neutrofiilien määrä	Filgrastiimiannoksen muutos
> 1,0 x 10 ⁹ /l kolmena peräkkäisenä päivänä	Vähennä annos 0,5 MIU (5 mikrog)/kg/vrk
Jos ANC pysyy > 1,0 x 10 ⁹ /l kolmena seuraavana päivänä	Keskeytä filgrastiimihoito
Jos ANC laskee alle arvon 1,0 x 10 ⁹ /l hoitajakson aikana, filgrastiimiannos tulee jälleen asteittain nostaa edellä mainittujen ohjeiden mukaan	

Perifeerisen veren kantasolujen (PBPC) mobilisoiminen potilailla, jotka saavat myelosuppressiivista tai myeloablatiivista hoitoa ja sen jälkeen autologisen PBPC siirron

Filgrastiimin suositusannos PBPC-mobilisaation yksin käytettynä on 1,0 MIU (10 mikrog)/kg/vrk jatkuvana, 24 tunnin pituisena infuusiona ihon alle (s.c.) tai yhtenä päivittäisenä pistoksena ihon alle(s.c.) 5–7 peräkkäisenä päivänä. Infuusiota varten filgrastiimivalmiste tulee laimentaa 20 ml:lla glukoosi-infuusioliuosta 50 mg/ml (5 %) (laimennusohjeet, ks. kohta 6.6). Leukafereesin ajankohta: Yleensä riittää 1 tai 2 leukafereesia päivinä 5 ja 6. Muissa tapauksissa saatetaan tarvita useampia leukafereseja. Filgrastiimin antoa tulee jatkaa viimeiseen leukafereesiin asti.

Filgrastiimin suositusannos PBPC-mobilisaatioon myelosuppressiivisen solunsalpaajahoidon jälkeen on 0,5 MIU (5 mikrog)/kg/vrk päivittäisenä pistoksena ihon alle (s.c.) heti ensimmäisestä päivästä alkaen solunsalpaajahoidon päättymisen jälkeen, kunnes odotettu neutrofiilien pohjalukema on ohitettu ja neutrofiilien määrä on palautunut normaalitasolle. Leukafereesi tulee suorittaa ajankohtana, jolloin ANC nousee arvosta $< 0,5 \times 10^9/l$ arvoon $> 5,0 \times 10^9/l$. Potilaille, joille ei ole aiemmin annettu mittavaa solunsalpaajahoidoa, riittää yleensä yksi leukafereesi. Muissa tilanteissa suositellaan useampia leukafereseja.

Terveiden luovuttajien perifeerisen veren kantasolujen (PBPC)- mobilisoiminen ennen allogeenista PBPC- siirtoa

Terveiden luovuttajien PBPC-mobilisaatiossa filgrastiimia annetaan 1,0 MIU (10 mikrog)/kg/vrk ihon alle (s.c.) 4–5 peräkkäisenä päivänä. Leukafereesi tulee aloittaa 5. päivänä ja sitä tulee tarvittaessa jatkaa 6. päivänä, jotta saadaan kerättyä 4×10^6 CD34⁺-solua vastaanottajan painokiloa kohti.

Vakava krooninen neutropenia

Synnyinäinen neutropenia

Suosittelut aloitusannos on 1,2 MIU (12 mikrog)/kg/vrk ihon alle (s.c.) kerta-annoksena tai jaettuna useampaan annokseen.

Idiopaattinen tai syklinen neutropenia

Suosittelut aloitusannos on 0,5 MIU (5 mikrog)/kg/vrk ihon alle (s.c.) kerta-annoksena tai jaettuna useampaan annokseen.

Annoksen sovittaminen

Filgrastiimia tulee antaa pistoksina ihon alle (s.c.) päivittäin, kunnes neutrofiilien määrä saadaan nousemaan ja pysymään yli $1,5 \times 10^9/l$. Kun vaste on saavutettu, pienin tehokas annos tämän riittävän vasteen ylläpitämiseksi on selvitettävä. Riittävän suuren neutrofiilimäärän ylläpitäminen vaatii pitkäaikaista päivittäistä antoa. Aloitusannos voidaan joko kaksinkertaistaa tai puolittaa 1–2 viikon hoidon jälkeen potilaan vasteen mukaan. Myöhemmin annosta voidaan sovittaa yksilöllisen vasteen mukaan 1–2 viikon välein, jotta neutrofiilien keskimääräinen määrä saadaan pysymään välillä $1,5 \times 10^9/l$ – $10 \times 10^9/l$. Annoksen suurentaminen nopeammassa tahdissa saattaa tulla kysymykseen vakavia infektioita sairastavilla potilailla. Kliinisissä tutkimuksissa 97 %:lla hoitoon reagoineista potilaista täydellinen vaste saavutettiin annoksella $\leq 2,4$ MIU (24 mikrog)/kg/vrk. Filgrastiimin turvallisuutta pitkäaikaisessa käytössä vakavaa kroonista neutropeniaa sairastavilla potilailla ei ole osoitettu $2,4$ MIU (24 mikrog)/kg/vrk. ylittävillä annoksilla

HIV-infektipotilaat

Neutropenian korjaaminen

Filgrastiimin suositeltu aloitusannos on 0,1 MIU (1 mikrog)/kg/vrk päivittäin pistoksena ihon alle (s.c.), ja annosta voidaan nostaa asteittain enintään annokseen 0,4 MIU (4 mikrog)/kg/vrk saakka, kunnes normaali neutrofiilien määrä on saavutettu ja sitä voidaan ylläpitää (ANC $> 2,0 \times 10^9/l$). Kliinisissä tutkimuksissa yli 90 % potilaista reagoi hoitoon näillä annoksilla ja neutropenian korjautumiseen kulunut mediaani-aika oli 2 vuorokautta.

Pienellä määrällä potilaita (< 10 %) neutropenian korjaamiseksi tarvittiinjopa 1,0 MIU:n (10 mikrog)/kg/vrk suuruisia annoksia.

Normaalin neutrofiilimäärän ylläpito

Kun neutropenia on saatu korjatuksi, pienin tehokas annos normaalin neutrofiilimäärän ylläpitämiseksi on selvitettävä. Aloitusannokseksi suositellaan 30 MIU (300 mikrog)/vrk joka toinen päivä pistoksena ihon alle (s.c.). Annoksen sovittaminen edelleen voi olla tarpeen, jotta potilaan ANC saadaan pysymään arvossa $> 2,0 \times 10^9/l$. Kliinisissä tutkimuksissa tarvittiin annos 30 MIU (300 mikrog)/vrk 1–7 päivänä viikossa, jotta ANC saatiin pysymään arvossa $> 2,0 \times 10^9/l$, ja antotiheyden mediaani oli 3 päivänä viikossa. ANC-arvon ylläpitäminen arvossa $> 2,0 \times 10^9/l$ saattaa vaatia pitkäaikaista hoitoa.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat

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

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

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

Vakavan kroonisen neutropenian ja syövän hoito lapsilla

Vakavaa kroonista neutropeniaa koskevaan tutkimusohjelmaan osallistuneista potilaista 65 % oli alle 18-vuotiaita. Hoidon teho oli selvä tässä ikäryhmässä, jossa suurin osa potilaista sairasti synnynnäistä neutropeniaa. Lapsipotilailla ei havaittu eroja turvallisuusprofiileissa hoidettaessa vakavaa kroonista neutropeniaa.

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

Lapsipotilaiden annostussuosituksukset ovat samat kuin myelosuppressiivista solunsalpaajahoidon saavien aikuisten.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset

Filgrastiimia ei pidä käyttää solunsalpaajahoidon annostuksen suurentamiseen yli vakiintuneiden annostussuositusten (ks. jäljempänä).

Filgrastiimia ei pidä antaa potilaille, joilla on vakava synnynnäinen neutropenia (Kostmannin tauti) ja poikkeava sytogenetiikka (ks. jäljempänä).

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

Varotoimet akuuttia myelooista leukemiaa sairastavilla potilailla

Pahanlaatuinen solukasvu

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

Filgrastiimin turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole vahvistettu myelodysplastista oireyhtymää tai kroonista myelogeenista leukemiaa sairastavilla potilailla. Nämä sairaudet eivät ole filgrastiimin käyttöaiheita. Erityisen tärkeää on erottaa kroonisen myelooisen leukemian blastitransformaatio akuutista myelooisesta leukemiasta.

Koska filgrastiimin turvallisuudesta ja tehokkuudesta sekundaarista akuuttia myelooista leukemiaa (AML) sairastavien potilaiden hoidossa on vain vähän tietoa, filgrastiimin käytössä on syytä noudattaa varovaisuutta näissä tapauksissa.

Filgrastiimin käytön turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole vahvistettu *de novo* akuutin myelooisen leukemian (AML) hoidossa alle 55-vuotiailla potilailla, joilla sytogenetiikka on hyvä [t(8;21), t(15;17) ja inv(16)].

Muut varotoimet

Luun tiheyden seuranta voi olla aiheellista osteoporootisilla potilailla, jotka saavat filgrastiimihoitoa keskeytyksettä yli 6 kuukauden ajan.

G-CSF-kasvutekijän antamisen jälkeen on ilmoitettu esiintyneen harvoin keuhkoihin kohdistuneita haittavaikutuksia, erityisesti interstitiaalipneumoniaa. Näiden vaikutusten vaara saattaa olla suurempi potilailla, joilla on esiintynyt hiljattain keuhkoinfiltraatteja tai keuhkokuumetta. Keuhko-oireiden, kuten yskän, kuumeen ja hengenahdistuksen, ilmaantuminen yhdessä radiologisten keuhkoinfiltraattilyödyösten ja heikentyneen keuhkojen toiminnan kanssa saattaa olla aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymän (ARDS) ensi merkki. Tällaisissa tapauksissa filgrastiimin käyttö tulee lopettaa ja potilasta tulee hoitaa asianmukaisesti.

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

Varotoimet syöpäpotilailla

Leukosytoosi

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

Suurennettuihin solunsalpaaja-annoksiin liittyvät riskit

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

Filgrastiimihoito ei yksinään estä myelosuppressiivisen solunsalpaajahoidon aiheuttamaa trombositopeniaa eikä anemiamia. Mahdollisuus suurempiannoksisen solunsalpaajahoidon antamiseen (esim. solunsalpaajahoidon toteutuminen suurimmilla suositelluilla annoksilla) saattaa johtaa suurentuneeseen trombositopenian ja anemian riskiin. Trombosyyttien ja hematokriitin säännöllistä

seurantaa suositellaan. Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa niillä potilailla, jotka saavat tunnetusti vaikeaa trombosytopeniaa aiheuttavia solunsalpaajia joko yksinään tai yhdistelmähoitona.

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

Muut varotoimet

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

Käänteishyljintäreaktioita (GvHD) ja kuolemantapauksia on raportoitu, kun granulosityttikasvutekijää (G-CSF) on annettu allogeenisen luuytimensiirron jälkeen (ks. kohta 5.1).

Kasvutekijähoidosta aiheutuvaan luuytimen hematopoeettisen aktiivisuuden lisääntymiseen on liittynyt ohimeneviä positiivisia löydöksiä luuston kuvantamistutkimuksissa. Tämä on otettava huomioon luuston kuvantamistuloksia tulkittaessa.

Varotoimet perifeerisen veren kantasolujen (PBPC) mobilisaatiossa

Mobilisaatio

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

Aikaisempi altistus sytotoksisille aineille

Potilailla, jotka ovat aiemmin läpikäyneet erittäin laajamittaisen myelosuppressiivisen hoidon, PBPC-mobilisaatio ei välttämättä ole riittävä edes pienimmän suositellun solumäärän (2,0 x 10⁶ CD34⁺-solua/kg) keräämiseksi, ja näillä potilailla toipuminen trombosytopeniasta saattaa samoin jäädä hitaammaksi

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

Progenitorisolusaannin määrän arviointi

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

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

Suosittelun kerättyjen CD34⁺-solujen vähimmäismäärä 2,0 x 10⁶ CD34⁺-solua/kg perustuu julkaistuihin tutkimuksiin, joissa tällä määrällä on saatu aikaan riittävä hematologinen toipuminen. Toipuminen näyttää nopeutuvan kerättyjen solujen määrän ylittäessä vähimmäismäärän ja hidastuvan, kun määrä on pienempi.

Varotoimenpiteet terveiden luovuttajien perifeerisen veren kantasolujen mobilisaatiossa

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

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

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

Filgrastiimin annon ja leukafereesin jälkeen 35 %:lla tutkituista henkilöistä todettiin ohimenevää trombositopeniaa (trombosyyttien määrä < 100 x 10⁹/l). Kahdessa näistä tapauksista trombosityyttien määrän ilmoitettiin olleen < 50 x 10⁹/l, minkä katsottiin johtuneen leukafereesista.

Jos leukafereseja tarvitaan useampia kuin yksi, on kiinnitettävä erityistä huomiota luovuttajiin, joiden trombosityyttiarvo ennen leukaferesia on < 100 x 10⁹/l; afereesia ei yleensä pidä tehdä, jos trombosityyttien määrä on < 75 x 10⁹/l.

Leukaferesia ei pidä tehdä luovuttajille, jotka saavat antikoagulanttihoitoa tai joilla on todettu hemostaasin häiriöitä.

Filgrastiimin käyttö tulee lopettaa tai annostusta pienentää, jos valkosolujen määrä ylittää 70 x 10⁹/l.

G-CSF-kasvutekijää PBPC-mobilisaatioon saavia luovuttajia on tarkkailtava, kunnes hematologiset arvot ovat normalisoituneet.

Terveillä luovuttajilla on G-CSF-kasvutekijän käytön jälkeen havaittu ohimeneviä sytogeneettisiä muutoksia. Näiden muutosten merkitystä hematologisen syövän kehittymisen kannalta ei tunneta. Luovuttajien pitkäaikaista turvallisuusseurantaa tehdään parhaillaan. Pahanlaatuisen myelooisen kloonin kehittymisen riskiä ei voida sulkea pois. Afereesin suorittavaa tahoja suositellaan pitämään systemaattisesti kirjaa kantasolujen luovuttajista vähintään 10 vuoden ajan turvallisuuden pitkäaikaisseurannan varmistamiseksi.

Terveillä luovuttajilla ja potilailla on G-CSF-kasvutekijän antamisen jälkeen esiintynyt yleisesti splenomegaliaa, joka on kuitenkin yleensä ollut oireetonta, ja pernan repeämiä on todettu hyvin harvoin. Pernal repeämä on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan. Pernal kokoa on siksi seurattava tarkoin (esim. kliinisellä tutkimuksella tai ultraäänitutkimuksella). Pernal repeämisen mahdollisuus on otettava huomioon, jos luovuttaja ja/tai potilas valittaa kipua vasemmalla ylävatsalla tai vasemmassa hartiassa.

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen terveillä luovuttajilla on todettu hyvin harvoin keuhkoihin kohdistuneita haittatapahtumia (veriyskää, keuhkoverenvuotoa, keuhkoinfiltraatteja, hengenahdistusta ja hypoksiaa). Jos keuhko-oireita todetaan tai epäillään, on harkittava filgrastiimihoidon lopettamista ja annettava asianmukaista hoitoa.

Varotoimenpiteet filgrastiimilla mobilisoitujen allogeenisten perifeerisen veren kantasolujen vastaanottajilla

Tämänhetkiset tiedot osoittavat, että allogeenisen PBPC-siirteen ja vastaanottajan väliset immunologiset interaktiot voivat liittyä akuutin ja kroonisen GvHD:n riskin suurenemiseen luuytimen siirtoon verrattuna.

Varotoimenpiteet vakavassa kroonisessa neutropeniassa

Veriarvot

Trombosyyttien määrää tulee seurata huolellisesti varsinkin ensimmäisten filgrastiimihoidoviikkojen aikana. Filgrastiimihoidon väliaikaista keskeyttämistä tai annoksen pienentämistä on syytä harkita niillä potilailla, joilla ilmenee trombosytopeniaa eli joilla trombosyyttien määrä on jatkuvasti $< 100\,000/\text{mm}^3$.

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

Transformaatio leukemiaksi tai myelodysplastiseksi oireyhtymäksi

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

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

Muut varotoimet

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

Pernan suureneminen on filgrastiimihoidon suora seuraus. Tutkimuksiin osallistuneista potilaista 31 %:lla dokumentoitiin käsin tuntuva splenomegalia. Tilavuuden suureneminen oli radiografisesti todettavissa filgrastiimihoidon varhaisvaiheessa, ja se tasaantui yleensä hoidon jatkuessa. Annoksen pienentämisen havaittiin hidastavan pernan suurenemista tai pysäyttävän sen kokonaan, mutta 3 %:lla potilaista perna jouduttiin poistamaan. Pernan koko tulee tutkia säännöllisesti. Vatsan palpaatio yleensä riittää epänormaalien pernan suurenemisen havaitsemiseksi.

Hematuriaa/proteinuriaa on esiintynyt pienellä määrällä potilaita. Virtsa-analyyseja tulee tehdä säännöllisesti näiden havaitsemiseksi.

Turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole vahvistettu vastasyntyneillä lapsilla eikä autoimmuunineutropeniapotilailla.

Varotoimenpiteet HIV-infektiopotilailla

Veriarvot

Absoluuttista neutrofiilien määrää (ANC) tulee seurata huolellisesti varsinkin ensimmäisten filgrastiimihoitoviikkojen aikana. Jotkut potilaat voivat reagoida hyvin nopeasti ja neutrofiilien määrä voi suurentua huomattavasti ensimmäisen filgrastiimiannoksen jälkeen. ANC on syytä mitata päivittäin ensimmäisten 2–3 päivän aikana filgrastiimihoidon aloittamisen jälkeen. Sen jälkeen suositellaan ANC-arvon mittaamista vähintään kaksi kertaa viikossa kahden ensimmäisen viikon ajan ja sen jälkeen kerran viikossa tai joka toinen viikko ylläpito-hoidon aikana. Käytettäessä jaksoittaisesti annostusta 30 MIU (300 mikrog)/vrk potilaan ANC-arvo saattaa vaihdella voimakkaasti eri määritysaikoina. Jotta voitaisiin määrittää potilaan ANC-arvon pohjalukema, suositellaan verinäytteen ottoa juuri ennen suunniteltua filgrastiimin antoa ANC-arvon tutkimiseksi.

Myelosuppressiivisten lääkkeiden suurennettuihin annoksiin liittyvät riskit

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

Myelosuppressiota aiheuttavat infektiot ja syöpäsairaudet

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

Varotoimet sirppisolusairauden yhteydessä

Sirppisolusairautta sairastavilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen filgrastiimin käytön aikana sirppisolukriisejä, jotka ovat joissakin tapauksissa johtaneet kuolemaan. Hoitavan lääkärin tulee noudattaa varovaisuutta harkitessaan filgrastiimin käyttöä potilaalla, jolla on sirppisolusairaus, ja mahdolliset riskit ja hyödyt on arvioitava tarkoin ennen hoidon aloittamista.

Apuaineet

Tevagrastim sisältää sorbitolia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per esitäytetty ruisku eli se on olennaisesti natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

Koska litium edistää neutrofiilien vapautumista, on todennäköistä, että litium voimistaa filgrastiimin vaikutusta. Tätä yhteisvaikutusta ei ole tutkittu muodollisesti, mutta ei ole näyttöä, että tällainen yhteisvaikutus olisi haitallinen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja filgrastiimin käytöstä raskaana oleville naisille. Kirjallisuudessa on mainintoja tapauksista, joissa filgrastiimin on osoitettu kulkeutuvan istukan läpi raskaana olevilla naisilla. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kappale 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Filgrastiimia ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö filgrastiimi ihmisen rintamaitoon. Filgrastiimin erittymistä maitoon ei ole tutkittu eläimillä. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko filgrastiimihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Filgrastiimilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jos potilaalla ilmenee väsymystä, varovaisuutta tule noudattaa autoa ajaessa tai koneita käytettäessä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisissä tutkimuksissa Tevagrastimille on altistunut 541 syöpäpotilasta ja 188 tervettä vapaaehtoista. Tevagrastimin turvallisuusprofiili vastasi näissä kliinisissä tutkimuksissa vertailuvalmisteen ilmoitettua turvallisuusprofiilia.

Solunsalpaajahoidossa olevilla syöpäpotilailla ja terveillä luovuttajilla, joille suoritetaan perifeerisen veren kantasolujen (PBPC) mobilisaatio, on raportoitu G-CSF-granulosyyttikasvutekijöiden antamisen jälkeen melko harvoin ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) kapillaarivuoto-oireyhtymää, joka voi olla hengenvaarallinen, jos hoito viivästyy, ks. kohta 4.4 ja kohdan 4.8 alakohta ”Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus”.

Julkaistujen tietojen mukaan seuraavia haittavaikutuksia ja niiden esiintymistiheyksiä on havaittu filgrastiimihoidon aikana.

Haittavaikutusten arviointi perustuu seuraaviin esiintymistiheyttä koskeviin tietoihin:

Hyvin yleinen:	$\geq 1/10$
Yleinen:	$\geq 1/100$, $< 1/10$
Melko harvinainen:	$\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$
Harvinainen:	$\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$
Hyvin harvinainen:	$< 1/10\ 000$
Tuntematon:	koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Syöpäpotilaat

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmät filgrastiimin haittavaikutukset suositusannoksilla olivat lievä tai keskivaikea muskuloskeletaalin kipu 10 %:lla ja vaikea muskuloskeletaalin kipu 3 %:lla potilaista. Muskuloskeletaalin kipu saadaan yleensä hallintaan tavanomaisilla kipulääkkeillä. Harvinaisempia haittavaikutuksia ovat virtsaamiseen liittyvät häiriöt, pääasiassa lievä tai keskivaikea dysuria.

Satunnaistetuissa, lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa filgrastiimi ei suurentanut solunsalpaajahoidon liittyvien haittavaikutusten ilmaantuvuutta. Seuraavien haittavaikutusten

esiintymistiheys oli sama sekä filgrastiimi/solunsalpaajaryhmässä että lume/solunsalpaajaryhmässä: pahoinvointi ja oksentelu, hiustenlähtö, ripuli, väsymys, ruokahaluttomuus, limakalvotulehdus, päänsärky, yskä, ihottuma, rintakipu, yleinen heikkous, kurkkukipu, ummetus ja epämääräinen kipu.

Filgrastiimin käytön yhteydessä suositusannoksilla esiintyi korjautuvaa, annoksesta riippuvaa, yleensä lievää tai keskivaikeaa laktaattidehydrogenaasin (LDH) lisääntymistä noin 50 %:lla, alkalisen fosfaatin lisääntymistä noin 35 %:lla, seerumin virtsahapon lisääntymistä noin 25 %:lla ja glutamyyliaminiotransferaasin (GGT) lisääntymistä noin 10 %:lla potilaista.

Ohimenevää verenpaineen laskua on ilmoitettu esiintyneen satunnaisesti, eikä verenpaineen lasku ole vaatinut kliinistä hoitoa.

Käänteishyljintäreaktioita (GvHD) ja kuolemantapauksia on raportoitu, kun granulosityttikasvutekijää (G-CSF) on annettu allogeenisestä luuytimensiirron jälkeen (ks. kohta 5.1).

Vaskulaarisia häiriöitä, kuten veno-okklusiivinen sairaus ja nestetilavuuden häiriöt, on ilmoitettu esiintyneen satunnaisesti potilailla, jotka ovat saaneet suuriannoksista solunsalpaajahoidon ja sen jälkeen autologisen luuytimensiirron. Syy-yhteyttä filgrastiimin ei ole osoitettu.

Filgrastiimihoidon saaneilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen hyvin harvoin ihon vaskuliittitapauksia. Vaskuliitin syntymekanismia filgrastiimia saavilla potilailla ei tunneta.

Sweetin oireyhtymää (akuutti kuumeinen dermatosi) on ilmoitettu esiintyneen satunnaisesti. Koska merkittävä osuus näistä potilaista sairasti leukemiaa, jonka tiedetään liittyvän Sweetin oireyhtymään, syy-yhteyttä filgrastiimiin ei ole vahvistettu.

Nivelreuman pahenemista on havaittu yksittäistapauksissa.

Valekihtiä on ilmoitettu esiintyneen filgrastiimihoidon saaneilla syöpäpotilailla.

Harvinaisia keuhkoihin kohdistuneita haittavaikutuksia, kuten interstitiaalipneumoniaa, keuhkopöhöä ja keuhkoinfiltraatteja, on ilmoitettu esiintyneen, ja joissakin tapauksissa nämä ovat johtaneet hengitysvajaukseen tai aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymään (ARDS), joka voi johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.4).

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

Yksittäisiä sirppisolukriisejä on ilmoitettu esiintyneen sirppisolusairautta sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.4).

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Hyvin yleiset	Alkalisen fosfataasiarvon suureneminen, LDH:n suureneminen, virtsahappoarvon suureneminen
<i>Hermosto</i>	Yleiset	Päänsärky
<i>Verisuonisto</i>	Harvinaiset	Verisuonihäiriö, aortiitti
	Melko harvinaiset	Kapillaarivuoto-oireyhtymä*
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	Yleiset	Yskä, kurkkukipu
	Hyvin harvinaiset	Keuhkoinfiltraatit
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Hyvin yleiset	Pahoinvointi/oksentelu
	Yleiset	Ummetus, ruokahaluttomuus, ripuli, limakalvotulehdus
<i>Maksa ja sappi</i>	Hyvin yleiset	GGT-Gammaglutamyyli-transferraasiarvon suureneminen
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	Yleiset	Hiustenlähtö, ihottuma
	Hyvin harvinaiset	Sweetin oireyhtymä, ihovaskuliitti
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Hyvin yleiset	Rintakipu, muskuloskeletaalin kipu
	Hyvin harvinaiset	Nivelreuman paheneminen
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	Hyvin harvinaiset	Virtsamiseen liittyvät häiriöt
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Yleiset	Väsymys, yleinen heikkous
	Melko harvinaiset	Epämääräinen kipu
	Hyvin harvinaiset	Allerginen reaktio

*Ks. kohdan 4.8 alakohta ”Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus”

Terveiden luovuttajien perifeerisen veren kantasolujen mobilisoiminen

Yleisimmin ilmoitettu haittavaikutus oli ohimenevä, lievä tai keskivaikea muskuloskeletaalin kipu. Filgrastiimin annon ja leukafereesin jälkeen 41 %:lla luovuttajista todettiin leukosytoosia (valkosolujen määrä > 50 x 10⁹/l) ja 35 %:lla luovuttajista todettiin ohimenevää trombosytopeniaa (trombosyyttien määrä < 100 x 10⁹/l).

Filgrastiimia saaneilla terveillä luovuttajilla on ilmoitettu esiintyneen ohimenevää, lievää alkalisen fosfataasin, LDH-arvon, ASAT-arvon (aspartaattiaminotransferraasin) ja virtsahapon lisääntymistä, mutta näihin ei liittynyt kliinisiä seurauksia.

Niveltulehdusoireiden pahenemista on havaittu hyvin harvoin.

Vaikeisiin allergisiin reaktioihin viittaavia oireita on ilmoitettu esiintyneen hyvin harvoin.

PBPC-solujen luovuttajilla tehdyissä tutkimuksissa on ilmoitettu esiintyneen päänsärkyä, jonka uskotaan johtuvan filgrastiimista.

Terveillä luovuttajilla ja potilailla on esiintynyt G-CSF-kasvutekijän antamisen jälkeen yleisesti splenomegaliaa, joka on kuitenkin yleensä ollut oireetonta, ja pernan repeämiä on todettu hyvin harvoin (ks. kohta 4.4).

Lääkkeen markkoinnille tulon jälkeen terveillä luovuttajilla on todettu keuhkoihin kohdistuneita haittatapahtumia (veriyskää, keuhkoverenvuotoa, keuhkoinfiltraatteja, hengenahdistusta ja hypoksiaa) (ks. kohta 4.4).

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
<i>Veri ja imukudos</i>	Hyvin yleiset	Leukosytoosi, trombositopenia
	Melko harvinaiset	Pernahäiriö
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Yleiset	Alkalisen fosfataasiarvon suureneminen, LDH-arvon suureneminen
	Melko harvinaiset	ASAT-arvon suureneminen, hyperurikemia
<i>Hermosto</i>	Hyvin yleiset	Päänsärky
<i>Verisuonisto</i>	Melko harvinaiset	Kapillaarivuoto-oireyhtymä*
	Harvinaiset	Aortiitti
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Hyvin yleiset	Muskuloskeletaalinen kipu
	Melko harvinaiset	Nivelreuman paheneminen
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Melko harvinaiset	Vakava allerginen reaktio
*Ks. kohdan 4.8 alakohta ”Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus”		

Vakavaa kroonista neutropeniaa sairastavat potilaat

Vakavaa kroonista neutropeniaa sairastavilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen filgrastiimihoitoon liittyviä haittavaikutuksia, joiden esiintymistiheys näyttää joillakin potilailla ajan mittaan harventuvan.

Yleisimmät filgrastiimista johtuvat haittavaikutukset olivat luukipu ja yleinen muskuloskeletaalinen kipu.

Muita havaittuja haittavaikutuksia ovat pernan suureneminen, joka vähemmistöllä potilaista saattaa olla progressiivista, ja trombositopenia. Päänsärkyä ja ripulia on ilmoitettu esiintyneen filgrastiimihoidon alkuvaiheessa tyypillisesti alle 10 %:lla potilaista. Anemiaa ja nenäverenvuotoa on myös ilmoitettu esiintyneen.

Ohimenevää, kliinisesti oireetonta seerumin virtsahapon, laktaattidehydrogenaasin ja alkalisen fosfataasin lisääntymistä on havaittu. Myös ohimenevää, keskivaikeaa veren glukoosiarvojen pienenemistä on havaittu muiden kuin paastoarvojen osalta.

Mahdollisesti filgrastiimihoitoon liittyviä haittavaikutuksia, joita esiintyy tyypillisesti alle 2 %:lla vakavaa kroonista neutropeniaa sairastavista potilaista, ovat pistokohdan reaktio, päänsärky, hepatomegalia, nivelkipu, hiustenlähtö, osteoporoosi ja ihottuma.

Pitkäaikaishoidon aikana 2 %:lla vakavaa kroonista neutropeniaa sairastavista potilaista on ilmoitettu esiintyneen ihon vaskuliittia. Myös hyvin harvinaisia proteinuria/hematuriatapauksia on esiintynyt.

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
<i>Veri ja imukudos</i>	Hyvin yleiset	Anemia, splenomegalia
	Yleiset	Trombosytopenia
	Melko harvinaiset	Pernahäiriö
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Hyvin yleiset	Glukoosiarvon pieneneminen, alkalisien fosfataasiarvon suureneminen, LDH-arvon suureneminen, hyperurikemia
<i>Hermosto</i>	Yleiset	Päänsärky
<i>Verisuonisto</i>	Harvinaiset	Aortiitti
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	Hyvin yleiset	Nenäverenvuoto
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Yleiset	Ripuli
<i>Maksa ja sappi</i>	Yleiset	Hepatomegalia
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>	Yleiset	Hiustenlähtö, ihon vaskuliitti, pistokohdan kipu, ihottuma
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Hyvin yleiset	Muskuloskeletaalin kipu
	Yleiset	Osteoporoosi
<i>Munuaiset ja virtsatie</i>	Melko harvinaiset	Hematuria, proteinuria

HIV-potilaat

Ainoat haittavaikutukset, joiden kliinisissä tutkimuksissa katsottiin säännönmukaisesti liittyneen filgrastiimin antoon, olivat muskuloskeletaalin kipu, pääasiassa lievä tai keskivaikea luukipu ja lihaskipu. Näiden tapahtumien ilmaantuvuus oli samankaltainen kuin syöpäpotilailla.

Filgrastiimihoitoon ilmoitettiin liittyneen pernan suurenemista alle 3 %:lla potilaista. Tämä oli kaikissa tapauksissa palpaation perusteella lievää tai keskivaikeaa ja taudinkulku oli hyvänlaatuinen; yhdelläkään potilaalla ei todettu hypersplenismia eikä pernaa jouduttu poistamaan yhdeltäkään potilaalta. Pernal suurenemista havaitaan yleisesti HIV-infektiopotilailla, ja sitä esiintyy vaihtelevassa määrin useimmilla AIDS-potilailla, ja siksi syy-yhteys filgrastiimihoitoon on epäselvä.

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
<i>Veri ja imukudos</i>	Yleiset	Pernahäiriö
<i>Verisuonisto</i>	Harvinaiset	Aortiitti
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Hyvin yleiset	Muskuloskeletaalin kipu

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen granulosityttikasvutekijöiden (G-CSF) käytön yhteydessä on raportoitu kapillaarivuoto-oireyhtymää. Sitä on esiintynyt yleensä potilailla, joilla on pitkälle edennyt pahanlaatuinen sairaus tai sepsis tai jotka saavat useita solunsalpaajia tai joille on tehty afereesi (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

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

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

Filgrastiimin käyttö solunsalpaajahoidon saavilla potilailla vähentää merkittävästi neutropenian ja kuumeisen neutropenian ilmaantuvuutta sekä lieventää niiden vaikeusastetta ja lyhentää kestoja. Filgrastiimihoidon lyhentää merkittävästi kuumeisen neutropenian, mikrobilääkkeiden käytön ja sairaalahoidon kestoja akuutin myelogeenisin leukemian induktiohoidon jälkeen sekä myeloablatiivisen hoidon ja luuytimensiirron jälkeen. Kuumeen ja dokumentoitujen infektioiden ilmaantuvuus ei vähentynyt kummassakaan tilanteessa. Kuumeen kesto ei lyhentynyt potilailla, joille tehtiin luuytimensiirto myeloablatiivisen hoidon jälkeen.

Filgrastiimin käyttö yksinään tai solunsalpaajahoidon jälkeen mobilisoi hematopoettisia progenitori soluja perifeeriseen vereen. Nämä autologiset perifeerisen veren kantasolut (PBPC-solut) voidaan kerätä talteen ja infusoida takaisin suuriannoksisen sytotoksisen hoidon jälkeen joko luuytimensiirron asemesta tai yhdistettynä siihen. PBPC-solujen infuusio nopeuttaa hematopoettista toipumista ja siten lyhentää verenvuotokomplikaatioille altista ajanjaksoa ja vähentää trombosyyttisiirtojen tarvetta.

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

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

Käänteishyljinnän (GvHD) ja hoitoon liittyvän kuolleisuuden suhteellinen riski (95 prosentin luottamusväli) luuytimensiirtoa seuranneen granulosityttikasvutekijöiden käytön jälkeen					
<i>Julkaisu</i>	<i>Tutkimusjakso</i>	<i>N</i>	<i>Akuutti asteen 2–4 GvHD</i>	<i>Krooninen GvHD</i>	<i>Hoitoon liittyvä kuolleisuus</i>
Meta-analyysi (2003)	1986-2001 ^a	1 198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Eurooppalainen retrospektiivinen tutkimus (2004)	1992-2002 ^b	1 789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Kansainvälinen retrospektiivinen tutkimus (2006)	1995-2000 ^b	2 110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)
^a Analyysiin sisältyvät tutkimukset, joissa oli tänä ajanjaksona tehty luuytimensiirto; joissakin tutkimuksissa käytettiin granulositytti-makrofagikasvutekijää (GM-CSF).					
^b Analyysiin sisältyvät potilaat, jotka saivat luuytimensiirron tänä ajanjaksona.					

Kun terveiden luovuttajien PBPC-soluja mobilisoidaan filgrastiimin avulla ennen allogeenista PBPC-solujen siirtoa, suurimmalta osalta luovuttajista voidaan kerätä 4×10^6 CD34⁺-solua vastaanottajan painokiloa kohti kahdessa leukafereesissa. Terveille luovuttajille annettava annos on 10 mikrog/kg/vrk ihon alle 4–5 peräkkäisenä päivänä.

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

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

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

Tevagrastimin tehokkuutta ja turvallisuutta on tutkittu satunnaistetuissa, kontrolloiduissa III vaiheen tutkimuksissa, joiden indikaatiot olivat rintasyöpä, keuhkosityöpä ja non-Hodgkin-lymfooma. Tevagrastimin ja vertailuvalmisteiden välillä ei ollut oleellisia eroja vaikean neutropenian keston eikä kuumeisen neutropenian ilmaantuvuuden osalta.

5.2 Farmakokinetiikka

Satunnaistetuissa, yksöissokkoutetuissa, vaihtovuoroisissa kerta-annostutkimuksissa, joihin osallistui 196 tervettä vapaaehtoista, osoitettiin, että Tevagrastimin farmakokineettinen profiili oli samankaltainen vertailuvalmisteiden kanssa annettaessa lääkettä ihon alle (s.c.) ja laskimoon (i.v.).

Filgrastiimin puhdistuman on osoitettu noudattavan ensimmäisen kertaluvun farmakokinetiikkaa sekä ihon alle (s.c.) että laskimoon (i.v.) annettaessa. Filgrastiimin eliminaation puoliintumisaika seerumissa on noin 3,5 h ja puhdistuma noin 0,6 ml/min/kg. Autologisesta luuytimensiirrosta toipuville potilaille annettu jatkuva, enintään 28 vuorokauden pituinen filgrastiimi-infuusio ei aiheuttanut lääkeaineen kumuloitumista, ja eliminaation puoliintumisaika oli samaa luokkaa. Filgrastiimin annos on suoraan verrannollinen pitoisuuteen seerumissa sekä laskimoon että ihon alle annettaessa. Ihon alle annetuilla suositusannoksilla pitoisuus seerumissa pysyi suurempana kuin 10 ng/ml 8–16 tuntia. Jakautumistilavuus veressä on noin 150 ml/kg.

Syöpäpotilailla Tevagrastimin ja vertailuvalmisteiden farmakokineettiset profiilit olivat samankaltaiset, kun lääkettä annettiin kerta-annoksina ja toistuvasti ihon alle.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, geenitoksisuutta ja paikallista siedettävyyttä koskevien konventionaalisten tutkimusten ei-kliiniset tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten prekliiniset tulokset osoittivat odotettuja farmakologisia vaikutuksia, kuten leukosyyttien lisääntymistä, myelooista hyperplasiaa luuytimessä, ekstramedullaarista hematopoesia ja pernan suurenemista.

Uros- tai naaraspuolisten rottien hedelmällisyyteen tai rottien tiineyteen kohdistuvia vaikutuksia ei ole havaittu. Rotilla ja kaniineilla tehdyissä tutkimuksissa ei ole saatu todisteita siitä, että filgrastiimi olisi teratogeeninen. Kaniineilla on havaittu keskenmenojen lisääntymistä, mutta epämuodostumia ei ole havaittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Jäätikkahappo
Natriumhydroksidi
Sorbitoli (E 420)
Polysorbaatti 80
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tevagrastimia ei pidä laimentaa natriumkloridiliuoksella.

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

Filgrastiimi voi adsorboitua laimennetusta liuoksesta lasiin ja muoviin, jos laimennusta ei ole tehty kohdan 6.6 mukaisesti.

6.3 Kesto aika

30 kuukautta.

Laimentamisen jälkeen: Laimennetun infuusioliuoksen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tunnin ajan 2–8°C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää heti. Jos liuosta ei käytetä heti, käyttöönvalmistuksen jälkeiset säilytysajat ja -olot ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne yleensä saisi olla enempää kuin 24 tuntia 2–8°C:ssa, ellei laimennusta ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä oloissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C).

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

0,8 ml liuosta sisältävä esitäytetty lasiruisku (tyyppi I) injektioneulalla (ruostumatonta terästä), neulansuojuksella tai ilman.

Pakkaus, jossa on 1, 5 tai 10 esitätettyä ruiskua, joissa on 0,8 ml liuosta tai kerrannaispakkaus, jossa on 10 (2 pakkausta, jossa kummassakin 5 esitätettyä ruiskua) esitätettyä ruiskua, joissa on 0,8 ml liuosta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tevagrastim voidaan tarvittaessa laimentaa glukoosi-infuusioliuoksella 50 mg/ml (5 %).

Lopullisen laimennoksen pitoisuuden tulee aina olla vähintään 0,2 MIU (2 mikrog)/ml.

Liuos on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Vain kirkasta liuosta, jossa ei näy hiukkasia, saa käyttää.

Jos filgrastiimia halutaan antaa laimeampana liuoksena kuin 1,5 MIU (15 mikrog)/ml, liuokseen on lisättävä ihmisen seerumialbumiinia siten, että lopulliseksi pitoisuudeksi tulee 2 mg/ml.

Esimerkki: Jos lopullinen injisoitava tilavuus on 20 ml ja filgrastiimin kokonaisannos alle 30 MIU (300 mikrog), tulee 200 mg/ml (20-prosenttista) ihmisen albumiiniliuosta lisätä 0,2 ml.

Kun Tevagrastim laimennetaan glukoosi-infuusioliuoksella 50 mg/ml (5 %), se on yhteensopiva lasin ja erilaisten muovien, kuten PVC:n, polyolefiinin (polypropeenin ja polyeteenin kopolymeeri) ja polypropeenin, kanssa.

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

Lyhytaikainen altistus alle 0°C:n lämpötilalle ei vaikuta haitallisesti Tevagrastimin stabiiliuteen.

Neulansuojuksella varustetun esitätetyn ruiskun käyttäminen

Neulansuojus suojaa neulan injektion jälkeen neulanpistojen välttämiseksi. Tämä ei vaikuta ruiskun normaaliin toimintaan. Paina mäntää hitaasti ja tasaisesti, kunnes koko annos on annettu eikä mäntä enää painu edemmäs. Pidä mäntää painettuna ja poista ruisku potilaasta. Neulansuojus suojaa neulan, kun mäntä päästetään irti.

Neulansuojuksettomien esitätetyn ruiskun käyttäminen

Anna annos vakiintuneiden käytäntöjen mukaan.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/445/005

EU/1/08/445/006
EU/1/08/445/007
EU/1/08/445/008
EU/1/08/445/012
EU/1/08/445/013
EU/1/08/445/014

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.9.2008
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19.7.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

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

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

SICOR Biotech UAB
Molėtų pl. 5
08409 Vilnius
Liettua

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportalissa

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

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus – Esitäytetty ruisku

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tevagrastim 30 MIU/0,5 ml injektio- tai infuusioneste, liuos

filgrastiimi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 30 miljoonaa kansainvälistä yksikköä (MIU) (300 mikrogrammaa) filgrastiimia 0,5 ml:ssa (60 MIU/ml, 600 mikrogrammaa/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumhydroksidi, jäätikkahappo, sorbitoli, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektio- tai infuusioneste, liuos

1 esitäytetty ruisku, jossa 0,5 ml

5 esitäytettyä ruiskua, joissa 0,5 ml

10 esitäytettyä ruiskua, joissa 0,5 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ihon alle ja laskimoon.

Vain kertakäyttöön.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

Kestoaika laimennettuna 24 tuntia.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/445/001 1 esitäytetty ruisku
EU/1/08/445/002 5 esitäytettyä ruiskua
EU/1/08/445/004 10 esitäytettyä ruiskua

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Tevagrastim 30 MIU/0,5 ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus – Esitäytetty ruisku

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tevagrastim 48 MIU/0,8 ml injektio- tai infuusioneste, liuos

filgrastiimi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 48 miljoonaa kansainvälistä yksikköä (MIU) (480 mikrogrammaa) filgrastiimia 0,8 ml:ssa (60 MIU/ml, 600 mikrogrammaa/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumhydroksidi, jääetikkahappo, sorbitoli, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektio- tai infuusioneste, liuos

1 esitäytetty ruisku, jossa 0,8 ml

5 esitäytettyä ruiskua, joissa 0,8 ml

10 esitäytettyä ruiskua, joissa 0,8 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ihon alle ja laskimoon.

Vain kertakäyttöön.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

Kestoaika laimennettuna 24 tuntia.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/445/005 1 esitäytetty ruisku
EU/1/08/445/006 5 esitäytettyä ruiskua
EU/1/08/445/008 10 esitäytettyä ruiskua

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Tevagrastim 48 MIU/0,8 ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus – Esitäytetty ruisku neulansuojuksella

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tevagrastim 30 MIU/0,5 ml injektio- tai infuusioneste, liuos

filgrastiimi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 30 miljoonaa kansainvälistä yksikköä (MIU) (300 mikrogrammaa) filgrastiimia 0,5 ml:ssa (60 MIU/ml, 600 mikrogrammaa/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumhydroksidi, jääetikkahappo, sorbitoli, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektio- tai infuusioneste, liuos

1 esitäytetty ruisku neulansuojuksella , jossa 0,5 ml

5 esitäytettyä ruiskua neulansuojuksella, joissa 0,5 ml

10 esitäytettyä ruiskua neulansuojuksella, joissa 0,5 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ihon alle ja laskimoon.

Vain kertakäyttöön.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

Kestoaika laimennettuna 24 tuntia.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/445/009 1 esitäytetty ruisku neulansuojuksella
EU/1/08/445/010 5 esitäytettyä ruiskua neulansuojuksella
EU/1/08/445/011 10 esitäytettyä ruiskua neulansuojuksella

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Tevagrastim 30 MIU/0,5 ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus – Esitäytetty ruisku neulansuojuksella

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tevagrastim 48 MIU/0,8 ml injektio- tai infuusioneste, liuos

filgrastiimi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 48 miljoonaa kansainvälistä yksikköä (MIU) (480 mikrogrammaa) filgrastiimia 0,8 ml:ssa (60 MIU/ml, 600 mikrogrammaa/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumhydroksidi, jääetikkahappo, sorbitoli, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektio- tai infuusioneste, liuos

1 esitäytetty ruisku neulansuojuksella, jossa 0,8 ml

5 esitäytettyä ruiskua neulansuojuksella, joissa 0,8 ml

10 esitäytettyä ruiskua neulansuojuksella, joissa 0,8 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ihon alle ja laskimoon.

Vain kertakäyttöön.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

Kestoaika laimennettuna 24 tuntia.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/445/012 1 esitäytetty ruisku neulansuojuksella
EU/1/08/445/013 5 esitäytettyä ruiskua neulansuojuksella
EU/1/08/445/014 10 esitäytettyä ruiskua neulansuojuksella

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Tevagrastim 48 MIU/0,8 ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus – kerrannaispakkauksen päällysetiketti – sisältää Blue boxin

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tevagrastim 30 MIU/0,5 ml injektio- tai infuusioneste, liuos

filgrastiimi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 30 miljoonaa kansainvälistä yksikköä (MIU) (300 mikrogrammaa) filgrastiimia 0,5 ml:ssa (60 MIU/ml, 600 mikrogrammaa/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumhydroksidi, jäätikkahappo, sorbitoli, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektio- tai infuusioneste, liuos

Kerrannaispakkaus: 10 (2 pakkausta, joissa kummassakin 5) esitäytettyä ruiskua, jossa 0,5 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ihon alle ja laskimoon.

Vain kertakäyttöön.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

Kesto aika laimennettuna 24 tuntia.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/445/003 2 x 5 esitetyä ruiskua

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**Ulkopakkaus – kerrannaispakkauksen päällysetiketti – sisältää Blue boxin****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Tevagrastim 48 MIU/0,8 ml injektio- tai infuusioneste, liuos

filgrastiimi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitötetty ruisku sisältää 48 miljoonaa kansainvälistä yksikköä (MIU) (480 mikrogrammaa) filgrastiimia 0,8 ml:ssa (60 MIU/ml, 600 mikrogrammaa/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumhydroksidi, jääetikkahappo, sorbitoli, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektio- tai infuusioneste, liuos

5 esitötettyä ruiskua, jotka sisältävät 0,5 ml. Osa kerrannaispakkausta, ei myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ihon alle ja laskimoon.

Vain kertakäyttöön.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

Kesto aika laimennettuna 24 tuntia.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/445/007 2 x 5 esitetyä ruiskua

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus – kerrannaispakkaus – ilman blue boxia

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tevagrastim 30 MIU/0,5 ml injektio- tai infuusioneste, liuos

filgrastiimi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitötetty ruisku sisältää 30 miljoonaa kansainvälistä yksikköä (MIU) (300 mikrogrammaa) filgrastiimia 0,5 ml:ssa (60 MIU/ml, 600 mikrogrammaa/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumhydroksidi, jäätikkahappo, sorbitoli, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektio- tai infuusioneste, liuos

5 esitötettyä ruiskua, jotka sisältävät 0,5 ml. Osa kerrannaispakkausta, ei myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ihon alle ja laskimoon.

Vain kertakäyttöön.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

Kesto aika laimennettuna 24 tuntia.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

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

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Saksa

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/445/003 2 x 5 esitetyt ruiskua

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Tevagrastim 30 MIU/0,5 ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus – kerrannaispakkaus – ilman blue boxia

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tevagrastim 48 MIU/0,8 ml injektio- tai infuusioneste, liuos

filgrastiimi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 48 miljoonaa kansainvälistä yksikköä (MIU) (480 mikrogrammaa) filgrastiimia 0,8 ml:ssa (60 MIU/ml, 600 mikrogrammaa/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumhydroksidi, jääetikkahappo, sorbitoli, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektio- tai infuusioneste, liuos

5 esitäytettyä ruiskua, joissa 0,8 ml. Osa kerrannaispakkausta ei myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ihon alle ja laskimoon.

Vain kertakäyttöön.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

Kesto aika laimennettuna 24 tuntia.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/445/007 2 x 5 esitäytettyä ruiskua

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Tevagrastim 48 MIU/0,8 ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Esitötetty ruisku

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Tevagrastim 30 MIU/0,5 ml injektio- tai infuusioneste, liuos

filgrastiimi

s.c.

i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

0,5 ml

6. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Esitötetty ruisku

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Tevagrastim 48 MIU/0,8 ml injektio- tai infuusioneste, liuos

filgrastiimi

s.c.

i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

0,8 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Tevagrastim 30 MIU/0,5 ml injektio- tai infuusioneste, liuos

Tevagrastim 48 MIU/0,8 ml injektio- tai infuusioneste, liuos

Filgrastiimi

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Tevagrastim on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Tevagrastimia
3. Miten Tevagrastimia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Tevagrastimin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa
7. Tietoa lääkkeen pistämisestä
8. Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille

1. Mitä Tevagrastim on ja mihin sitä käytetään

Mitä Tevagrastim on

Tevagrastimin vaikuttava aine on filgrastiimi. Filgrastiimi on proteiini, joka tuotetaan bioteknisin menetelmin *Escherichia coli* -nimisissä bakteereissa. Se kuuluu sytokiineiksi kutsuttujen proteiinien ryhmään ja muistuttaa hyvin paljon elimistön tuottamaa luonnollista proteiinia (granulosyytti kasvutekijää [G-CSF]). Filgrastiimi vaikuttaa siten, että luuytimessä (kudos, jossa syntyy uusia verisoluja) muodostuu enemmän verisoluja, etenkin tiettytyypisiä valkosoluja. Valkosolut ovat tärkeitä, koska ne ovat mukana suojaamassa elimistöä infektioita vastaan.

Mihin Tevagrastimia käytetään

Lääkärisi on määrännyt Tevagrastimia sinulle lisätäkseen valkosolujesi tuotantoa.

Lääkärisi kertoo sinulle, miksi saat Tevagrastim-hoitoa. Tevagrastimia käytetään useiden eri sairauksien hoitoon, jotka ovat:

- solunsalpaajahoito
- luuytimensiirto
- vakava krooninen neutropenia (veren valkosolujen niukkuus)
- HIV-infektiopotilaiden neutropenia
- perifeerisen veren kantasolujen (PBPC) mobilisoiminen (veren kantasolujen luovutusta varten).

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Tevagrastimia

Älä käytä Tevagrastimia

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

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät

Tevagrastimia

- jos sinulla ilmenee yskää, kuumetta ja hengitysvaikeuksia. Nämä oireet voivat johtua keuhkosairaudesta (ks. kohta 4 Mahdolliset haittavaikutukset).
- jos sinulla on sirppisolusairaus (perinnöllinen sairaus, jolle tunnusomaista ovat sirppimäiset punasolut).
- jos sinulla ilmenee kipua vasemmalla ylävatsassa tai hartiassa. Nämä oireet voivat johtua pernan häiriötilasta (ks. kohta 4 Mahdolliset haittavaikutukset).
- jos sinulla on tiettyjä verisairauksia (esim. Kostmannin oireyhtymä, myelodysplastinen oireyhtymä, erityyppiset leukemiat).
- jos sinulla on osteoporoosi. Lääkäri saattaa mitata säännöllisesti luuntiheytesi.
- jos sinulla on muu sairaus, etenkin jos epäilet että sinulla on jokin infektio.

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

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa, jos saat Tevagrastim-hoitoa ja sinulle suoritetaan luukuvaus.

Tevagrastim-hoidon aikana täytyy käydä säännöllisesti verikokeissa veren neutrofiilien ja muiden valkosolujen määrän selvittämiseksi. Tämän perusteella lääkäri voi seurata hoidon tehoa ja myös päätellä, tarvitseeko hoitoa jatkaa.

Muut lääkevalmisteet ja Tevagrastim

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

Älä käytä Tevagrastimia 24 tuntiin ennen solunsalpaajahoitoa tai 24 tuntiin solunsalpaajahoidon jälkeen.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Tevagrastimia ei ole tutkittu raskaana olevilla naisilla. Sen takia lääkäri saattaa päättää, ettei sinun pidä käyttää tätä lääkettä.

Ei tiedetä, erittyykö filgrastiimi ihmisen rintamaitoon. Lääkäri saattaa siksi päättää, ettei sinun pidä käyttää tätä lääkettä, jos imetät.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Jos sinulla ilmenee väsymystä, älä aja autoa äläkä käytä mitään työvälineitä tai koneita.

Tevagrastim sisältää sorbitolia ja natriumia

Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per esitäytetty ruisku eli se on olennaisesti natriumiton.

3. Miten Tevagrastimia käytetään

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

Suositteltu annos on...

Tarvitsemasi Tevagrastimin määrä riippuu sairaudesta, jonka hoitoon käytät Tevagrastimia, sekä painostasi. Lääkärisi kertoo sinulle, milloin Tevagrastimin käyttö tulee lopettaa. On aivan tavallista, että Tevagrastim-hoitoa käytetään usean hoitojakson verran.

Tevagrastim ja solunsalpaajahoido

Tavanomainen annos on 0,5 miljoonaa kansainvälistä yksikköä (MIU) painokiloa kohti vuorokaudessa. Jos esimerkiksi painat 60 kg, vuorokausiannoksesi on 30 miljoonaa kansainvälistä yksikköä (MIU). Saat normaalisti ensimmäisen Tevagrastim-annoksesi vähintään 24 tuntia solunsalpaajahoidon jälkeen. Hoito kestää tavallisesti noin 14 vuorokautta. Joidenkin sairaustyyppien hoito saattaa kuitenkin edellyttää pitempiäaikaista hoitoa, joka kestää enimmillään noin kuukauden.

Tevagrastim ja luuytimensiirto

Tavanomainen aloitusannos on 1 miljoonaa kansainvälistä yksikköä (MIU) painokiloa kohti vuorokaudessa. Jos esimerkiksi painat 60 kg, vuorokausiannoksesi on 60 miljoonaa kansainvälistä yksikköä (MIU). Ensimmäinen Tevagrastim-annos annetaan tavallisesti aikaisintaan 24 tuntia solunsalpaajahoidon jälkeen mutta 24 tunnin kuluessa luuytimensiirron saamisesta. Tämän jälkeen lääkäri selvittää verikokeiden avulla päivittäin hoidon tehoa ja löytääkseen sinulle sopivan annoksen. Hoito keskeytetään, kun valkosoluarvosi saavuttavat tietyn rajan.

Tevagrastim ja vakava krooninen neutropenia

Tavanomainen aloitusannos on 0,5 - 1,2 miljoonaa kansainvälistä yksikköä (MIU) painokiloa kohti vuorokaudessa joko kerta-annoksena tai useampaan antokertaan jaettuna. Tämän jälkeen lääkäri selvittää verikokeiden avulla hoidon tehoa ja määrittää sinulle parhaiten sopivan annoksen. Neutropenian hoito edellyttää pitkäaikaista Tevagrastim-hoitoa.

Tevagrastim ja HIV-infektiopotilaiden neutropenia

Tavanomainen aloitusannos on 0,1 - 0,4 miljoonaa kansainvälistä yksikköä (MIU) painokiloa kohti vuorokaudessa. Tämän jälkeen lääkäri selvittää säännöllisin väliajoin verikokeiden avulla hoidon tehoa. Kun veren valkosoluarvot ovat palanneet normaaleiksi, lääkkeen antokertoja saatetaan vähentää alle yhteen kertaan vuorokaudessa. Lääkäri määrää edelleen säännöllisesti verikokeita ja suosittelee sinulle parhaiten sopivaa annosta. Veren normaalin valkosoluarvon ylläpitäminen saattaa edellyttää pitkäaikaista Tevagrastim-hoitoa.

Tevagrastim ja perifeerisen veren kantasolujen (PBPC) mobilisaatio

Jos luovutat kantasoluja itsellesi, tavanomainen annos on 0,5 - 1 miljoonaa kansainvälistä yksikköä (MIU) painokiloa kohti vuorokaudessa. Tevagrastim-hoito kestää enimmillään 2 viikkoa ja poikkeustapauksissa pidempään. Lääkäri seuraa veriarvojasi sen määrittämiseksi, milloin on paras aika ottaa kantasoluja talteen.

Jos luovutat kantasoluja toiselle henkilölle, tavanomainen annos on 1 miljoonaa kansainvälistä yksikköä (MIU) painokiloa kohti vuorokaudessa. Tevagrastim-hoito kestää 4 - 5 vuorokautta.

Antotapa

Tämä lääke annetaan pistoksena joko laskimoon annettavana infuusiona (tiputus) tai subkutaanisena injektiona (aivan ihon alla olevaan kudokseen). Jos saat tämän lääkkeen pistoksena ihon alle, lääkäri saattaa ehdottaa, että opettelet itse pistämään lääkkeen. Lääkäri tai sairaanhoitaja opastaa sinua lääkkeen pistämisessä. Älä yritä pistää lääkettä itse ilman tätä opastusta. Osa tarvitsemistasi tiedoista on kerrottu tämän pakkausselosteen lopussa, mutta sairautesi asianmukainen hoito edellyttää tiivistä ja jatkuvaa yhteistyötä lääkärin kanssa.

Jos käytät enemmän Tevagrastimia kuin sinun pitäisi

Jos käytät enemmän Tevagrastimia kuin sinun pitäisi, ota yhteys lääkäriisi tai apteekkiin mahdollisimman pian.

Jos unohdat käyttää Tevagrastimia

Älä pistä kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi pistoksen.

Jos lopetat Tevagrastimin käytön

Keskustele lääkärisi kanssa, ennen kun lopetat Tevagrastimin käytön.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Tärkeät haittavaikutukset

- Allergisia reaktioita, mm. ihottumaa, kutiavia ihon kohouma-alueita ja vakavia allergisia reaktioita, joihin liittyy heikkous, verenpaineen lasku, hengitysvaikeudet ja kasvojen turpoaminen, on ilmoitettu esiintyneen. Jos epäilet, että sinulla on tällainen reaktio, keskeytä Tevagrastim-pistosten käyttö ja hakeudu heti lääkärin hoitoon.
- Pernan suurentumista ja joissakin tapauksissa pernan repeämiä on ilmoitettu esiintyneen. Pernan repeämä on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan. On tärkeää, että otat heti yhteyden lääkäriisi, jos sinulla ilmenee *kipua ylävatsan vasemmalla puolella tai kipua vasemmassa hartiassa*, koska tämä saattaa johtua pernan toimintaan liittyvästä ongelmasta.
- Yskä, kuume ja vaikea tai kivulias hengitys voivat olla merkkejä vakavasta keuhkosairaudesta, kuten keuhkokuume ja akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä, jotka voivat johtaa kuolemaan. Jos sinulla on kuumetta tai mikä tahansa yllä mainituista oireista, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.
- On tärkeää ottaa yhteyttä lääkäriin heti, jos sinulle ilmaantuu jokin tai useampia seuraavista haittavaikutuksista:
turvotusta tai pöhöttyneisyyttä, joihin saattaa liittyä harventunutta virtsaamistarvetta, hengitysvaikeuksia, vatsan turpoamista ja täysinäisyyden tunnetta sekä yleistä väsymyksen tunnetta. Nämä oireet kehittyvät yleensä nopeasti.
Oireet voivat liittyä melko harvinaiseen (esiintyy alle 1 käyttäjällä 100:sta) kapillaari- eli hiussuonivuoto-oireyhtymään, joka aiheuttaa veren tihkumista pienistä verisuonista (hiussuonista) kudoksiin. Tila vaatii kiireellistä hoitoa.
- Jos sairastat sirppisolusairautta, muista kertoa siitä lääkärillesi, ennen kuin aloitat Tevagrastimin käytön. Joillekin sirppisolusairautta sairastaville potilaille, jotka ovat saaneet filgrastiimia, on kehittynyt sirppisolukriisi.
- Filgrastiimi saattaa aiheuttaa joillekuille hyvin yleisenä haittavaikutuksena (esiintyy useammalla kuin 1 käyttäjällä 10:stä) luu- ja lihaskipua.. Kysy lääkäriltäsi, mitä lääkettä voit ottaa näiden oireiden lievittämiseksi.

Lisäksi sinulla saattaa ilmetä seuraavia haittavaikutuksia:

Syöpäpotilailla

Hyvin yleiset (esiintyy useammalla kuin 1 käyttäjällä 10:stä):

- maksa- tai verientsyymiarvojen nousu; veren virtsahapon runsaus;
- pahoinvointi; oksentelu
- rintakipu

Yleiset (esiintyy alle 1 käyttäjällä 10:stä)

- päänsärky
- yskä; kipeä kurkku

- ummetus; ruokahalun menetys; ripuli; limakalvotulehdus (kivulias ruuansulatuskanavan limakalvojen tulehdus ja haavautuminen)
- hiusten lähtö; ihottuma
- väsymys; yleinen heikkous

Melko harvinaiset (esiintyy alle 1 käyttäjällä 100:sta)

- epämääräinen kipu

Harvinaiset (esiintyy alle 1 käyttäjällä 1 000:sta)

- verisuonihäiriö, joka voi aiheuttaa kipua, punaisuutta ja raajojen turvotusta
- aortan (päävaltimo, joka kuljettaa verta sydäimestä elimistöön) tulehdus, ks. kohta 2.

Hyvin harvinaiset (esiintyy alle 1 käyttäjällä 10 000:sta)

- luumunväristen, kohonneiden ja kivuliaiden vaurioiden ilmestyminen raajoihin (toisinaan kasvoihin ja kaulaan), mihin liittyy kuumetta (Sweetin oireyhtymä); verisuonitulehdus, johon usein liittyy ihottuma
- reumasairauksien paheneminen
- kipuja virtsatessa tai virtsaamisvaikeus

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

- luuydinsiirteen hyljintä
- väliaikainen verenpaineen lasku
- nivelkipu, kihtiä muistuttava kipu ja turvotus nivelissä

Normaaleilla kantasoluluovuttajilla

Hyvin yleiset (esiintyy useammalla kuin 1 käyttäjällä 10:stä)

- valkosolujen määrän lisääntyminen, verihiutaleiden väheneminen, mikä lisää verenvuotojen ja mustelmien riskiä
- päänsärky

Yleiset (esiintyy alle 1 käyttäjällä 10:stä)

- verientsyymiarvojen nousu

Melko harvinaiset (esiintyy alle 1 käyttäjällä 100:sta)

- maksaentsyymiarvojen nousu, veren virtsahapon runsaus
- reumasairauksien paheneminen

Harvinaiset (esiintyy alle 1 käyttäjällä 1 000:sta)

- aortan (päävaltimo, joka kuljettaa verta sydäimestä elimistöön) tulehdus, ks. kohta 2.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

- yskä, kuume ja hengitysvaikeudet tai veren yskiminen

Vaikeaa kroonista neutropeniaa sairastavilla potilailla

Hyvin yleiset (esiintyy useammalla kuin 1 käyttäjällä 10:stä)

- punasolujen väheneminen, joka saa ihon näyttämään kalpealta ja aiheuttaa heikkoutta tai hengenahdistusta
- verensokerin lasku; verientsyymiarvojen nousu; veren virtsahapon runsaus
- nenäverenvuoto

Yleiset (esiintyy alle 1 käyttäjällä 10:stä)

- verihiutaleiden väheneminen, mikä lisää verenvuotojen ja mustelmien riskiä
- päänsärky
- ripuli
- suurentunut maksa

- hiusten lähtö; verisuonitulehdus, johon usein liittyy ihottuma; injektiopaikan kipu; ihottuma
- luuston kalsiumkato; nivelkipu

Melko harvinaiset (esiintyy alle 1 käyttäjällä 100:sta)

- verivirtsaisuus; proteiinia virtsassa

Harvinaiset (esiintyy alle 1 käyttäjällä 1 000:sta)

- aortan (päävaltimo, joka kuljettaa verta sydäimestä elimistöön) tulehdus, ks. kohta 2.

HIV-infektiopotilailla

Harvinaiset (esiintyy alle 1 käyttäjällä 1 000:sta)

- aortan (päävaltimo, joka kuljettaa verta sydäimestä elimistöön) tulehdus, ks. kohta 2.

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. Tevagrastimin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Säilytä jääkaapissa (2 – 8°C).

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat sen olevan sameaa tai jos siinä näkyy hiukkasia.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Tevagrastim sisältää

- Vaikuttava aine on filgrastiimi. Yksi ml injektio- tai infuusionestettä, liuos sisältää 60 miljoonaa kansainvälistä yksikköä [MIU] (600 mikrog) filgrastiimia
Tevagrastim 30 MIU/0,5 ml: Yksi esitäytetty ruisku sisältää 30 miljoonaa kansainvälistä yksikköä [MIU] (300 mikrogrammaa) filgrastiimia 0,5 ml:ssa liuosta
Tevagrastim 48 MIU/0,8 ml: Yksi esitäytetty ruisku sisältää 48 miljoonaa kansainvälistä yksikköä [MIU] (480 mikrogrammaa) filgrastiimia 0,8 ml:ssa liuosta
- Muut aineet ovat natriumhydroksidi, jääetikkahappo, sorbitoli, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoiko (-koot)

Tevagrastim on injektio- tai infuusioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa. Tevagrastim on kirkas ja väritön liuos. Yksi esitäytetty ruisku sisältää joko 0,5 ml tai 0,8 ml liuosta.

Tevagrastimia on saatavilla pakkauksissa, joissa on 1, 5 tai 10 esitäytettyä ruiskua tai kerrannaispakkauksissa, joissa on 10 esitäytettyä ruiskua (2 pakkausta x 5 esitäytettyä ruiskua). Ruisku on varustettu injektioneulalla, jossa voi olla neulansuojus. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Saksa

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Portugal

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

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

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

7. Tietoa lääkkeen pistämisestä

Tässä osiossa on tietoa siitä, kuinka Tevagrastim-pistos annetaan itse. On tärkeää, ettet yritä pistää lääkettä itse, jos et ole saanut siihen nimenomaista opastusta lääkäriltäsi tai hoitajalta. Jollet ole varma, kuinka sinun pitäisi toimia, kun pistät lääkkeen itse, tai jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärisi tai sairaanhoitajan puoleen.

On tärkeää hävittää käytetty ruisku pistonkestävässä säiliössä.

Kuinka pistän Tevagrastimin itse?

Sinun on pistettävä lääke aivan ihon alla olevaan kudokseen. Tästä ihon alle annettavasta pistoksesta käytetään myös nimitystä subkutaaninen injektio. Lääke on pistettävä aina suunnilleen samaan aikaan päivästä.

Tarvittavat välineet

Kun annat itsellesi pistoksen ihon alle, tarvitset:

- Tevagrastimia sisältävän esitäytetyn ruiskun
- alkoholilla kostutettuja puhdistuspyyhkeitä tai vastaavia
- pistonkestävän säiliön (sairaalasta tai apteekista saatu muovisäiliö), jotta voit hävittää käytetyt ruiskut turvallisesti.

Mitä minun tulee tehdä, ennen kuin annan itselleni Tevagrastim-pistoksen ihon alle?

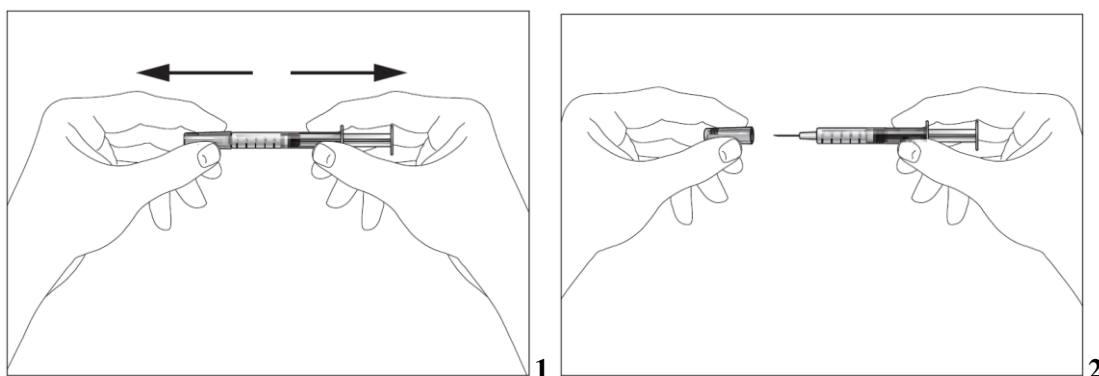
1. Pyri pistämään lääke aina suunnilleen samaan aikaan päivästä.
2. Ota esitäytetty Tevagrastim-ruisku jääkaapista.

3. Tarkasta viimeinen käyttöpäivämäärä esitätetyn ruiskun etiketistä (Käyt. viim.). Älä käytä lääkettä, jos merkityn kuukauden viimeinen päivä on jo mennyt.
4. Tarkasta Tevagrastimin ulkonäkö. Sen on oltava kirkasta ja väritöntä nestettä. Älä käytä lääkettä, jos siinä näkyy hiukkasia.
5. Jotta pistos tuntuisi miellyttävämmältä, anna esitätetyn ruiskun lämmetä 30 minuutin ajan huoneenlämpöiseksi tai pidä esitätettyä ruiskua kevyesti kädessäsi muutaman minuutin ajan. Älä lämmitä Tevagrastimia millään muulla tavoin (**älä** esimerkiksi lämmitä sitä mikrouunissa tai kuumassa vedessä).
6. **Älä** poista suojusta ruiskusta, ennen kuin olet valmis antamaan pistoksen.
7. **Pese kätesi huolellisesti.**
8. Etsi mukava, valoisa paikka ja aseta kaikki tarpeellinen käden ulottuville (esitätetty Tevagrastim-ruisku, puhdistuspyyhkeet ja pistonkestävä säiliö).

Kuinka valmistan Tevagrastim-pistokseni?

Ennen kuin pistät Tevagrastimin, sinun on toimittava seuraavasti:

1. Pidä kiinni ruiskun säiliöosasta ja poista neulansuojus varovasti vääntämättä. Vedä suoraan, kuten kuvissa 1 ja 2. Älä koske neulaan äläkä paina mäntää.

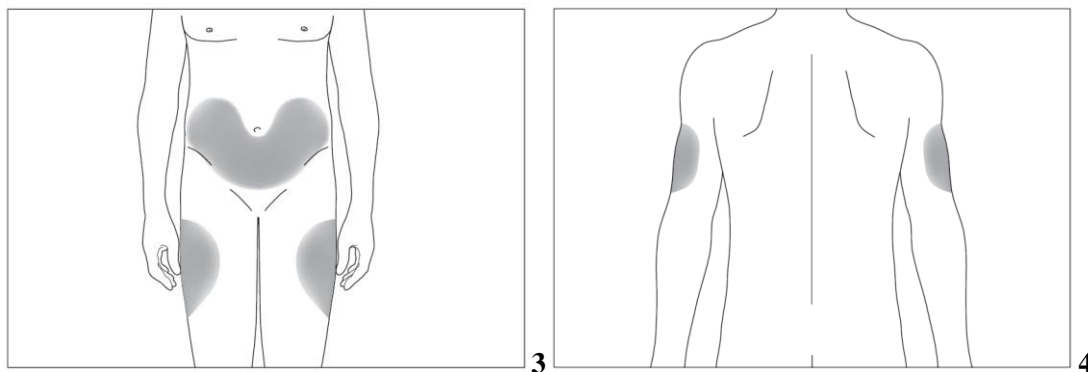


2. Saatat huomata pienen ilmakuplan esitätetyssä ruiskussa. Jos ruiskussa on ilmakuplia, napauta ruiskua varovasti sormin, kunnes ilmakuplat nousevat ruiskun yläosaan. Pidä ruiskua niin, että neula osoittaa ylöspäin, ja poista ilma ruiskusta painamalla mäntää ylös.
3. Ruiskun säiliöosassa on asteikko. Paina mäntää siihen ruiskuun merkittyyyn numeroon (ml) saakka, joka vastaa lääkärin määräämää Tevagrastim-annosta.
4. Tarkista uudelleen varmistaaksesi, että ruiskussa on oikea Tevagrastim-annos.
5. Voit nyt käyttää esitätettyä ruiskua.

Mihin pistän lääkkeen?

Kun pistät lääkkeen itse, sopivimmat pistoskohdat ovat:

- reisien yläosat
- vatsa, lukuun ottamatta navan ympärillä olevaa aluetta (ks. kuva 3).

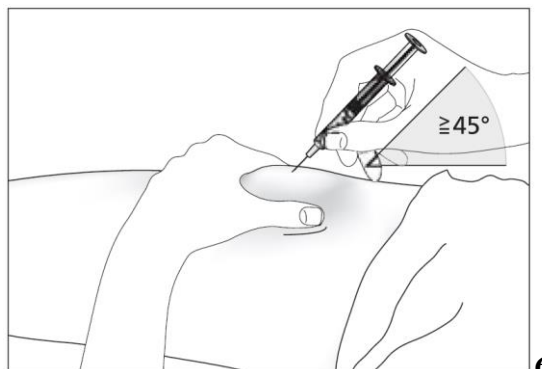
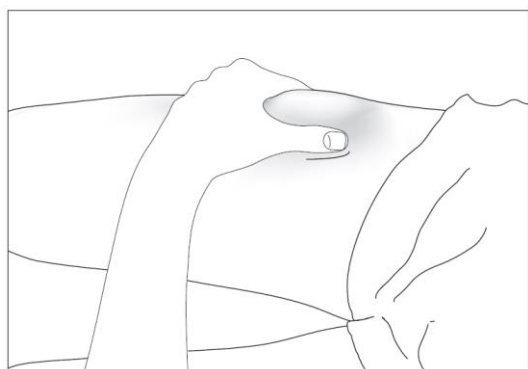


Jos joku muu antaa pistoksen sinulle, hän voi pistää sen myös käsivarren takaosaan (ks. kuva 4).

Pistoskohtaa kannattaa vaihtaa päivittäin, jottei yksi kohta kipeytyisi.

Kuinka pistän lääkkeen?

1. Desinfioi pistoskohta puhdistuspyyhkeellä ja ota ihopoimu peukalon ja etusormen väliin puristamatta sitä (ks. kuva 5).
2. Työnnä neula kokonaan ihon sisään hoitajan tai lääkärin näyttämällä tavalla (ks. kuva 6).
3. Vedä mäntää kevyesti ulos ja tarkista näin, ettei neula ole osunut verisuoneen. Jos ruiskussa näkyy verta, vedä neula ulos ja pistä se uudelleen toiseen kohtaan.
4. Pistä neste hitaasti ja tasaisesti, ja pidä ihopoimu koko ajan sormien välissä.
5. Pistä vain sensuuruinen annos, jonka lääkäri on määrännyt.
6. Kun olet pistänyt nesteen, vedä neula ulos ja irrota ote ihopoimusta.
7. Käytä yhtä ruiskua vain yhden pistoksen antamiseen. Älä käytä ruiskuun mahdollisesti jäänyttä Tevagrastimia.



Muista

Jos sinulla on ongelmia, kysy apua ja neuvoja lääkäriltä tai hoitajalta.

Käytettyjen ruiskujen hävittäminen

- Älä pane suojusta takaisin käytetyn neulan päälle.
- Pane käytetyt ruiskut pistonkestävään säiliöön ja pidä säiliö poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.
- Hävitä täysi pistonkestävä säiliö lääkärin, hoitajan tai apteekin ohjeiden mukaan.
- Älä koskaan pane käyttämiäsi ruiskuja tavalliseen talousjätteen roska-astiaan.

8. Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

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

Lyhytaikainen altistus alle 0°C:n lämpötilalle ei vaikuta haitallisesti Tevagrastimin stabiiliuteen.

Tevagrastimia ei tule laimentaa natriumkloridiliuokseen. Tätä lääkevalmistetta ei tule sekoittaa muiden kuin alla mainittujen valmisteiden kanssa. Laimennettu filgrastiimi voi imeytyä lasi- tai muovimateriaaleihin paitsi siinä tapauksessa, että se laimennetaan kuten alla on mainittu.

Tevagrastim voidaan tarvittaessa laimentaa glukoosi-infuusioliuoksella 50 mg/ml (5 %).

Käyttövalmiin, lopullisen laimennoksen pitoisuuden tulee aina olla vähintään 0,2 MIU (2 mikrog)/ml. Liuos on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Vain kirkasta liuosta, jossa ei näy hiukkasia, saa käyttää.

Jos filgrastiimia halutaan antaa laimeampana liuoksena kuin 1,5 MIU (15 mikrog)/ml, liuokseen on lisättävä ihmisen seerumialbumiinia siten, että lopulliseksi pitoisuudeksi tulee 2 mg/ml.

Esimerkiksi: Jos lopullinen injisoitava tilavuus on 20 ml ja filgrastiimin kokonaisannos alle 30 MIU (300 mikrog), tulee 20-prosenttista ihmisen albumiini-infuusionestettä lisätä 0,2 ml.

Kun Tevagrastim laimennetaan glukoosi-infuusioliuoksella 50 mg/ml (5 %), se on yhteensopiva lasin ja erilaisten muovien, kuten PVC:n, polyolefiinin (polypropeenin ja polyeteenin kopolymeeri) ja polypropeenin, kanssa.

Laimentamisen jälkeen: Laimennetun infuusioliuoksen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tunnin ajan 2–8°C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää heti. Jos liuosta ei käytetä heti, käyttöönvalmistuksen jälkeiset säilytysajat ja -olot ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne yleensä saisi olla enempää kuin 24 tuntia 2–8°C:ssa, ellei laimennusta ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä oloissa.

Neulansuojuksella varustetun esitäytetyn ruiskun käyttäminen

Neulansuojus suojaa neulan injektion jälkeen neulanpistojen välttämiseksi. Tämä ei vaikuta ruiskun normaaliin toimintaan. Paina mäntää hitaasti ja tasaisesti, kunnes koko annos on annettu eikä mäntä enää painu edemmäs. Pidä mäntää painettuna ja poista ruisku potilaasta. Neulansuojus suojaa neulan, kun mäntä päästetään irti.

Neulansuojuksettoman esitäytetyn ruiskun käyttäminen

Anna annos vakiintuneiden käytäntöjen mukaan.

Hävittäminen

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Tevagrastim 30 MIU/0,5 ml injektio- tai infuusioneste, liuos Tevagrastim 48 MIU/0,8 ml injektio- tai infuusioneste, liuos

Filgrastiimi

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Tevagrastim on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Tevagrastimia
3. Miten Tevagrastimia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Tevagrastimin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa
7. Tietoa lääkkeen pistämisestä
8. Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille

1. Mitä Tevagrastim on ja mihin sitä käytetään

Mitä Tevagrastim on

Tevagrastimin vaikuttava aine on filgrastiimi. Filgrastiimi on proteiini, joka tuotetaan bioteknisin menetelmin *Escherichia coli* -nimisissä bakteereissa. Se kuuluu sytokiineiksi kutsuttujen proteiinien ryhmään ja muistuttaa hyvin paljon elimistön tuottamaa luonnollista proteiinia (granulosyytti kasvutekijää [G-CSF]). Filgrastiimi vaikuttaa siten, että luuytimessä (kudos, jossa syntyy uusia verisoluja) muodostuu enemmän verisoluja, etenkin tiettytyypisiä valkosoluja. Valkosolut ovat tärkeitä, koska ne ovat mukana suojaamassa elimistöä infektioita vastaan.

Mihin Tevagrastimia käytetään

Lääkärisi on määrännyt Tevagrastimia sinulle lisätäkseen valkosolujesi tuotantoa.

Lääkärisi kertoo sinulle, miksi saat Tevagrastim-hoitoa. Tevagrastimia käytetään useiden eri sairauksien hoitoon, jotka ovat:

- solunsalpaajahoito
- luuytimensiirto
- vakava krooninen neutropenia (veren valkosolujen niukkuus)
- HIV-infektiopotilaiden neutropenia
- perifeerisen veren kantasolujen (PBPC) mobilisoiminen (veren kantasolujen luovutusta varten).

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Tevagrastimia

Älä käytä Tevagrastimia

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

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät

Tevagrastimia

- jos sinulla ilmenee yskää, kuumetta ja hengitysvaikeuksia. Nämä oireet voivat johtua keuhkosairaudesta (ks. kohta 4 Mahdolliset haittavaikutukset).
- jos sinulla on sirppisolusairaus (perinnöllinen sairaus, jolle tunnusomaista ovat sirppimäiset punasolut).
- jos sinulla ilmenee kipua vasemmalla ylävatsassa tai hartiassa. Nämä oireet voivat johtua pernan häiriötilasta (ks. kohta 4 Mahdolliset haittavaikutukset).
- jos sinulla on tiettyjä verisairauksia (esim. Kostmannin oireyhtymä, myelodysplastinen oireyhtymä, erityyppiset leukemiat).
- jos sinulla on osteoporoosi. Lääkäri saattaa mitata säännöllisesti luuntiheytesi.
- jos sinulla on muu sairaus, etenkin jos epäilet että sinulla on jokin infektio.

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

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa, jos saat Tevagrastim-hoitoa ja sinulle suoritetaan luukuvaus.

Tevagrastim-hoidon aikana täytyy käydä säännöllisesti verikokeissa veren neutrofiilien ja muiden valkosolujen määrän selvittämiseksi. Tämän perusteella lääkäri voi seurata hoidon tehoa ja myös päätellä, tarvitseeko hoitoa jatkaa.

Muut lääkevalmisteet ja Tevagrastim

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

Älä käytä Tevagrastimia 24 tuntiin ennen solunsalpaajahoidoa tai 24 tuntiin solunsalpaajahoidon jälkeen.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Tevagrastimia ei ole tutkittu raskaana olevilla naisilla. Sen takia lääkäri saattaa päättää, ettei sinun pidä käyttää tätä lääkettä.

Ei tiedetä, erittykö filgrastiimi ihmisen rintamaitoon. Lääkäri saattaa siksi päättää, ettei sinun pidä käyttää tätä lääkettä, jos imetät.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Jos sinulla ilmenee väsymystä, älä aja autoa äläkä käytä mitään työvälineitä tai koneita.

Tevagrastim sisältää sorbitolia ja natriumia

Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per esitäytetty ruisku eli se on olennaisesti natriumiton.

3. Miten Tevagrastimia käytetään

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

Suositteltu annos on...

Tarvitsemasi Tevagrastimin määrä riippuu sairaudesta, jonka hoitoon käytät Tevagrastimia, sekä painostasi. Lääkärisi kertoo sinulle, milloin Tevagrastimin käyttö tulee lopettaa. On aivan tavallista, että Tevagrastim-hoitoa käytetään usean hoitojakson verran.

Tevagrastim ja solunsalpaajahoido

Tavanomainen annos on 0,5 miljoonaa kansainvälistä yksikköä (MIU) painokiloa kohti vuorokaudessa. Jos esimerkiksi painat 60 kg, vuorokausiannoksesi on 30 miljoonaa kansainvälistä yksikköä (MIU). Saat normaalisti ensimmäisen Tevagrastim-annoksesi vähintään 24 tuntia solunsalpaajahoidon jälkeen. Hoito kestää tavallisesti noin 14 vuorokautta. Joidenkin sairaustyyppien hoito saattaa kuitenkin edellyttää pitempiäaikaista hoitoa, joka kestää enimmillään noin kuukauden.

Tevagrastim ja luuytimensiirto

Tavanomainen aloitusannos on 1 miljoonaa kansainvälistä yksikköä (MIU) painokiloa kohti vuorokaudessa. Jos esimerkiksi painat 60 kg, vuorokausiannoksesi on 60 miljoonaa kansainvälistä yksikköä (MIU). Ensimmäinen Tevagrastim-annos annetaan tavallisesti aikaisintaan 24 tuntia solunsalpaajahoidon jälkeen mutta 24 tunnin kuluessa luuytimensiirron saamisesta. Tämän jälkeen lääkäri selvittää verikokeiden avulla päivittäin hoidon tehoa ja löytääkseen sinulle sopivan annoksen. Hoito keskeytetään, kun valkosoluarvosi saavuttavat tietyn rajan.

Tevagrastim ja vakava krooninen neutropenia

Tavanomainen aloitusannos on 0,5 - 1,2 miljoonaa kansainvälistä yksikköä (MIU) painokiloa kohti vuorokaudessa joko kerta-annoksena tai useampaan antokertaan jaettuna. Tämän jälkeen lääkäri selvittää verikokeiden avulla hoidon tehoa ja määrittää sinulle parhaiten sopivan annoksen. Neutropenian hoito edellyttää pitkäaikaista Tevagrastim-hoitoa.

Tevagrastim ja HIV-infektiopotilaiden neutropenia

Tavanomainen aloitusannos on 0,1 - 0,4 miljoonaa kansainvälistä yksikköä (MIU) painokiloa kohti vuorokaudessa. Tämän jälkeen lääkäri selvittää säännöllisin väliajoin verikokeiden avulla hoidon tehoa. Kun veren valkosoluarvot ovat palanneet normaaleiksi, lääkkeen antokertoja saatetaan vähentää alle yhteen kertaan vuorokaudessa. Lääkäri määrää edelleen säännöllisesti verikokeita ja suosittelee sinulle parhaiten sopivaa annosta. Veren normaalin valkosoluarvon ylläpitäminen saattaa edellyttää pitkäaikaista Tevagrastim-hoitoa.

Tevagrastim ja perifeerisen veren kantasolujen (PBPC) mobilisaatio

Jos luovutat kantasoluja itsellesi, tavanomainen annos on 0,5 - 1 miljoonaa kansainvälistä yksikköä (MIU) painokiloa kohti vuorokaudessa. Tevagrastim-hoito kestää enimmillään 2 viikkoa ja poikkeustapauksissa pidempään. Lääkäri seuraa veriarvojasi sen määrittämiseksi, milloin on paras aika ottaa kantasoluja talteen.

Jos luovutat kantasoluja toiselle henkilölle, tavanomainen annos on 1 miljoonaa kansainvälistä yksikköä (MIU) painokiloa kohti vuorokaudessa. Tevagrastim-hoito kestää 4 - 5 vuorokautta.

Antotapa

Tämä lääke annetaan pistoksena joko laskimoon annettavana infuusiona (tiputus) tai subkutaanisena injektiona (aivan ihon alla olevaan kudokseen). Jos saat tämän lääkkeen pistoksena ihon alle, lääkäri saattaa ehdottaa, että opettelet itse pistämään lääkkeen. Lääkäri tai sairaanhoitaja opastaa sinua lääkkeen pistämisessä. Älä yritä pistää lääkettä itse ilman tätä opastusta. Osa tarvitsemistasi tiedoista on kerrottu tämän pakkausselosteen lopussa, mutta sairautesi asianmukainen hoito edellyttää tiivistä ja jatkuvaa yhteistyötä lääkärin kanssa.

Jos käytät enemmän Tevagrastimia kuin sinun pitäisi

Jos käytät enemmän Tevagrastimia kuin sinun pitäisi, ota yhteys lääkäriisi tai apteekkiin mahdollisimman pian.

Jos unohdat käyttää Tevagrastimia

Älä pistä kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi pistoksen.

Jos lopetat Tevagrastimin käytön

Keskustele lääkärisi kanssa, ennen kun lopetat Tevagrastimin käytön.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Tärkeät haittavaikutukset

- Allergisia reaktioita, mm. ihottumaa, kutiavia ihon kohouma-alueita ja vakavia allergisia reaktioita, joihin liittyy heikkous, verenpaineen lasku, hengitysvaikeudet ja kasvojen turpoaminen, on ilmoitettu esiintyneen. Jos epäilet, että sinulla on tällainen reaktio, keskeytä Tevagrastim-pistosten käyttö ja hakeudu heti lääkärin hoitoon.
- Pernan suurentumista ja joissakin tapauksissa pernan repeämiä on ilmoitettu esiintyneen. Pernan repeämä on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan. On tärkeää, että otat heti yhteyden lääkäriisi, jos sinulla ilmenee *kipua ylävatsan vasemmalla puolella tai kipua vasemmassa hartiassa*, koska tämä saattaa johtua pernan toimintaan liittyvästä ongelmasta.
- Yskä, kuume ja vaikea tai kivulias hengitys voivat olla merkkejä vakavasta keuhkosairaudesta, kuten keuhkokuume ja akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä, jotka voivat johtaa kuolemaan. Jos sinulla on kuumetta tai mikä tahansa yllä mainituista oireista, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.
- On tärkeää ottaa yhteyttä lääkäriin heti, jos sinulle ilmaantuu jokin tai useampia seuraavista haittavaikutuksista:
turvotusta tai pöhöttyneisyyttä, joihin saattaa liittyä harventunutta virtsaamistarvetta, hengitysvaikeuksia, vatsan turpoamista ja täysinäisyyden tunnetta sekä yleistä väsymyksen tunnetta. Nämä oireet kehittyvät yleensä nopeasti.
Oireet voivat liittyä melko harvinaiseen (esiintyy alle 1 käyttäjällä 100:sta) kapillaari- eli hiussuonivuoto-oireyhtymään, joka aiheuttaa veren tihkumista pienistä verisuonista (hiussuonista) kudoksiin. Tila vaatii kiireellistä hoitoa.
- Jos sairastat sirppisolusairautta, muista kertoa siitä lääkärillesi, ennen kuin aloitat Tevagrastimin käytön. Joillekin sirppisolusairautta sairastaville potilaille, jotka ovat saaneet filgrastiimia, on kehittynyt sirppisolukriisi.
- Filgrastiimi saattaa aiheuttaa joillekuille hyvin yleisenä haittavaikutuksena (esiintyy useammalla kuin 1 käyttäjällä 10:stä) luu- ja lihaskipua.. Kysy lääkäriltäsi, mitä lääkettä voit ottaa näiden oireiden lievittämiseksi.

Lisäksi sinulla saattaa ilmetä seuraavia haittavaikutuksia:

Syöpäpotilailla

Hyvin yleiset (esiintyy useammalla kuin 1 käyttäjällä 10:stä):

- maksa- tai verientsyymiarvojen nousu; veren virtsahapon runsaus;
- pahoinvointi; oksentelu
- rintakipu

Yleiset (esiintyy alle 1 käyttäjällä 10:stä)

- päänsärky
- yskä; kipeä kurkku

- ummetus; ruokahalun menetys; ripuli; limakalvotulehdus (kivulias ruuansulatuskanavan limakalvojen tulehdus ja haavautuminen)
- hiusten lähtö; ihottuma
- väsymys; yleinen heikkous

Melko harvinaiset (esiintyy alle 1 käyttäjällä 100:sta)

- epämääräinen kipu

Harvinaiset (esiintyy alle 1 käyttäjällä 1 000:sta)

- verisuonihäiriö, joka voi aiheuttaa kipua, punaisuutta ja raajojen turvotusta
- aortan (päävaltimo, joka kuljettaa verta sydäimestä elimistöön) tulehdus, ks. kohta 2.

Hyvin harvinaiset (esiintyy alle 1 käyttäjällä 10 000:sta)

- luumunväristen, kohonneiden ja kivuliaiden vaurioiden ilmestyminen raajoihin (toisinaan kasvoihin ja kaulaan), mihin liittyy kuumetta (Sweetin oireyhtymä); verisuonitulehdus, johon usein liittyy ihottuma
- reumasairauksien paheneminen
- kipuja virtsatessa tai virtsaamisvaikeus

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

- luuydinsiirteen hyljintä
- väliaikainen verenpaineen lasku
- nivelkipu, kihtiä muistuttava kipu ja turvotus nivelissä

Normaaleilla kantasoluluovuttajilla

Hyvin yleiset (esiintyy useammalla kuin 1 käyttäjällä 10:stä)

- valkosolujen määrän lisääntyminen, verihiutaleiden väheneminen, mikä lisää verenvuotojen ja mustelmien riskiä
- päänsärky

Yleiset (esiintyy alle 1 käyttäjällä 10:stä)

- verientsyymiarvojen nousu

Melko harvinaiset (esiintyy alle 1 käyttäjällä 100:sta)

- maksaentsyymiarvojen nousu, veren virtsahapon runsaus
- reumasairauksien paheneminen

Harvinaiset (esiintyy alle 1 käyttäjällä 1 000:sta)

- aortan (päävaltimo, joka kuljettaa verta sydäimestä elimistöön) tulehdus, ks. kohta 2.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

- yskä, kuume ja hengitysvaikeudet tai veren yskiminen

Vaikeaa kroonista neutropeniaa sairastavilla potilailla

Hyvin yleiset (esiintyy useammalla kuin 1 käyttäjällä 10:stä)

- punasolujen väheneminen, joka saa ihon näyttämään kalpealta ja aiheuttaa heikkoutta tai hengenahdistusta
- verensokerin lasku; verientsyymiarvojen nousu; veren virtsahapon runsaus
- nenäverenvuoto

Yleiset (esiintyy alle 1 käyttäjällä 10:stä)

- verihiutaleiden väheneminen, mikä lisää verenvuotojen ja mustelmien riskiä
- päänsärky
- ripuli
- suurentunut maksa

- hiusten lähtö; verisuonitulehdus, johon usein liittyy ihottuma; injektiopaikan kipu; ihottuma
- luuston kalsiumkato; nivelkipu

Melko harvinaiset (esiintyy alle 1 käyttäjällä 100:sta)

- verivirtsaisuus; proteiinia virtsassa

Harvinaiset (esiintyy alle 1 käyttäjällä 1 000:sta)

- aortan (päävaltimo, joka kuljettaa verta sydäimestä elimistöön) tulehdus, ks. kohta 2.

HIV-infektiopotilailla

Harvinaiset (esiintyy alle 1 käyttäjällä 1 000:sta)

- aortan (päävaltimo, joka kuljettaa verta sydäimestä elimistöön) tulehdus, ks. kohta 2.

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. Tevagrastimin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Säilytä jääkaapissa (2 – 8°C).

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat sen olevan sameaa tai jos siinä näkyy hiukkasia.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Tevagrastim sisältää

- Vaikuttava aine on filgrastiimi. Yksi ml injektio- tai infuusionestettä, liuos sisältää 60 miljoonaa kansainvälistä yksikköä [MIU] (600 mikrog) filgrastiimia
Tevagrastim 30 MIU/0,5 ml: Yksi esitäytetty ruisku sisältää 30 miljoonaa kansainvälistä yksikköä [MIU] (300 mikrogrammaa) filgrastiimia 0,5 ml:ssa liuosta
Tevagrastim 48 MIU/0,8 ml: Yksi esitäytetty ruisku sisältää 48 miljoonaa kansainvälistä yksikköä [MIU] (480 mikrogrammaa) filgrastiimia 0,8 ml:ssa liuosta
- Muut aineet ovat natriumhydroksidi, jäätikkahappo, sorbitoli, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkausko (koot)

Tevagrastim on injektio- tai infuusioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa. Tevagrastim on kirkas ja väritön liuos. Yksi esitäytetty ruisku sisältää joko 0,5 ml tai 0,8 ml liuosta.

Tevagrastimia on saatavilla pakkauksissa, joissa on 1, 5 tai 10 esitäytettyä ruiskua tai kerrannaispakkauksissa, joissa on 10 esitäytettyä ruiskua (2 pakkausta x 5 esitäytettyä ruiskua). Ruisku on varustettu injektioneulalla, jossa voi olla neulansuojus. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Saksa

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Portugal

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

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

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

7. Tietoa lääkkeen pistämisestä

Tässä osiossa on tietoa siitä, kuinka Tevagrastim-pistos annetaan itse. On tärkeää, ettet yritä pistää lääkettä itse, jos et ole saanut siihen nimenomaista opastusta lääkäriltäsi tai hoitajalta. Jollet ole varma, kuinka sinun pitäisi toimia, kun pistät lääkkeen itse, tai jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärisi tai sairaanhoitajan puoleen.

Kuinka pistän Tevagrastimin itse?

Sinun on pistettävä lääke aivan ihon alla olevaan kudokseen. Tästä ihon alle annettavasta pistoksesta käytetään myös nimitystä subkutaaninen injektio. Lääke on pistettävä aina suunnilleen samaan aikaan päivästä.

Tarvittavat välineet

Kun annat itsellesi pistoksen ihon alle, tarvitset:

- Tevagrastimia sisältävän esitäytetyn ruiskun
- alkoholilla kostutettuja puhdistuspyyhkeitä tai vastaavia

Mitä minun tulee tehdä, ennen kuin annan itselleni Tevagrastim-pistoksen ihon alle?

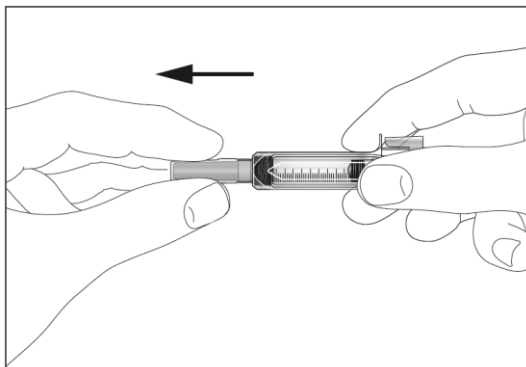
1. Pyri pistämään lääke aina suunnilleen samaan aikaan päivästä.
2. Ota esitäytetty Tevagrastim-ruisku jääkaapista.
3. Tarkasta viimeinen käyttöpäivämäärä esitäytetyn ruiskun etiketistä (Käyt. viim.). Älä käytä lääkettä, jos merkityn kuukauden viimeinen päivä on jo mennyt.
4. Tarkasta Tevagrastimin ulkonäkö. Sen on oltava kirkasta ja väritöntä nestettä. Älä käytä lääkettä, jos siinä näkyy hiukkasia.

5. Jotta pistos tuntuisi miellyttävämmältä, anna esitäytetyn ruiskun lämmetä 30 minuutin ajan huoneenlämpöiseksi tai pidä esitäytettyä ruiskua kevyesti kädessäsi muutaman minuutin ajan. Älä lämmitä Tevagrastimia millään muulla tavoin (**älä** esimerkiksi lämmitä sitä mikroounissa tai kuumassa vedessä).
6. **Älä** poista suojusta ruiskusta, ennen kuin olet valmis antamaan pistoksen.
7. **Pese kätesi huolellisesti.**
8. Etsi mukava, valoisa paikka ja aseta kaikki tarpeellinen käden ulottuville (esitäytetty Tevagrastim-ruisku ja puhdistuspyyhkeet).

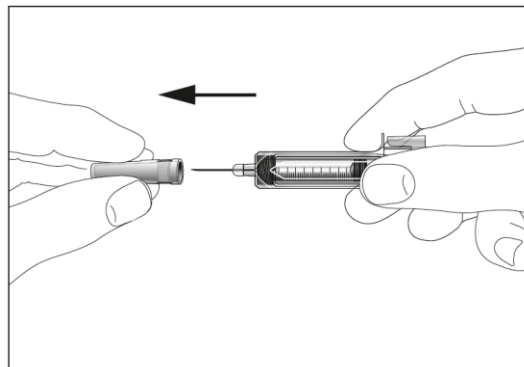
Kuinka valmistan Tevagrastim-pistokseni?

Ennen kuin pistät Tevagrastimin, sinun on toimittava seuraavasti:

1. Pidä kiinni ruiskun säiliöosasta ja poista neulansuojus varovasti vääntämättä. Vedä suoraan, kuten kuvissa 1 ja 2. Älä koske neulaan äläkä paina mäntää.



1



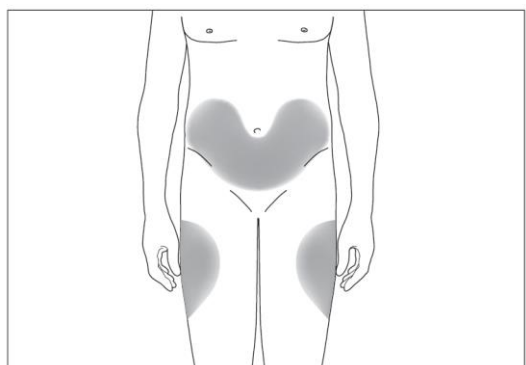
2

2. Saatat huomata pienen ilmakuplan esitäytetyssä ruiskussa. Jos ruiskussa on ilmakuplia, napauta ruiskua varovasti sormin, kunnes ilmakuplat nousevat ruiskun yläosaan. Pidä ruiskua niin, että neula osoittaa ylöspäin, ja poista ilma ruiskusta painamalla mäntää ylös.
3. Ruiskun säiliöosassa on asteikko. Paina mäntää siihen ruiskuun merkittyyn numeroon (ml) saakka, joka vastaa lääkärin määräämää Tevagrastim-annosta.
4. Tarkista uudelleen varmistaaksesi, että ruiskussa on oikea Tevagrastim-annos.
5. Voit nyt käyttää esitäytettyä ruiskua.

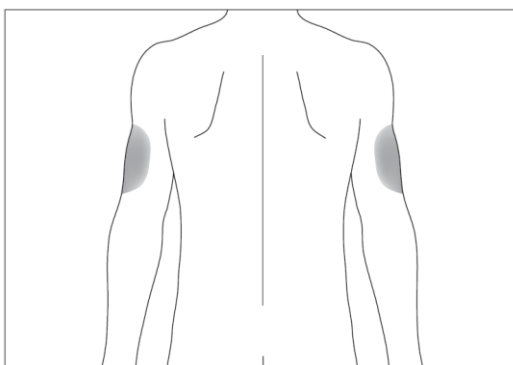
Mihin pistän lääkkeen?

Kun pistät lääkkeen itse, sopivimmat pistoskohdat ovat:

- reisien yläosat
- vatsa, lukuun ottamatta navan ympärillä olevaa aluetta (ks. kuva 3).



3



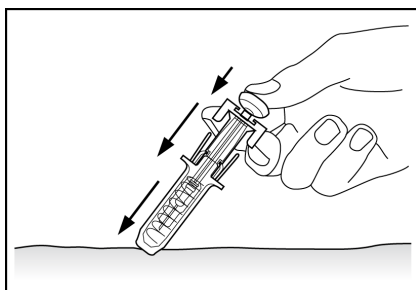
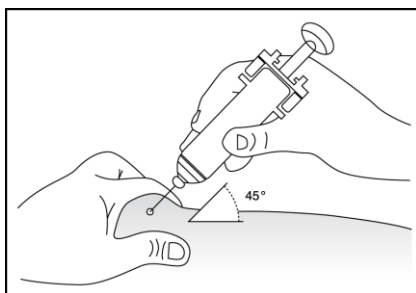
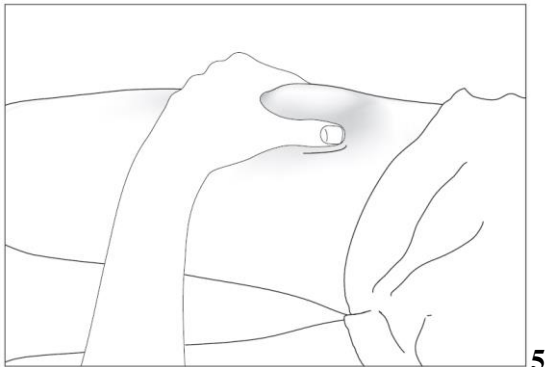
4

Jos joku muu antaa pistoksen sinulle, hän voi pistää sen myös käsivarren takaosaan (ks. kuva 4).

Pistoskohtaa kannattaa vaihtaa päivittäin, jottei yksi kohta kipeytyisi.

Kuinka pistän lääkkeen?

1. Desinfioi pistoskohta puhdistuspyyhkeellä ja ota ihopoimu peukalon ja etusormen väliin puristamatta sitä (ks. kuva 5).
2. Työnnä neula kokonaan ihon sisään hoitajan tai lääkärin näyttämällä tavalla (ks. kuva 6).
3. Vedä mäntää kevyesti ulos ja tarkista näin, ettei neula ole osunut verisuoneen. Jos ruiskussa näkyy verta, vedä neula ulos ja pistä se uudelleen toiseen kohtaan.
4. Pidä ihopoimu koko ajan sormien välissä ja työnnä mäntää hitaasti ja tasaisesti, kunnes koko annos on annettu eikä mäntä enää painu edemmäs. Pidä mäntää edelleen painettuna alas!
5. Pistä vain sensuuruinen annos, jonka lääkäri on määrännyt.
6. Kun olet pistänyt nesteen, vedä neula ulos pitäen mäntää työnnettynä alas ja irrota sitten ote ihopoimusta.
7. Päästä irti männästä. Neulansuojus siirtyy nopeasti suojaamaan neulaa (ks. kuva 7).



Muista

Jos sinulla on ongelmia, kysy apua ja neuvoja lääkäriltä tai hoitajalta.

Käytettyjen ruiskujen hävittäminen

- Neulansuojus suojaa neulan injektion jälkeen neulanpistojen välttämiseksi, joten ruiskun hävittämisessä ei tarvitse noudattaa erityisiä varotoimia. Hävitä ruisku lääkärin, hoitajan tai apteekin ohjeiden mukaan.

8. Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

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

Lyhytaikainen altistus alle 0°C:n lämpötilalle ei vaikuta haitallisesti Tevagrastimin stabiiliuteen.

Tevagrastimia ei tule laimentaa natriumkloridiliuokseen. Tätä lääkevalmistetta ei tule sekoittaa muiden kuin alla mainittujen valmisteiden kanssa. Laimennettu filgrastiimi voi imeytyä lasi- tai muovimateriaaleihin paitsi siinä tapauksessa, että se laimennetaan kuten alla on mainittu.

Tevagrastim voidaan tarvittaessa laimentaa glukoosi-infuusioliuoksella 50 mg/ml (5 %). Käyttövalmiin, lopullisen laimennoksen pitoisuuden tulee aina olla vähintään 0,2 MIU (2 mikrog)/ml. Liuos on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Vain kirkasta liuosta, jossa ei näy hiukkasia, saa käyttää.

Jos filgrastiimia halutaan antaa laimeampana liuoksena kuin 1,5 MIU (15 mikrog)/ml, liuokseen on lisättävä ihmisen seerumialbumiinia siten, että lopulliseksi pitoisuudeksi tulee 2 mg/ml. Esimerkiksi: Jos lopullinen injisoitava tilavuus on 20 ml ja filgrastiimin kokonaisannos alle 30 MIU (300 mikrog), tulee 20-prosenttista ihmisen albumiini-infuusionestettä lisätä 0,2 ml. Kun Tevagrastim laimennetaan glukoosi-infuusioliuoksella 50 mg/ml (5 %), se on yhteensopiva lasin ja erilaisten muovien, kuten PVC:n, polyolefiinin (polypropeenin ja polyeteenin kopolymeeri) ja polypropeenin, kanssa.

Laimentamisen jälkeen: Laimennetun infuusioliuoksen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tunnin ajan 2–8°C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää heti. Jos liuosta ei käytetä heti, käyttöönvalmistuksen jälkeiset säilytysajat ja -olot ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne yleensä saisi olla enempää kuin 24 tuntia 2–8°C:ssa, ellei laimennusta ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä oloissa.

Neulansuojuksella varustetun esitäytetyn ruiskun käyttäminen

Neulansuojus suojaa neulan injektion jälkeen neulanpistojen välttämiseksi. Tämä ei vaikuta ruiskun normaaliin toimintaan. Paina mäntää hitaasti ja tasaisesti, kunnes koko annos on annettu eikä mäntä enää painu edemmäs. Pidä mäntää painettuna ja poista ruisku potilaasta. Neulansuojus suojaa neulan, kun mäntä päästetään irti.

Hävittäminen

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.