

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Tevagrastim 30 MIU/0,5 ml otopina za injekciju/infuziju
Tevagrastim 48 MIU/0,8 ml otopina za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 60 milijuna internacionalnih jedinica [MIU] (600 µg) filgrastima.

Tevagrastim 30 MIU/0,5 ml otopina za injekciju/infuziju

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 30 MIU (300 µg) filgrastima u 0,5 ml otopine za injekciju/infuziju.

Tevagrastim 48 MIU/0,8 ml otopina za injekciju/infuziju

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 48 MIU (480 µg) filgrastima u 0,8 ml otopine za injekciju/infuziju.

Filgrastim (rekombinantni metionil ljudski faktor stimulacije rasta granulocita) proizveden je tehnologijom rekombinantne DNK u bakteriji *Escherichia coli* K802.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedan ml otopine sadrži 50 mg sorbitola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju.

Bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Tevagrastim je indiciran za skraćivanje trajanja neutropenije i smanjenje incidencije febrilne neutropenije u bolesnika s malignim bolestima koji se liječe citotoksičnom kemoterapijom (osim kronične mijeloične leukemije i mijelodisplastičnih sindroma) i za skraćivanje trajanja neutropenije u bolesnika koji su prije presađivanja koštane srži primili mijeloablacijsku terapiju, izloženih povećanom riziku od produljene, teške neutropenije.

Sigurnost i djelotvornost primjene filgrastima slične su u odraslih i u djece koja primaju citotoksičnu kemoterapiju.

Tevagrastim je indiciran i za mobilizaciju progenitorskih stanica periferne krvi.

U bolesnika, djece i odraslih, s teškom kongenitalnom cikličkom ili idiopatskom neutropenijom i apsolutnim brojem neutrofila (ABN) $\leq 0,5 \times 10^9/l$, kao i s teškim ili rekurentnim infekcijama u anamnezi, dugotrajna primjena Tevagrastima se koristi za povećanje broja neutrofila i za smanjenje incidencije i skraćivanje trajanja događaja povezanih s infekcijama.

Tevagrastim je indiciran za liječenje perzistentne neutropenije (ABN $1,0 \times 10^9/l$ ili manji) u bolesnika s uznapredovalom HIV-infekcijom, sa svrhom da se smanji rizik od bakterijskih infekcija, kada druge mogućnosti liječenja neutropenije nisu prikladne.

4.2 Doziranje i način primjene

Terapija filgrastimom se smije davati samo u suradnji s onkološkim centrom s iskustvom u liječenju faktorom stimulacije rasta granulocita (engl. granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF) i hematologijom a koji raspolažu potrebnim dijagnostičkim mogućnostima. Postupke mobilizacije i afereze treba obavljati u suradnji s onkološko-hematološkim centrom čiji radnici imaju prihvatljivo iskustvo na tom području i u kojem se na ispravan način mogu pratiti hematopoetske progenitorske stanice.

Utvrđeni protokol citotoksične kemoterapije

Doziranje

Preporučena doza filgrastima je 0,5 MIU (5 µg)/kg/dan. Prva doza filgrastima smije se dati najmanje 24 sata nakon citotoksične kemoterapije. U randomiziranim kliničkim ispitivanjima davala se supkutana doza od 23 MIU (230 µg)/m²/dan (4,0 do 8,4 µg/kg/dan).

Filgrastim treba davati svakodnevno, sve dok ne prođe razdoblje očekivanih najnižih vrijednosti broja neutrofila i dok se njihov broj ne normalizira. Očekuje se da će primjena filgrastima nakon dokazano citotoksične kemoterapije za solidne tumore, limfome i limfocitne leukemije trajati do 14 dana. Njegova će primjena nakon indukcijske i konsolidacijske terapije akutne mijeloične leukemije možda trajati znatno dulje (do 38 dana), ovisno o vrsti, dozi i shemi primijenjene citotoksične kemoterapije.

U bolesnika koji primaju citotoksičnu kemoterapiju, 1 do 2 dana nakon početka primjene filgrastima obično nastupi prolazni porast broja neutrofila. No da bi se terapijski odgovor održao, primjena filgrastima ne smije se prekinuti prije nego što prođe razdoblje očekivanih najnižih vrijednosti broja neutrofila i dok se broj neutrofila ne normalizira. Ne preporučuje se prerana obustava filgrastima, tj. obustava prije vremena očekivanog najmanjeg broja neutrofila.

Način primjene

Filgrastim se može davati kao dnevna supkutana injekcija ili dnevna intravenska infuzija razrijeđena u 5%-tnoj otopini glukoze za infuziju koja se daje tijekom 30 minuta (vidjeti dio 6.6). U većini slučajeva prednost se daje supkutanom putu primjene. Postoje dokazi iz ispitivanja primjene jednokratne doze prema kojima intravensko doziranje može skratiti trajanje učinka lijeka. Klinički značaj ovog nalaza za primjenu višestrukih doza nije jasan. Odabir puta primjene lijeka mora ovisiti o kliničkim okolnostima pojedinog bolesnika.

Bolesnici s presađenom koštanom srži i prethodnom mijeloablacijskom terapijom

Doziranje

Preporučena dnevna doza filgrastima je 1,0 MIU (10 µg)/kg/dan. Prvu dozu filgrastima treba dati najmanje 24 sata nakon citotoksične kemoterapije i najmanje 24 sata nakon infuzije koštane srži.

Nakon što prođe najizraženije smanjenje broja neutrofila, dnevnu dozu filgrastima treba titrirati prema odgovoru neutrofila, prema niže navedenoj shemi.

Broj neutrofila	Prilagodavanje doze filgrastima
> 1,0 x 10 ⁹ /l tijekom 3 uzastopna dana	Smanjiti na 0,5 MIU (5 µg)/kg/dan
Potom, ako je ukupni broj neutrofila > 1,0x10 ⁹ /l tijekom najmanje 3 uzastopna dana	Obustaviti filgrastim
Smanji li se ABN tijekom trajanja terapije na < 1,0 x 10 ⁹ /l, dozu filgrastima treba ponovno povećavati u skladu s gornjom shemom.	

ABN = apsolutni broj neutrofila

Način primjene

Filgrastim se može davati kao 30-minutna ili 24-satna intravenska infuzija ili kao neprekidna 24-satna supkutana infuzija. Filgrastim treba razrijediti u 20 ml 5%-tne otopine glukoze za infuziju (vidjeti dio 6.6).

Za mobilizaciju progenitorskih stanica periferne krvi u bolesnika s presađenim autolognim progenitorskim stanicama periferne krvi nakon mijelosupresijske ili mijeloablacijske terapije

Doziranje

Kada se daje sam, preporučena doza filgrastima za mobilizaciju progenitorskih stanica periferne krvi je 1,0 MIU (10 µg)/kg/dan tijekom 5 do 7 uzastopnih dana. Vrijeme i broj leukafereza: obično su dovoljne 1-2 leukafereze, 5. i 6. dan. U drugim okolnostima možda će trebati veći broj leukafereza. Primjenu filgrastima treba nastaviti do zadnje leukafereze.

Preporučena doza za mobilizaciju progenitorskih stanica periferne krvi nakon mijelosupresijske kemoterapije je 0,5 MIU (5 µg)/kg/dan od prvog dana po okončanju kemoterapije do prolaska očekivanog najmanjeg broja neutrofila i do normalizacije njihova broja. Leukaferezu treba obavljati tijekom razdoblja u kojem $ABN < 0,5 \times 10^9/l$ poraste na $> 5,0 \times 10^9/l$. U bolesnika koji nisu primili ekstenzivnu kemoterapiju, često je dovoljna jedna leukafereza. U drugim se okolnostima preporučuju dodatne leukafereze.

Način primjene

Filgrastim za mobilizaciju progenitorskih stanica periferne krvi kada se koristi sam:

Filgrastim se može davati kao 24-satna supkutana infuzija ili supkutana injekcija. Za infuzije, filgrastim treba razrijediti u 20 ml 5%-tne otopine glukoze za infuziju (vidjeti dio 6.6).

Filgrastim za mobilizaciju progenitorskih stanica periferne krvi nakon mijelosupresijske kemoterapije:

Filgrastim treba davati supkutanom injekcijom.

Za mobilizaciju progenitorskih stanica periferne krvi u zdravih davatelja prije presađivanja alogenih progenitorskih stanica periferne krvi

Doziranje

Za mobilizaciju progenitorskih stanica periferne krvi u zdravih davatelja filgrastim treba davati u dozi od 1,0 MIU (10 µg)/kg/dan tijekom 4 do 5 uzastopnih dana. Leukaferezu treba početi 5. dan i nastaviti do 6. dana, bude li potrebno, da se prikupi 4×10^6 CD34⁺-stanica/kg tjelesne težine primatelja.

Način primjene

Filgrastim treba davati supkutanom injekcijom.

Bolesnici s teškom kroničnom neutropenijom

Doziranje

Kongenitalna neutropenija

Preporučena početna doza je 1,2 MIU (12 µg)/kg/dan, u jednokratnoj ili u podijeljenim dozama.

Idiopatska ili ciklička neutropenija

Preporučena početna doza je 0,5 MIU (5 µg)/kg/dan, u jednokratnoj ili u podijeljenim dozama.

Prilagođavanje doze

Filgrastim treba davati svakodnevno u supkutanom injekcijama, sve dok broj neutrofila ne dosegne $1,5 \times 10^9/l$ i dok se ne bude održavao na toj ili višoj vrijednosti. Nakon što se postigne odgovor, treba odrediti minimalnu učinkovitu dozu za održavanje te razine neutrofila. Za održavanje primjerenog broja neutrofila nužna je dugotrajna primjena lijeka. Nakon jednog do dva tjedna primjene, početna se doza može udvostručiti, ili pak prepoloviti, ovisno o odgovoru. Potom se doza može individualno prilagođavati svakih 1 do 2 tjedna, kako bi se broj neutrofila održavao na vrijednostima između $1,5 \times 10^9/l$ i $10 \times 10^9/l$. U bolesnika s teškim infekcijama može se razmotriti brže prilagođavanje doze. U kliničkim je ispitivanjima u 97 % ispitanika koji su odgovarali na terapiju, kompletan odgovor postignut pri dozi od $\leq 2,4$ MIU ($24 \mu g$)/kg/dan. Dugoročna sigurnost primjene doza većih od $2,4$ MIU ($24 \mu g$)/kg/dan u bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom nije provjerena.

Način primjene

Kongenitalna, idiopatska ili ciklička neutropenija:

Filgrastim treba davati supkutanom injekcijom.

Bolesnici s HIV-infekcijom

Doziranje

Za korekciju neutropenije

Preporučena početna doza je $0,1$ MIU ($1 \mu g$)/kg/dan i može se titrirati do najviše $0,4$ MIU ($4 \mu g$)/kg/dan, do postizanja normalnog broja neutrofila, koji će biti moguće i održavati ($ABN > 2,0 \times 10^9/l$). U kliničkim je ispitivanjima > 90 % ispitanika odgovorilo na te doze, a medijan vremena potrebnog za korekciju neutropenije iznosio je 2 dana.

U malog broja bolesnika (< 10 %) za ispravljanje neutropenije bile su nužne doze do $1,0$ MIU (10 mikrograma)/kg/dan.

Za održavanje normalnog broja neutrofila

Nakon što prođe neutropenija, potrebno je odrediti minimalnu djelotvornu dozu za održavanje normalnog broja neutrofila. Preporučuje se početno prilagođavanje doze na 30 MIU ($300 \mu g$) svaki drugi dan. Može se pokazati da je za održavanje broja neutrofila na razini $> 2,0 \times 10^9/l$ potrebno dalje prilagođavanje doze, što se određuje na temelju apsolutnog broja bolesnikovih neutrofila. U kliničkim je ispitivanjima za održavanje ukupnog broja neutrofila na vrijednostima $> 2,0 \times 10^9/l$ trebala doza od 30 MIU ($300 \mu g$)/dan tijekom 1 do 7 dana na tjedan, a medijan učestalosti doza iznosio je 3 dana na tjedan. Za održavanje ABN na vrijednostima $> 2,0 \times 10^9/l$ u nekih će bolesnika možda biti nužna dugotrajna primjena lijeka.

Način primjene

Korekcija neutropenije ili održavanje normalnog broja neutrofila:

Filgrastim treba davati supkutanom injekcijom.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

U klinička ispitivanja filgrastima bio je uključen i mali broj starijih bolesnika, no posebna ispitivanja u te dobne skupine nisu provedena te se ne mogu dati ni specifične preporuke o doziranju.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre

Ispitivanja filgrastima u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre pokazuju da mu je farmakokinetički i farmakodinamički profil sličan onome u zdravih osoba. U tih bolesnika nije potrebna prilagodba doze.

Pedijatrijska primjena u bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom i u onkoloških bolesnika
Šezdeset pet posto bolesnika uključenih u program ispitivanja teške kronične neutropenije bilo je mlađe od 18 godina. Djelotvornost lijeka bila je u te dobne skupine nedvojbeno, uključujući i većinu bolesnika s kongenitalnom neutropenijom. Nije bilo razlika u profilu sigurnosti primjene u odnosu na bolesnike liječene zbog teške kronične neutropenije.

Podaci iz kliničkih ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika pokazuju da su sigurnost i djelotvornost primjene filgrastima u odraslih i djece na citotoksičnoj kemoterapiji slične.

Preporuke o doziranju pedijatrijskim bolesnicima jednake su onima za odrasle osobe na mijelosupresivskoj citotoksičnoj kemoterapiji.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Posebna upozorenja i mjere opreza u svim indikacijama

Preosjetljivost

U bolesnika liječenih filgrastimom zabilježeni su slučajevi preosjetljivosti, uključujući anafilaktičke reakcije, koje se mogu javiti na početku liječenja ili kasnije tijekom liječenja. Liječenje Tevagrastimom mora se trajno prekinuti u bolesnika u kojih se razvije klinički značajna preosjetljivost. Filgrastim se ne smije primjenjivati u bolesnika s anamnezom preosjetljivosti na filgrastim ili pegfilgrastim.

Plućne nuspojave

Nakon primjene G-CSF-a zabilježene su plućne nuspojave, osobito intersticijska plućna bolest. Bolesnici s plućnim infiltratima ili pneumonijom u nedavnoj anamnezi mogu biti izloženi većem riziku. Pojava plućnih znakova, poput kašlja, vrućice i dispneje, zajedno s radiološkim znakovima plućnih infiltrata i pogoršanjem funkcije pluća, mogu biti prvi znaci sindroma akutnog respiratornog distresa (ARDS). Filgrastim treba obustaviti i uvesti odgovarajuće liječenje.

Glomerulonefritis

Glomerulonefritis je zabilježen u bolesnika koji su primali filgrastim i pegfilgrastim. U pravilu, događaji glomerulonefritisa povukli su se nakon smanjenja doze ili prekida terapije filgrastimom ili pegfilgrastimom. Preporučuje se praćenje analizom urina.

Sindrom povećane propusnosti kapilara

Sindrom povećane propusnosti kapilara, koji može ugrožavati život ako se ne počne liječiti na vrijeme, zabilježen je nakon primjene G-CSF-a, a karakterizira ga hipotenzija, hipoalbuminemija, edem i hemokoncentracija. Bolesnike koji razviju simptome sindroma povećane propusnosti kapilara treba pažljivo nadzirati i liječiti standardnom simptomatskom terapijom, koja može uključivati i potrebu za intenzivnom skrbi (vidjeti dio 4.8).

Splenomegalija i ruptura slezene

Nakon primjene filgrastima u bolesnika i zdravih davatelja zabilježeni su većinom asimptomatski slučajevi splenomegalije i slučajevi rupture slezene. Neki slučajevi rupture slezene imali su smrtni ishod. Stoga veličinu slezene treba pažljivo nadzirati (npr. kliničkim pregledima, ultrazvukom).

Mogućnost rupture slezene valja uzeti u obzir u davatelja i/ili bolesnika koji se potuže na bol u lijevom gornjem dijelu abdomena ili vrhu ramena. Pokazalo se da se povećanje slezene usporava ili zaustavlja smanjenjem doze filgrastima u bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom, a u 3 % bolesnika bila je potrebna splenektomija.

Rast zloćudnih stanica

Faktor stimulacije rasta granulocita može poticati rast mijeloičnih stanica *in vitro*, a također su mogući slični učinci na neke nemijeloične stanice *in vitro*.

Mijelodisplastični sindrom ili kronična mijeloična leukemija

Sigurnost i djelotvornost filgrastima u bolesnika s mijelodisplastičnim sindromom ili s kroničnom mijeloičnom leukemijom nisu ustanovljene. Filgrastim nije indiciran za primjenu u tim stanjima. Osobito je nužan oprez pri dijagnostičkom razlučivanju blastične transformacije kronične mijeloične leukemije od akutne mijeloične leukemije.

Akutna mijeloična leukemija

Budući da su podaci o sigurnosti i djelotvornosti u bolesnika sa sekundarnom AML ograničeni, filgrastim treba davati oprezno. Sigurnost i djelotvornost primjene filgrastima u bolesnika s *de novo* AML u dobi od < 55 godina s povoljnim citogenetskim nalazom (t(8;21), t(15;17), i inv(16)) nisu ustanovljene.

Trombocitopenija

Trombocitopenija je prijavljena u bolesnika koji su primali filgrastim. Treba pažljivo nadzirati broj trombocita, osobito tijekom prvih tjedana primjene filgrastima. U bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom koji razviju trombocitopeniju (broj trombocita < 100 x 10⁹/l) potrebno je razmotriti privremeni prekid primjene ili smanjenje doze filgrastima.

Leukocitoza

Broj bijelih krvnih stanica od 100 x 10⁹/l ili veći uočen je u manje od 5 % bolesnika oboljelih od raka koji su primali filgrastim u dozama većima od 0,3 MIU/kg/dan (3 µg/kg/dan). Nisu bili prijavljeni neželjeni učinci koji bi se mogli izravno pripisati leukocitozi tog stupnja. No, sa stajališta mogućih rizika povezanih s teškom leukocitozom, pri liječenju filgrastimom valja redovito, u određenim vremenskim razmacima, provjeravati broj leukocita. Ako je broj leukocita nakon očekivanih najnižih vrijednosti veći od 50 x 10⁹/l, filgrastim treba odmah obustaviti. Međutim, tijekom primjene filgrastima radi mobilizacije progenitorskih stanica periferne krvi, filgrastim treba obustaviti ili njegovu dozu smanjiti ako broj leukocita dosegne vrijednost > 70 x 10⁹/l.

Imunogenost

Kao i kod svih terapijskih proteina, postoji mogućnost imunogenosti. Stopa stvaranja protutijela protiv filgrastima uglavnom je niska. Vezujuća protutijela pojavljuju se kao što se očekuje kod svih bioloških lijekova, ali do sada nisu bila povezana s neutralizirajućom aktivnosti.

Aortitis

U zdravih osoba i bolesnika oboljelih od raka nakon primjene G-CSF-a zabilježen je aortitis, čiji su simptomi uključivali vrućicu, bol u abdomenu, malaksalost, bol u leđima i povišene upalne markere (npr. C-reaktivni protein i broj leukocita). U većini slučajeva aortitis je dijagnosticiran CT snimkom i uglavnom se povukao nakon prestanka primjene G-CSF-a (vidjeti također dio 4.8).

Posebna upozorenja i mjere opreza povezane s komorbiditetima

Posebne mjere opreza kod nasljednog obilježja srpastih stanica i bolesti srpastih stanica

Pri primjeni filgrastima u bolesnika s nasljednim obilježjem srpastih stanica ili bolešću srpastih stanica zabilježena je kriza srpastih stanica, u nekim slučajevima sa smrtnim ishodom. Liječnici trebaju s oprezom propisivati filgrastim u bolesnika s nasljednim obilježjem srpastih stanica ili bolešću srpastih stanica.

Osteoporoza

U bolesnika s osteoporozom kao podležecom bolešću kostiju, koji primaju filgrastim dulje od 6 mjeseci, može biti indicirano praćenje gustoće kosti.

Posebne mjere opreza u bolesnika oboljelih od raka

Filgrastim se ne smije davati kako bi se doza citotoksične kemoterapije povisila iznad doza utvrđenih režima doziranja.

Rizici povezani s povišenim dozama kemoterapije

Nužan je poseban oprez pri liječenju bolesnika visokim dozama kemoterapeutika jer nije dokazano da se time postiže povoljniji ishod, a povišenje doze može dovesti do povećanja toksičnosti, uključujući učinke na srce, pluća, živčani sustav i kožu (pogledati sažetak opisa svojstava lijeka za pojedini kemoterapeutik koji se koristi).

Učinak kemoterapije na eritrocite i trombocite

Liječenje samim filgrastimom ne sprječava pojavu trombocitopenije i anemije uzrokovane mijelosupresivnom kemoterapijom. Zbog mogućnosti da se primijene više doze kemoterapije (npr. pune doze prema propisanoj shemi), bolesnik može biti izložen većem riziku od trombocitopenije i anemije. Preporučuju se redovite kontrole trombocita i hematokrita. Nužan je poseban oprez pri primjeni jednog ili kombinacije kemoterapeutika za koje se zna da uzrokuju tešku trombocitopeniju.

Pokazalo se da progenitorske stanice periferne krvi, mobilizirane filgrastimom, smanjuju dubinu i skraćuju trajanje trombocitopenije nakon mijelosupresivne ili mijeloablativne kemoterapije.

Ostale posebne mjere opreza

Učinci filgrastima u bolesnika sa znatno smanjenim brojem mijeloidnih progenitorskih stanica nisu ispitani. Filgrastim djeluje prvenstveno na prekursore neutrofila, povećavajući tako broj neutrofila. Stoga u bolesnika sa smanjenim brojem prekursora odgovor u smislu povećanja broja neutrofila može biti slabiji (npr. u onih liječenih ekstenzivnom radioterapijom ili kemoterapijom, te onih s tumorom infiltriranim u koštano srž).

Krvožilni poremećaji, uključujući venookluzivnu bolest i poremećaje volumena tekućine prijavljeni su povremeno u bolesnika koji se podvrgavaju visokoj dozi kemoterapije nakon čega slijedi transplantacija.

Postoje izvještaji o bolesti presatka protiv primatelja (engl. *graft versus host disease*, GvHD) te smrtnim ishodima u bolesnika koji su nakon alogene transplantacije koštane srži dobivali G-CSF (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Pojačana krvotvorna aktivnost koštane srži kao odgovor na terapiju faktorom rasta povezana je s prolaznim abnormalnim nalazima slikovnih pretraga kostiju. To se mora uzeti u obzir prilikom tumačenja rezultata slikovnih pretraga kostiju.

Posebne mjere opreza u bolesnika u kojih se mobiliziraju progenitorske stanice periferne krvi

Mobilizacija

Ne postoji prospektivna, randomizirana usporedba dviju preporučenih metoda mobilizacije (filgrastim sam ili u kombinaciji s mijelosupresivnom kemoterapijom) u istoj populaciji bolesnika. Stupanj različitosti između pojedinih bolesnika i laboratorijskih metoda određivanja CD34+ stanica pokazuje da je izravna usporedba između metoda teška. Stoga je teško i preporučiti optimalnu metodu. Pri izboru metode mobilizacije valja uzeti u obzir ciljeve liječenja u pojedinog bolesnika.

Prethodna izloženost citotoksičnim lijekovima

U bolesnika koji su prethodno bili podvrgnuti opsežnoj mijelosupresivnoj terapiji mobilizacija progenitorskih stanica periferne krvi možda neće biti dovoljna za postizanje minimalnog prinosa ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34+ stanica/kg) ili da se u jednakom stupnju ubrza oporavak broja trombocita.

Neki citotoksični lijekovi osobito su toksični za progenitorske stanice periferne krvi i mogu štetno utjecati na njihovu mobilizaciju. Lijekovi poput melfalana, karmustina (BCNU) i karboplatine, ako se daju tijekom duljeg vremenskog razdoblja prije pokušaja mobilizacije, mogu smanjiti prinos matičnih stanica. No pokazalo se da je primjena melfalana, karboplatine ili BCNU zajedno s filgrastimom učinkovita u mobilizaciji matičnih stanica. Kad se planira presađivanje progenitorskih stanica periferne krvi, preporučuje se planirati postupak mobilizacije matičnih stanica rano u tijeku liječenja bolesnika. U tih bolesnika osobitu pozornost valja posvetiti broju mobiliziranih matičnih stanica prije primjene visokodozne kemoterapije. Ako prinos nije zadovoljavajući prema gore navedenim mjerilima, valja razmotriti zamjenske oblike liječenja za koje nije nužna potpora matičnim stanicama.

Procjena prinosa krvotvornih matičnih stanica

Pri određivanju broja krvotvornih matičnih stanica prikupljenih u bolesnika koji prima filgrastim, posebnu pozornost valja posvetiti metodi kvantifikacije. Rezultati analize broja CD34+ stanica pomoću protočne citometrije se razlikuju ovisno o preciznosti korištene metodologije te stoga preporuke o broju stanica temeljene na ispitivanju u drugim laboratorijima treba tumačiti s oprezom.

Statistička analiza odnosa broja CD34+ stanica primijenjenih reinfuzijom i brzine oporavka broja trombocita nakon visokodozne kemoterapije pokazuje da je taj odnos složen, ali kontinuiran.

Preporuka o minimalnim prinosima od $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34+ stanica/kg temelji se na dosad objavljenim iskustvima u postizanju primjerene hematološke rekonstitucije. Čini se da su prinosi veći od ovog povezani s bržim oporavkom, a manji sa sporijim oporavkom.

Posebne mjere opreza u zdravih davatelja u kojih se mobiliziraju progenitorske stanice periferne krvi

Zdravi davatelj nema izravne kliničke koristi od mobilizacije progenitorskih stanica periferne krvi, stoga taj postupak treba razmatrati samo u svrhu alogenog presađivanja matičnih stanica.

Mobilizaciju progenitorskih stanica periferne krvi valja razmatrati samo u davatelja koji zadovoljavaju uobičajene kliničke i laboratorijske kriterije prikladnosti za donaciju matičnih stanica. Osobitu pozornost valja posvetiti hematološkim vrijednostima i infektivnim bolestima.

Sigurnost i djelotvornost primjene filgrastima u zdravih davatelja mlađih od 16 i starijih od 60 godina nisu ispitane.

Prolazna trombocitopenija (trombociti $< 100 \times 10^9/l$) nakon primjene filgrastima i leukafereze zabilježena je u 35 % ispitanika. Među njima su i dva slučaja s trombocitima $< 50 \times 10^9/l$, što je pripisano postupku leukafereze.

Ako je potrebno provesti više od jedne leukaferoze, posebnu pozornost treba obratiti davateljima s trombocitima $< 100 \times 10^9/l$ prije leukaferoze; aferezu općenito ne treba provoditi ako su trombociti $< 75 \times 10^9/l$.

Leukaferoza se ne smije provoditi u davatelja koji primaju antikoagulanse, kao ni u onih s poznatim poremećajima hemostaze.

Davatelje koji primaju faktor G-CSF radi mobilizacije progenitorskih stanica periferne krvi treba nadzirati sve dok se hematološki pokazatelji ne vrate na normalne vrijednosti.

U zdravih davatelja su nakon primjene G-CSF uočene prolazne citogenetske abnormalnosti. Značaj tih promjena nije poznat. Unatoč tome, ne može se isključiti rizik poticanja rasta klona zloćudnih mijeloidnih stanica. Preporučuje se da centar za aferezu vodi sustavnu evidenciju i prati davatelje matičnih stanica tijekom barem 10 godina, kako bi se osiguralo dugoročno praćenje sigurnosti primjene.

Posebne mjere opreza u primatelja alogenih progenitorskih stanica periferne krvi mobiliziranih filgrastimom

Postojeći podaci pokazuju da imunološke interakcije između presađenih alogenih progenitorskih stanica periferne krvi i primatelja mogu biti povezane s većim rizikom od akutne i kronične bolesti GvHD-a u usporedbi s presađivanjem koštane srži.

Posebne mjere opreza u bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom

Filgrastim se ne smije davati bolesnicima s teškom kongenitalnom neutropenijom u kojih se razvila leukemija ili u kojih postoji dokaz razvoja leukemije.

Broj krvnih stanica

Javljaju se i druge promjene u krvi, uključujući anemiju i prolazna povećanja broja mijeloidnih matičnih stanica, zbog čega treba pažljivo nadzirati broj stanica.

Pretvorba u leukemiju ili mijelodisplastični sindrom

Pri dijagnosticiranju teške kronične neutropenije nužan je poseban oprez kako bi ih se razlikovalo od drugih hematopoetskih poremećaja poput aplastične anemije, mijelodisplazije i mijeloidne leukemije. Prije početka primjene lijeka treba napraviti kompletnu i diferencijalnu krvnu sliku, odrediti broj trombocita, evaluirati morfologiju koštane srži i obaviti kariotipizaciju.

U kliničkim ispitivanjima bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom koji su primali filgrastim, zabilježena je niska učestalost (oko 3 %) mijelodisplastičnog sindroma (MDS) ili leukemije. To je uočeno samo u bolesnika s kongenitalnom neutropenijom. MDS i leukemija su prirodne komplikacije bolesti i njihova povezanost s primjenom filgrastima nije jasna. U oko 12 % bolesnika s urednim citogenetskim nalazom prije početka primjene lijeka kasnije su, pri rutinskim kontrolama, nađene abnormalnosti, uključujući monosomiju 7. Za sada nije jasno može li dugotrajna primjena u bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom stvoriti predispoziciju za citogenetske poremećaje, MDS ili leukemijsku pretvorbu. Preporučuje se u bolesnika u pravilnim vremenskim razmacima (približno svakih 12 mjeseci) obavljati morfološke i citogenetske pretrage koštane srži.

Ostale posebne mjere opreza

Valja isključiti uzroke prolazne neutropenije, poput virusnih infekcija.

U malog broja bolesnika javila se proteinurija, a hematurija je bila česta. Te događaje treba nadzirati redovitim pretragama urina.

Sigurnost i djelotvornost primjene u novorođenčadi i bolesnika s autoimunom neutropenijom nisu ustanovljene.

Posebne mjere opreza u bolesnika s HIV infekcijom

Broj krvnih stanica

Treba pažljivo pratiti apsolutni broj neutrofila (ABN), osobito tijekom prvih nekoliko tjedana primjene filgrastima. Neki bolesnici na početnu dozu filgrastima mogu reagirati vrlo brzo znatnim povećanjem broja neutrofila. Preporučuje se tijekom prva 2 do 3 dana primjene filgrastima određivati ABN svakodnevno. Potom ga treba nastaviti određivati najmanje dvaput tjedno tijekom prva dva tjedna, a nakon toga jedanput tjedno ili jedanput svaka dva tjedna tijekom primjene doze održavanja. Pri intermitentnoj primjeni 30 MIU (300 µg) filgrastima/dan tijekom prolaska vremena mogu postojati velike fluktuacije ABN-a. Da bi se odredio stvarni ili pak najmanji ukupni broj neutrofila, preporučuje se uzorke krvi za to određivanje uzimati neposredno prije svake predviđene primjene filgrastima.

Rizik povezan s povećanim dozama mijelosupresivnih lijekova

Primjena samog filgrastima ne sprječava pojavu trombocitopenije i anemije uzrokovane mijelosupresivnim lijekovima. Kao rezultat mogućnosti da se uz liječenje filgrastimom prime više doze ili veći broj tih lijekova, bolesnik može biti izložen većem riziku od trombocitopenije i anemije. Preporučuje se redovito praćenje krvne slike (vidjeti gore).

Infekcije i zloćudne bolesti koje uzrokuju mijelosupresiju

Neutropenija može biti i posljedica infiltracije koštane srži uzročnicima oportunističkih infekcija poput *Mycobacterium avium* kompleksa ili zloćudnim bolestima poput limfoma. U bolesnika s poznatom infiltracijom uzročnicima infekcije ili zloćudnom bolešću valja, povrh primjene filgrastima za korekciju leukopenije, razmotriti i primjenu prikladnog lijeka za liječenje stanja u podlozi. Učinci filgrastima na neutropeniju čiji je uzrok infiltracija koštane srži infektom ili zloćudnom bolešću nisu ispitani.

Svi bolesnici

Sorbitol

Tevagrastim sadrži sorbitol (E420). Treba uzeti u obzir aditivni učinak istodobno primijenjenih lijekova koji sadrže sorbitol (ili fruktozu) te unos sorbitola (ili fruktoze) prehranom.

Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne smiju primiti ovaj lijek osim ako je to zaista neophodno. Dojenčad i mala djeca (mlađa od 2 godine) možda još nemaju dijagnosticirano nasljedno nepodnošenje fruktoze. Lijekovi (koji sadrže sorbitol/fruktozu) koji se daju intravenski mogu biti opasni po život i moraju biti kontraindicirani u ovoj populaciji osim ako postoji velika klinička potreba te nema dostupnih zamjenskih lijekova.

Prije primjene ovog lijeka potrebno je od svakog bolesnika uzeti detaljnu anamnezu s obzirom na simptome nasljednog nepodnošenja fruktoze.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po napunjenoj štrcaljki, tj. zanemarive količine natrija.

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Sigurnost i djelotvornost primjene filgrastima primijenjenog istoga dana kada i mijelosupresijska citotoksična kemoterapija nisu definitivno potvrđene. Znajući koliko su mijeloične stanice koje se brzo umnažaju osjetljive na mijelosupresijsku citotoksičnu kemoterapiju, primjena filgrastima ne preporučuje se 24 sata prije ni 24 sata nakon kemoterapije. Preliminarni podaci u malog broja bolesnika koji su istodobno primali filgrastim i 5-fluorouracil upućuju na to da se neutropenija može pojačati.

Moguće interakcije s drugim hematopoetskim faktorima rasta i citokinima u kliničkim ispitivanjima još nisu istražene.

Budući da litij pospješuje otpuštanje neutrofila, mogao bi pojačati djelovanje filgrastima. Premda ta interakcija nije formalno ispitana, nema dokaza da je štetna.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni filgrastima u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost. Uočena je povećana incidencija gubitka embrija u kunića pri izloženosti višestruko većoj od kliničke izloženosti te u prisutnosti toksičnosti u majke (vidjeti dio 5.3). U literaturi ima izvješća o prolasku filgrastima kroz posteljicu u trudnica.

Ne preporučuje se koristiti filgrastim tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se filgrastim/metaboliti u majčino mlijeko u ljudi. Ne može se isključiti rizik za dojeno novorođenče/dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja filgrastimom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Filgrastim nije utjecao na reproduktivnu sposobnost ili plodnost u mužjaka i ženki štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Filgrastim može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nakon primjene filgrastima može se javiti omaglica (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

a. Sažetak sigurnosnog profila

Najozbiljnije nuspojave koje se mogu pojaviti tijekom liječenja filgrastimom uključuju: anafilaktičku reakciju, ozbiljne štetne plućne događaje (uključujući intersticijsku pneumoniju i sindrom akutnog respiratornog distresa), sindrom povećane propusnosti kapilara, tešku splenomegaliju/rupturu slezene, pretvorbu u mijelodisplastični sindrom ili leukemiju u bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom, bolest presatka protiv primatelja (GvHD) u bolesnika podvrgnutih alogenoj transplantaciji koštane srži ili transplantaciji krvotvornih matičnih stanica periferne krvi te krizu srpastih stanica u bolesnika s bolešću srpastih stanica.

Najčešće zabilježene nuspojave su pireksija, mišićno-koštana bol (koja uključuje bol u kostima, bol u leđima, artralgiu, mialgiu, bol u ekstremitetima, bol u mišićima i kostima, bol u mišićima i kostima prsnog koša, bol u vratu), anemija, povraćanje i mučnina. Tijekom kliničkih ispitivanja u bolesnika

oboljelih od raka mišićno-koštana bol bila je blaga ili umjerena u 10 % bolesnika i teška u 3 % bolesnika.

b. Tablični sažetak nuspojava

Podaci u tablici u nastavku opisuju nuspojave prijavljene iz kliničkih ispitivanja i spontanog prijavljivanja. Unutar svake skupine učestalosti neželjeni učinci prikazani su prema ozbiljnosti, padajućim redoslijedom.

MedDRA sustav klasifikacije organa	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥ 1/100 i < 1/10)	Manje često (≥ 1/1000 i < 1/100)	Rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000)	Vrlo rijetko (< 1/10 000)
Infekcije i infestacije		Sepsa Bronhitis Infekcija gornjeg dijela dišnog sustava Infekcija mokraćnog sustava			
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Trombocitopenija Anemija ^c	Splenomegalija ^a Snižene vrijednosti hemoglobina ^c	Leukocitoza ^a	Ruptura slezene ^a Anemija srpastih stanica s krizom ^a	
Poremećaji imunološkog sustava			Preosjetljivost Preosjetljivost na lijek Bolest presatka protiv primatelja ^b	Anafilaktička reakcija	
Poremećaji metabolizma i prehrane		Smanjen apetit ^c Povišena laktat dehidrogenaza u krvi	Hiperuricemija Povišena razina mokraćne kiseline u krvi	Snižena glukoza u krvi Pseudogicht ^a (pirofosfatna hondrokalcinoza) Poremećaji volumena tekućine	
Psihijatrijski poremećaji		Nesanica			
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja ^a	Omaglica Hipoestezija Parestezija			
Krvožilni poremećaji		Hipertenzija Hipotenzija	Venookluzivna bolest ^d	Sindrom povećane propusnosti kapilara ^a Aortitis	

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja		Hemoptiza Dispneja Kašalj ^a Orofaringealna bol ^{a,e} Epistaksa	Sindrom akutnog respiratornog distresa ^a Respiratorno zatajenje Plućni edem ^a Plućno krvarenje Intersticijska bolest pluća ^a Infiltracija pluća ^a Hipoksija		
Poremećaji probavnog sustava	Proljev ^{a,e} Povraćanje ^{a,e} Mučnina ^a	Bol u ustima Konstipacija ^c			
Poremećaji jetre i žuči		Hepatomegalija Povišena alkalna fosfataza u krvi	Povišena aspartat aminotransferaza Povišena gama glutamiltransferaza		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Alopecija ^a	Osip ^a Eritem	Makulopapularni osip	Kutani vaskulitis ^a Sweetov sindrom (akutna febrilna neutrofilna dermatoza)	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Mišićno-koštana bol ^c	Mišićni spazmi	Osteoporozna	Smanjena gustoća kostiju Egzacerbacija reumatoidnog artritisa	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		Dizurija Hematurija	Proteinurija	Glomerulonefritis Odstupanja u rezultatima pretraga mokraće	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Umor ^a Upala sluznice ^a Pireksija	Bol u prsnom košu ^a Bol ^a Astenija ^a Malaksalost ^e Periferni edem ^e	Reakcija na mjestu injekcije		
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije		Reakcija na transfuziju ^e			

^a Vidjeti dio c („Opis odabranih nuspojava“)

^b Zabilježena su slučajevi GvHD-a i smrtnih ishoda u bolesnika nakon alogene transplantacije koštane srži (vidjeti dio c)

^c Uključuje bol u kostima, bol u leđima, artralgiu, mialgiu, bol u ekstremitetima, bol u mišićima i kostima, bol u mišićima i kostima prsnog koša, bol u vratu

^d Slučajevi su uočeni nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika koji se podvrgavaju transplantaciji koštane srži ili mobilizaciji progenitorskih stanica periferne krvi

^e Štetni događaji s većom incidencijom u bolesnika liječenih filgrastimom nego u onih koji su primali placebo, te povezani s posljedicama podležeće zloćudne bolesti ili citotoksične kemoterapije

c. Opis odabranih nuspojava

Preosjetljivost

Reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju, osip, urtikariju, angioedem, dispneju i hipotenziju, na početku liječenja ili kasnije tijekom liječenja prijavljene su u kliničkim ispitivanjima te nakon stavljanja lijeka u promet. Općenito, takvi su slučajevi bili češći nakon i.v. primjene. U nekim slučajevima simptomi su se ponavljali pri ponovnom uvođenju lijeka (*rechallenge-u*), što upućuje na uzročno-posljedičnu povezanost. Filgrastim se mora trajno obustaviti u bolesnika koji razviju ozbiljnu alergijsku reakciju.

Plućni štetni događaji

U kliničkim ispitivanjima te u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su plućne nuspojave, uključujući intersticijsku bolest pluća, plućni edem i plućne infiltracije, u nekim slučajevima s posljedičnim respiratornim zatajenjem ili sindromom akutnog respiratornog distresa (ARDS), koji mogu imati smrtni ishod (vidjeti dio 4.4).

Splenomegalija i ruptura slezene

Nakon primjene filgrastima zabilježeni su slučajevi splenomegalije i rupture slezene. Neki slučajevi rupture slezene imali su smrtni ishod (vidjeti dio 4.4).

Sindrom povećane propusnosti kapilara

Prijavljeni su slučajevi sindroma povećane propusnosti kapilara uz primjenu faktora stimulacije granulocitnih kolonija. Obično su se javili u bolesnika s uznapredovalom malignom bolesti, sepsom, bolesnika koji su uzimali kemoterapiju s više lijekova ili bolesnika na aferezi (vidjeti dio 4.4).

Kutani vaskulitis

Kutani vaskulitis zabilježen je u bolesnika liječenih filgrastimom. Mehanizam pojave vaskulitisa u bolesnika koji su primali filgrastim nije poznat. Kod dugoročne primjene kutani vaskulitis zabilježen je u 2 % bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom.

Leukocitoza

Leukocitoza (broj bijelih krvnih stanica $> 50 \times 10^9/l$) uočena je u 41 % zdravih davatelja, a prolazna trombocitopenija (trombociti $< 100 \times 10^9/l$) u 35 % davatelja nakon primjene filgrastima i leukafereze (vidjeti dio 4.4).

Sweetov sindrom

Slučajevi Sweetovog sindroma (akutne febrilne neutrofilne dermatoze) prijavljeni su u bolesnika liječenih filgrastimom.

Pseudogiht (pirofosfatna hondrokalcinoza)

U bolesnika s rakom liječenih filgrastimom prijavljen je pseudogiht (pirofosfatna hondrokalcinoza).

Bolest presatka protiv primatelja (GvHD)

U bolesnika koji su primali G-CSF nakon alogene transplantacije koštane srži zabilježeni su slučajevi GvHD-a i smrtni ishodi (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

d. Pedijatrijska populacija

Podaci iz kliničkih ispitivanja pedijatrijskih bolesnika ukazuju da su sigurnost i djelotvornost filgrastima slične u odraslih i djece koji primaju citotoksičnu kemoterapiju, što upućuje na to da razlike u farmakokinetici filgrastima nisu povezane sa dobi. Jedini dosljedno prijavljeni štetni događaj bila je mišićno-koštana bol, što se ne razlikuje od iskustva u odrasle populacije.

Podaci nisu dostatni za dodatnu procjenu primjene filgrastima u pedijatrijskih ispitanika.

e. Druge posebne populacije

Primjena u starijih bolesnika

Ukupne razlike u sigurnosti ili djelotvornosti nisu zabilježene u ispitanika starijih od 65 godina u usporedbi s mladim odraslim ispitanicima (> 18 godina starosti) koji su primali citotoksičnu kemoterapiju, a kliničko iskustvo nije utvrdilo razlike u odgovorima između starijih i mlađih odraslih bolesnika.

Za druge odobrene indikacije filgrastima podaci nisu dostatni za procjenu primjene filgrastima u starijih ispitanika.

Pedijatrijski bolesnici s teškom kroničnom neutropenijom

Slučajevi smanjene gustoće kostiju i osteoporoze zabilježeni su u pedijatrijskih bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom koji primaju kronično liječenje filgrastimom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nisu utvrđeni učinci predoziranja filgrastimom.

Pri prekidu primjene filgrastima broj neutrofila u perifernoj krvi obično se za 1 do 2 dana smanji za 50 %, a 1 do 7 dana nakon toga ponovno se normalizira.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunostimulatori, faktori stimulacije rasta kolonija, ATK oznaka: L03AA02

Tevagrastim je biosličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

Ljudski G-CSF je glikoprotein koji regulira proizvodnju i otpuštanje funkcionalnih neutrofila iz koštane srži. Tevagrastim, koji sadrži r-metHuG-CSF (filgrastim), uzrokuje izrazit porast broja neutrofila u perifernoj krvi unutar 24 sata, i neznatan porast broja monocita. U nekih bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom filgrastim može inducirati i neznatan porast broja eozinofila i bazofila u cirkulaciji u odnosu na broj prije primjene lijeka; neki od tih bolesnika mogu prije početka primjene lijeka imati bazofiliju ili eozinofiliju. Porast broja neutrofila ovisan je o dozi u rasponu

preporučenih doza. Funkcija filgrastimom induciranih neutrofila je normalna ili pojačana, što je dokazano testovima za procjenu kemotaksije i fagocitnih funkcija. Po okončanju primjene filgrastima broj neutrofila u perifernoj krvi obično se za 1 do 2 dana smanji za 50 %, a 1 do 7 dana nakon toga ponovno se normalizira.

Primjenom filgrastima u bolesnika koji primaju citotoksičnu kemoterapiju značajno se smanjuju incidencija i težina i skraćuje trajanje neutropenije i febrilne neutropenije. Primjenom filgrastima značajno se skraćuje trajanje febrilne neutropenije, vrijeme primjene antibiotika i trajanje hospitalizacije nakon indukcijske kemoterapije zbog akutne mijeloične leukemije i nakon presađivanja koštane srži, kojemu je prethodila mijeloablacijska terapija. Ni pri jednom od tih postupaka nije se smanjila incidencija vrućice ni dokumentiranih infekcija. U bolesnika kojima je nakon mijeloablacijske terapije presađena koštana srž nije se skratilo vrijeme trajanja vrućice.

Primjenom filgrastima, samog ili nakon kemoterapije, mobiliziraju se hematopoetske progenitorske stanice u perifernoj krvi. Autologne progenitorske stanice periferne krvi mogu se izdvojiti, i ponovno dati infuzijom nakon velikih doza citotoksične kemoterapije, bilo umjesto presađivanja koštane srži, bilo zajedno s njim. Infuzijom progenitorskih stanica periferne krvi ubrzava se hematopoetski oporavak, skraćuje se trajanje rizika od hemoragijskih komplikacija i smanjuje potreba za transfuzijama trombocita.

U primatelja alogenih progenitorskih stanica periferne krvi mobiliziranih filgrastimom značajno brže nastupa hematološki oporavak, čime se, u usporedbi s presađivanjem koštane srži, značajno skraćuje vrijeme do oporavka trombocita bez primijenjene potpore.

Jedna retrospektivna Europska studija koja ocjenjuje primjenu G-CSF nakon presađivanja alogenih stanica koštane srži kod bolesnika koji boluju od akutne leukemije ukazala je na povećan rizik bolesti davatelja protiv primatelja (GvHD), smrtnosti povezane s terapijom (TRM – treatment related mortality) i smrtnosti nakon davanja G-CSF-a. U odvojenoj retrospektivnoj međunarodnoj studiji kod bolesnika s akutnom i kroničnom mijeloičnom leukemijom nije primijećen učinak na rizik od razvoja GvHD-a, smrtnosti povezane s terapijom te smrtnosti općenito. Meta analizom studija alogenih presađivanja, uključujući rezultate devet prospektivnih randomiziranih istraživanja, osam retrospektivnih studija te jedne studije istraživanja parova nisu pronađeni učinci na rizik od razvoja akutnog GvHD-a, kao i kroničnog GvHD-a ili rane smrtnosti povezane s terapijom.

Relativni rizik (95 % CI) za GvHD i TRM nakon terapije G-CSF-om nakon transplantacije koštane srži					
<i>Publikacija</i>	<i>Period studije</i>	<i>N</i>	<i>Gradus akutnog GvHD-a II-IV</i>	<i>Kronični GvHD</i>	<i>TRM</i>
Metaanaliza (2003)	1986–2001 ^a	1198	1,08 (0,87, 1,33)	1,02 (0,82, 1,26)	0,70 (0,38, 1,31)
Europska retrospektivna studija (2004)	1992–2002 ^b	1789	1,33 (1,08, 1,64)	1,29 (1,02, 1,61)	1,73 (1,30, 2,32)
Međunarodna retrospektivna studija (2006)	1995–2000 ^b	2110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)
^a Analiza uključuje studije koje se odnose na presađivanje koštane srži u tome periodu; neke studije koristile su GM-CSF (faktor rasta granulocitnih-makrofagnih kolonija)					
^b Analiza uključuje bolesnika koji su u tome periodu podvrgnuti presađivanju koštane srži					

Primjenom filgrastima u zdravih davatelja u svrhu mobilizacije progenitorskih stanica periferne krvi prije alogenog presađivanja tih stanica, u većine se davatelja dvjema leukaferozama prikupi $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ stanica po kg tjelesne težine davatelja. Zdravim se davateljima daje doza od 10 µg /kg/dan supkutano tijekom 4 do 5 uzastopnih dana.

Davanjem filgrastima bolesnicima, djeci i odraslima, s teškom kroničnom neutropenijom (teškom kongenitalnom, cikličkom i idiopatskom neutropenijom) inducira se održivi porast ukupnog broja neutrofila u perifernoj krvi i smanjuje incidencija infekcija i s njima povezanih događaja.

Primjenom filgrastima u bolesnika s HIV-infekcijom održava se normalan broj neutrofila, čime se omogućava predviđeno doziranje antivirusnih i/ili mijelosupresijskih lijekova. Nema dokaza da se u bolesnika s HIV-infekcijom, koji primaju filgrastim, pojačava replikacija HIV-a.

Pokazalo se da G-CSF, kao i ostali hematopoetski faktori rasta, stimulira ljudske endotelne stanice *in vitro*.

Djelotvornost i sigurnost primjene Tevagrastima ispitane su u randomiziranim, kontroliranim ispitivanjima III. faze u bolesnika/bolesnika s rakom dojke, rakom pluća i ne-Hodgkinovim limfomom. Nije bilo relevantnih razlika između Tevagrastima i referentnog pripravka u trajanju teške neutropenije ni u incidenciji febrilne neutropenije.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Randomizirano, jednostruko slijepo, s jednom dozom, ukriženo ispitivanje u 196 zdravih dragovoljaca pokazalo je da je farmakokinetički profil Tevagrastima i pri supkutanoj i pri intravenskoj primjeni bio usporediv s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka.

Pokazalo se da klirens filgrastima i nakon supkutane i nakon intravenske primjene slijedi obrazac farmakokinetičkih procesa prvog reda. Poluvijek eliminacije filgrastima je 3,5 sati, a klirens oko 0,6 ml/min/kg. Pri neprekidnoj infuziji filgrastima tijekom razdoblja do 28 dana u bolesnika koji su se oporavljali nakon presađivanja autologne koštane srži nije bilo znakova nakupljanja lijeka, a poluvijek eliminacije bio je usporediv. Postoji pozitivna linearna korelacija između doze i serumske koncentracije filgrastima, bez obzira daje li se intravenski ili supkutano. Nakon supkutane primjene u preporučenim dozama, koncentracije u serumu održavale su se iznad 10 ng/ml tijekom 8 do 16 sati. Volumen distribucije u krvi iznosi oko 150 ml/kg.

Farmakokinetički profili Tevagrastima i referentnog lijeka bili su u onkoloških bolesnika usporedivi i nakon jednokratne i nakon višekratnih doza.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Filgrastim je proučavan u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza koja su trajala do godinu dana i koja su pokazala promjene koje se mogu pripisati očekivanim farmakološkim djelovanjima, uključujući povećanje broja leukocita, mijeloičnu hiperplaziju koštane srži, ekstramedularnu granulopoezu i povećanje slezene. Navedene promjene su se povukle nakon prekida liječenja.

Proučavani su učinci filgrastima na prenatalni razvoj u štakora i kunića. Intravenska (80 µg/kg/dan) primjena filgrastima u kunića tijekom razdoblja organogeneze bila je toksična za majku, a zabilježen je i povećan broj spontanih pobačaja, gubitaka nakon implantacije te smanjenje prosječne veličine legla i težine fetusa.

Na temelju prijavljenih podataka za drugi lijek koji sadrži filgrastim sličan izvornom lijeku, uočeni su slični rezultati uz povećanu malformaciju fetusa pri dozi od 100 µg/kg/dan, toksičnu dozu za majku koja je odgovarala sistemskoj izloženosti od oko 50-90 puta izloženosti zabilježene u bolesnika liječenih s kliničkom dozom od 5 µg/kg/dan. U ovom ispitivanju doza od 10 µg/kg/dan bila je razina pri kojoj nisu uočeni štetni učinci za embrio-fetalnu toksičnost, što odgovara sistemskoj izloženosti od oko 3-5 puta izloženosti uočene u bolesnika liječenih s kliničkim dozama.

U skotnih štakorica nije uočena toksičnost za majku ili fetalna toksičnost u dozama do 575 µg/kg/dan. Potomstvo štakora kojima je primjenjivan filgrastim u perinatalnoj fazi i tijekom razdoblja laktacije,

pokazuje kašnjenje u vanjskoj diferencijaciji i retardaciju rasta ($\geq 20 \mu\text{g/kg/dan}$) te nešto nižu stopu preživljenja ($100 \mu\text{g/kg/dan}$).

Nema uočenog učinka filgrastima na plodnost mužjaka ili ženki štakora.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Acetatna kiselina, ledena
Natrijev hidroksid
Sorbitol (E420)
Polisorbat 80
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Tevagrastim se ne smije razrjeđivati otopinom natrijeva klorida.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

Razrijeđeni se filgrastim može adsorbirati na staklene i plastične materijale, osim ako je razrijeđen kako je navedeno u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci.

Nakon razrjeđivanja: Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost razrijeđene otopine za infuziju tijekom 24 sata pri temperaturi od $2^\circ - 8^\circ \text{C}$. S mikrobiološkog stajališta, lijek treba primijeniti odmah. Ne primijeni li se odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja do primjene odgovornost su korisnika, te ne bi trebali biti dulji od 24 sata pri temperaturi od $2^\circ - 8^\circ \text{C}$, uz uvjet da je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku ($2^\circ \text{C} - 8^\circ \text{C}$).

Unutar roka valjanosti i za ambulatnu primjenu, lijek se smije izvaditi iz hladnjaka ($2^\circ \text{C} - 8^\circ \text{C}$) i čuvati na temperaturi do 25°C tijekom jednokratnog perioda trajanja do 4 dana. Ako se ne primijeni unutar ta 4 dana, lijek se smije vratiti u hladnjak ($2^\circ \text{C} - 8^\circ \text{C}$) i čuvati tamo do isteka roka valjanosti. Ako se lijek čuva duže od 4 dana na temperaturi iznad 8°C , napunjene štrcaljke moraju se baciti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Napunjena štrcaljka (staklo tipa I), s iglom za injekciju (od nehrđajućeg čelika), sa ili bez zaštite za iglu.

Tevagrastim 30 MIU/0,5 ml otopina za injekciju/infuziju

Pakiranje sadrži 1, 5 ili 10 napunjenih štrcaljki s 0,5 ml otopine ili višestruka pakiranja s 10 (2 pakiranja od 5) napunjenih štrcaljki s 0,5 ml otopine.

Tevagrastim 48 MIU/0,8 ml otopina za injekciju/infuziju

Pakiranje sadrži 1, 5 ili 10 napunjenih štrcaljki s 0,8 ml otopine ili višestruka pakiranja s 10 (2 pakiranja od 5) napunjenih štrcaljki s 0,8 ml otopine.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Po potrebi, Tevagrastim se može razrijediti u 5% -tnoj otopini glukoze za infuziju (50 mg/ml).

Ne preporučuje se razrjeđivanje lijeka do koncentracija nižih od 0,2 MIU (2 µg) po ml.

Prije uporabe otopinu treba vizualno pregledati. Uporabiti se smije samo bistra otopina bez čestica.

Za bolesnike koji primaju filgrastim razrijeđen do koncentracija nižih od 1,5 MIU (15 µg) po ml, otopini treba dodati ljudski serumski albumin do konačne koncentracije od 2 mg/ml.

Primjer: Konačnom volumenu otopine lijeka od 20 ml, koji sadrži ukupnu dozu filgrastima manju od 30 MIU (300 µg), treba dodati 0,2 ml 20%-tne otopine ljudskog albumina (200 mg/ml).

Kada se razrjeđuje u 5%-tnoj otopini glukoze (50 mg/ml), Tevagrastim je kompatibilan sa staklom i različitim vrstama plastike, uključujući PVC, poliolefin (kopolimer polipropilena i polietilena) i polipropilen.

Tevagrastim ne sadržava konzervans. Imajući u vidu mogući rizik od mikrobiološke kontaminacije, štrcaljke s Tevagrastimom namijenjene su isključivo jednokratnoj uporabi.

Slučajno izlaganje temperaturama zamrzavanja ne utječe štetno na stabilnost Tevagrastima.

Uporaba štrcaljke sa zaštitom za iglu

Zaštita za iglu prekriva iglu nakon injiciranja da bi se spriječile eventualne ozljede. To ne utječe na normalno funkcioniranje štrcaljke. Pritisnite klip polako i ravnomjerno do kraja, sve dok se ne istisne ukupna doza. Nakon injiciranja izvadite iglu zadržavajući pritisak na klip. Zaštita za iglu će prekriti iglu nakon što popustite pritisak na klip,.

Uporaba štrcaljke bez zaštite za iglu

Primijenite lijek po standardnom protokolu.

Odlaganje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Tevagrastim 30 MIU/0,5 ml otopina za injekciju/infuziju
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

Tevagrastim 48 MIU/0,8 ml otopina za injekciju/infuziju

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. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. rujan 2008.

Datum posljednje obnove odobrenja: 19. srpnja 2013.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI
I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE
SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

UAB Teva Baltics
Molėtų pl. 5
08409 Vilnius
Litva

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija – Napunjena štrcaljka

1. NAZIV LIJEKA

Tevagrastim 30 MIU/0,5 ml otopina za injekciju/infuziju

filgrastim

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 30 milijuna internacionalnih jedinica [MIU] (300 mikrograma) filgrastima u 0,5 ml (60 MIU /ml, 600 mikrograma/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev hidroksid, ledena acetatna kiselina, sorbitol, polisorbat 80, voda za injekcije. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju/infuziju

1 napunjena štrcaljka s 0,5 ml

5 napunjenih štrcaljki s 0,5 ml

10 napunjenih štrcaljki s 0,5 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za supkutanu i intravensku primjenu.

Za jednokratnu uporabu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Nakon razrjeđivanja primijeniti unutar 24 sata.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/445/001 1 napunjena štrcaljka
EU/1/08/445/002 5 napunjenih štrcaljki
EU/1/08/445/004 10 napunjenih štrcaljki

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Tevagrastim 30 MIU/0,5 ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija– Napunjena štrcaljka

1. NAZIV LIJEKA

Tevagrastim 48 MIU/0,8 ml otopina za injekciju/infuziju

filgrastim

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 48 milijuna internacionalnih jedinica [MIU] (480 mikrograma) filgrastima u 0,8 ml (60 MIU /ml, 600 mikrograma/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev hidroksid, ledena acetatna kiselina, sorbitol, polisorbat 80, voda za injekcije. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju/infuziju

1 napunjena štrcaljka s 0,8 ml

5 napunjenih štrcaljki s 0,8 ml

10 napunjenih štrcaljki s 0,8 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za supkutanu i intravensku primjenu.

Za jednokratnu uporabu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Nakon razrjeđivanja primijeniti unutar 24 sata.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/445/005 1 napunjena štrcaljka
EU/1/08/445/006 5 napunjenih štrcaljki
EU/1/08/445/008 10 napunjenih štrcaljki

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Tevagrastim 48 MIU/0,8 ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**Kutija – Napunjena štrcaljka sa zaštitom za iglu****1. NAZIV LIJEKA**

Tevagrastim 30 MIU/0,5 ml otopina za injekciju/infuziju

filgrastim

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 30 milijuna internacionalnih jedinica [MIU] (300 mikrograma) filgrastima u 0,5 ml (60 MIU /ml, 600 mikrograma/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev hidroksid, ledena acetatna kiselina, sorbitol, polisorbat 80, voda za injekcije. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju/infuziju

1 napunjena štrcaljka s 0,5 ml sa zaštitom za iglu
5 napunjenih štrcaljki s 0,5 ml sa zaštitom za iglu
10 napunjenih štrcaljki s 0,5 ml sa zaštitom za iglu**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za supkutanu i intravensku primjenu.

Za jednokratnu uporabu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Nakon razrjeđivanja primijeniti unutar 24 sata.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/445/009 1 napunjena štrcaljka sa zaštitom za iglu
EU/1/08/445/010 5 napunjenih štrcaljki sa zaštitom za iglu
EU/1/08/445/01110 napunjenih štrcaljki sa zaštitom za iglu

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Tevagrastim 30 MIU/0,5 ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**Kutija – Napunjena štrcaljka sa zaštitom za iglu****1. NAZIV LIJEKA**

Tevagrastim 48 MIU/0,8 ml otopina za injekciju/infuziju

filgrastim

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 48 milijuna internacionalnih jedinica [MIU] (480 mikrograma) filgrastima u 0,8 ml (60 MIU /ml, 600 mikrograma/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev hidroksid, ledena acetatna kiselina, sorbitol, polisorbat 80, voda za injekcije. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju/infuziju

1 napunjena štrcaljka s 0,8 ml sa zaštitom za iglu
5 napunjenih štrcaljki s 0,8 ml sa zaštitom za iglu
10 napunjenih štrcaljki s 0,8 ml sa zaštitom za iglu

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za supkutanu i intravensku primjenu.

Za jednokratnu uporabu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Nakon razrjeđivanja primijeniti unutar 24 sata.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/445/012 1 napunjena štrcaljka sa zaštitom za iglu
EU/1/08/445/013 5 napunjenih štrcaljki sa zaštitom za iglu
EU/1/08/445/014 10 napunjenih štrcaljki sa zaštitom za iglu

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Tevagrastim 48 MIU/0,8 ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**Naljepnica na zaštitnom omotu višestrukog pakiranja – s plavim okvirom****1. NAZIV LIJEKA**

Tevagrastim 30 MIU/0,5 ml otopina za injekciju/infuziju

filgrastim

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 30 milijuna internacionalnih jedinica [MIU] (300 mikrograma) filgrastima u 0,5 ml (60 MIU/ml, 600 mikrograma/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev hidroksid, ledena acetatna kiselina, sorbitol, polisorbitat 80, voda za injekcije. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju/infuziju

Višestruko pakiranje: 10 (2 pakiranja od 5) napunjenih štrcaljki koje sadrže 0,5 ml.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za supkutanu i intravensku primjenu.

Za jednokratnu uporabu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Nakon razrijeđivanja primijeniti unutar 24 sata.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/445/003 2 x 5 napunjenih štrcaljki

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**Naljepnica na zaštitnom omotu višestrukog pakiranja – s plavim okvirom****1. NAZIV LIJEKA**

Tevagrastim 48 MIU/0,8 ml otopina za injekciju/infuziju

filgrastim

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 48 milijuna internacionalnih jedinica [MIU] (480 mikrograma) filgrastima u 0,8 ml (60 MIU/ml, 600 mikrograma/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev hidroksid, ledena acetatna kiselina, sorbitol, polisorbitat 80, voda za injekcije. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju/infuziju

Višestruko pakiranje: 10 (2 pakiranja od 5) napunjenih štrcaljki koje sadrže 0,8 ml.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za supkutano i intravensku primjenu.

Za jednokratnu uporabu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Nakon razrijeđivanja primijeniti unutar 24 sata.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/445/007 2 x 5 napunjenih štrcaljki

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA MEĐUPAKIRANJU

Kutija višestrukog pakiranja – bez plavog okvira

1. NAZIV LIJEKA

Tevagrastim 30 MIU/0,5 ml otopina za injekciju/infuziju

filgrastim

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 30 milijuna internacionalnih jedinica [MIU] (300 mikrograma) filgrastima u 0,5 ml (60 MIU /ml, 600 mikrograma/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev hidroksid, ledena acetatna kiselina, sorbitol, polisorbitat 80, voda za injekcije. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju/infuziju

5 napunjenih štrcaljki koje sadrže 0,5 ml. Dio višestrukog pakiranja, ne može se odvojeno prodavati.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za supkutanu i intravensku primjenu.

Za jednokratnu uporabu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Nakon razrijeđivanja primijeniti unutar 24 sata.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/445/003 2 x 5 napunjenih štrcaljki

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Tevagrastim 30 MIU/0,5 ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA MEĐUPAKIRANJU

Kutija višestrukog pakiranja – bez plavog okvira

1. NAZIV LIJEKA

Tevagrastim 48 MIU/0,8 ml otopina za injekciju/infuziju

filgrastim

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 48 milijuna internacionalnih jedinica [MIU] (480 mikrograma) filgrastima u 0,8 ml (60 MIU/ml, 600 mikrograma/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev hidroksid, ledena acetatna kiselina, sorbitol, polisorbitat 80, voda za injekcije. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju/infuziju

5 napunjenih štrcaljki koje sadrže 0,8 ml. Dio višestrukog pakiranja, ne može se odvojeno prodavati.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za supkutanu i intravensku primjenu.

Za jednokratnu uporabu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Nakon razrijeđivanja primijeniti unutar 24 sata.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/445/007 2 x 5 napunjenih štrcaljki

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Tevagrastim 48 MIU/0,8 ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Napunjena štrcaljka

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Tevagrastim 30 MIU/0,5 ml otopina za injekciju/infuziju

filgrastim

s.c.

i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Napunjena štrcaljka

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Tevagrastim 48 MIU/0,8 ml otopina za injekciju/infuziju

filgrastim

s.c.

i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,8 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Tevagrastim 30 MIU/0,5 ml otopina za injekciju/infuziju Tevagrastim 48 MIU/0,8 ml otopina za injekciju/infuziju

filgrastim

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Tevagrastim i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Tevagrastim
3. Kako primjenjivati Tevagrastim
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Tevagrastim
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
7. Informacije za samostalno injiciranje
8. Sljedeće informacije namijenjene su samo za zdravstvene radnike

1. Što je Tevagrastim i za što se koristi

Što je Tevagrastim

Tevagrastim je faktor rasta bijelih krvnih stanica (faktor stimulacije kolonije granulocita) i pripada skupini lijekova zvanih citokini. Faktori rasta su proteini koji se prirodno stvaraju u tijelu, ali se mogu proizvesti i primjenom biotehnologije za primjenu kao lijek. Tevagrastim djeluje poticanjem koštane srži na stvaranje većeg broja bijelih krvnih stanica.

Za što se Tevagrastim koristi

Smanjenje broja bijelih krvnih stanica (neutropenija) može se javiti iz nekoliko razloga i čini Vaše tijelo manje sposobnim za borbu protiv infekcije. Tevagrastim stimulira koštanu srž da brže proizvodi nove bijele stanice.

Tevagrastim se može koristiti:

- za povećanje broja bijelih krvnih stanica nakon liječenja kemoterapijom, kako bi se pomoglo spriječiti infekcije;
- za povećanje broja bijelih krvnih stanica nakon transplantacije koštane srži, kako bi se pomoglo spriječiti infekcije;
- prije visokih doza kemoterapije, kako bi se potaknulo koštanu srž da proizvodi više matičnih stanica koje se mogu prikupiti i potom vratiti ih Vama natrag nakon liječenja. Stanice se mogu prikupiti od Vas ili od davatelja. Matične stanice potom se vraćaju u koštanu srž i proizvode krvne stanice;
- za povećanje broja bijelih krvnih stanica ako patite od teške kronične neutropenije, kako bi se pomoglo u borbi protiv infekcija;
- u bolesnika s uznapredovalom HIV infekcijom, što će pomoći smanjiti rizik od infekcija.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Tevagrastim

Nemojte primjenjivati Tevagrastim

- ako ste alergični na filgrastim ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Tevagrastim.

Recite svom liječniku prije početka liječenja **ako imate**:

- anemiju srpastih stanica, jer ovaj lijek može uzrokovati krizu srpastih stanica;
- osteoporozu (bolest kostiju).

Odmah se obratite svom liječniku tijekom liječenja Tevagrastimom **ako**:

- imate iznenadne znakove alergije, poput osipa, svrbeža ili koprivnjače na koži, oticanja lica, usana, jezika ili drugih dijelova tijela, nedostatak zraka, piskanje ili poteškoće u disanju jer to mogu biti znakovi teške alergijske reakcije (preosjetljivost);
- opazite podbuhlost lica ili otečenost gležnjeva, krv u mokraći ili smeđe obojenu mokraću ili primijetite da mokrite manje nego uobičajeno (glomerulonefritis);
- osjetite bol u gornjem lijevom dijelu trbuha (abdomena), bol ispod lijevog rebra ili u vršku lijevog ramena (to mogu biti simptomi uvećane slezene (splenomegalija) ili moguće rupture slezene);
- uočite neobično krvarenje ili stvaranje modrica (to mogu biti simptomi smanjenja broja krvnih pločica (trombocitopenije) sa smanjenom sposobnošću zgrušavanja krvi);
- u bolesnika oboljelih od raka i zdravih darivatelja rijetko je zabilježena upala aorte (velike krvne žile koja prenosi krv iz srca u tijelo), čiji simptomi mogu uključivati vrućicu, bol u trbuhu, malaksalost, bol u leđima i povišene upalne markere. Ako osjetite ove simptome, obavijestite svog liječnika.

Gubitak odgovora na filgrastim

Ako primijetite gubitak odgovora ili nemogućnost održavanja odgovora na liječenje filgrastimom, Vaš će liječnik istražiti razloge zašto se to događa, uključujući i mogućnost nastanka protutijela koja neutraliziraju aktivnost filgrastima.

Vaš liječnik će Vas možda željeti pažljivo pratiti, vidjeti dio 4. upute o lijeku.

Ako ste bolesnik s teškom kroničnom neutropenijom, možete biti u riziku od razvoja raka krvi (leukemije, mijelodisplastičnog sindroma (MDS)). Morate razgovarati sa svojim liječnikom o rizicima od razvoja raka krvi i pretragama koje trebate obaviti. Ako razvijete ili ste skloni razvoju raka krvi, ne smijete primjenjivati Tevagrastim osim ako Vas tako nije uputio liječnik.

Ako ste davatelj matičnih stanica, morate biti u dobi između 16 i 60 godina.

Budite posebno oprezni s drugim lijekovima koji stimuliraju bijele krvne stanice

Tevagrastim je jedan iz skupine lijekova koji potiču stvaranje bijelih krvnih stanica. Vaš liječnik treba uvijek zabilježiti točan naziv lijeka koji koristite.

Drugi lijekovi i Tevagrastim

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Tevagrastim nije ispitivan na trudnicama ili dojiljama.

Tevagrastim se ne preporučuje tijekom trudnoće.

Važno je da obavijestite liječnika:

- ako ste trudni ili dojite;
- mislite da biste mogli biti trudni; ili
- planirate imati dijete.

Ako ostanete trudni tijekom liječenja Tevagrastimom, obavijestite svog liječnika. Osim ako Vas liječnik ne savjetuje drugačije, morate prestati dobiti ako uzimate Tevagrastim.

Upravljanje vozilima i strojevima

Tevagrastim može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ovaj lijek može uzrokovati omaglicu. Preporučuje se da prije upravljanja vozilima i rada sa strojevima pričekate kako biste vidjeli kako se osjećate nakon uzimanja ovog lijeka.

Tevagrastim sadrži sorbitol

Ovaj lijek sadrži 50 mg sorbitola u jednom mililitru (ml).

Sorbitol je izvor fruktoze. Ako Vi (ili Vaše dijete) imate(ima) nasljedno nepodnošenje fruktoze, rijetki genetski poremećaj, Vi (ili Vaše dijete) ne smijete(smije) primiti ovaj lijek. Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne mogu razgraditi fruktozu sadržanu u ovom lijeku, što može uzrokovati ozbiljne nuspojave. Morate reći svom liječniku prije nego primite ovaj lijek ako Vi (ili Vaše dijete) imate(ima) nasljedno nepodnošenje fruktoze ili ako Vaše dijete više ne može konzumirati slatku hranu ili piće zbog pojave mučnine, povraćanja ili neugodnih nuspojava poput nadutosti, grčeva u trbuhu ili proljeva.

Tevagrastim sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po napunjenoj štrcaljki, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Tevagrastim

Uvijek primjenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Kako se Tevagrastim primjenjuje i koliko Tevagrastima moram uzeti?

Tevagrastim se obično daje kao dnevna injekcija u tkivo neposredno ispod kože (poznata kao potkožna ili supkutana injekcija). Može se također davati kao polagana dnevna injekcija u venu (poznata kao intravenska infuzija). Uobičajena doza varira ovisno o Vašoj bolesti i tjelesnoj težini. Vaš liječnik će Vam reći koliko Tevagrastima trebate uzeti.

Bolesnici određeni za transplantaciju koštane srži nakon kemoterapije:
Obično ćete primiti svoju prvu dozu Tevagrastima barem 24 sata nakon kemoterapije i barem 24 sata nakon primitka transplantata koštane srži.

Vi, ili osobe koje se brinu o Vama, možete naučiti kako davati potkožne (supkutane) injekcije tako da možete nastaviti liječenje kod kuće. Međutim, ne smijete to pokušati prije nego što Vas zdravstveni radnik o tome temeljito poduči.

Koliko dugo moram uzimati Tevagrastim?

Tevagrastim ćete morati uzimati dok se broj Vaših leukocita ne vrati u normalu. Provodit će se redovite krvne pretrage kako bi se pratio broj leukocita u Vašem organizmu. Vaš liječnik će Vam reći koliko dugo trebate uzimati Tevagrastim.

Primjena u djece

Tevagrastim se koristi u liječenju djece koja primaju kemoterapiju ili koja boluju od teškog oblika smanjenog broja bijelih krvnih stanica (neutropenije). Doziranje u djece koja primaju kemoterapiju isto je kao i u odraslih.

Ako primijenite više lijeka Tevagrastim nego što ste trebali

Ne povećavajte dozu koju Vam je propisao liječnik. Ako primijenite više lijeka Tevagrastim nego što ste trebali, javite se što prije Vašem liječniku ili ljekarniku.

Ako ste zaboravili primijeniti Tevagrastim

Ako ste propustili injekciju ili ubrizgali premalu količinu lijeka, obratite se liječniku čim je prije moguće. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Važne nuspojave

Važno je da se odmah obratite liječniku

- ako dobijete alergijsku reakciju, uključujući slabost, pad krvnog tlaka, otežano disanje, oticanje lica (anafilaksija), kožni osip, osip sa svrbežom (urtikarija), oticanje lica, usana, usta, jezika ili grla (angioedem) i nedostatak zraka (dispneja).
- ako počnete kašljati, dobijete vrućicu ili počnete otežano disati (dispneja) jer to mogu biti znakovi akutnog sindroma respiratornog distresa (ARDS).
- ako se u Vas razvije oštećenje bubrega (glomerulonefritis). Oštećenje bubrega primijećeno je u bolesnika koji su primili filgrastim. Odmah se javite svom liječniku ako opazite podbuhlost lica ili otečenost gležnjeva, krv u mokraći ili smeđe obojenu mokraću ili ako primijetite da mokrite manje nego inače.
- ako imate bilo koju od sljedećih nuspojava ili njihovu kombinaciju:
 - oticanje ili podbuhlost koji mogu biti povezani s rjeđim mokrenjem, otežano disanje, oticanje trbuha i osjećaj punoće te opći osjećaj umora.Ovi simptomi se obično brzo razvijaju, a mogu biti simptomi stanja koje se naziva „sindrom povećane propusnosti kapilara“ koji uzrokuje izlaženje krvi iz malih krvnih žila unutar tijela i zahtijeva hitnu liječničku pomoć.
- ako imate kombinaciju bilo kojih od sljedećih simptoma:
 - vrućicu ili drhtanje, odnosno osjećaj velike hladnoće, ubrzane otkucaje srca, smetenost ili dezorijentiranost, nedostatak zraka, jaku bol ili neugodu te ljepljivu ili znojnu kožu.To mogu biti simptomi stanja poznatog kao „sepsa“ (ili „otrovanje krvi“), teške infekcije s upalnim odgovorom cijelog tijela koja može biti opasna po život i zahtijeva hitno medicinsko liječenje.
- ako osjetite bol u gornjem lijevom dijelu trbuha (abdomena), bol na lijevoj strani ispod rebra ili bol pri vrhu ramena, jer možete imati problem sa slezenom (uvećanje slezene (splenomegalija) ili puknuće (ruptura) slezene).
- ako se liječite zbog teške kronične neutropenije i imate krv u mokraći (hematuriju). Liječnik će Vam možda redovito testirati mokraću ako primijetite tu nuspojavu ili ako su Vam u mokraći nađeni proteini (proteinurija).

Česta nuspojava primjene Tevagrastima je bol u mišićima ili kostima (mišićno-kostana bol), koja se može olakšati uzimanjem standardnih lijekova za ublažavanje boli (analgetika). U bolesnika koji se podvrgavaju transplantaciji matičnih stanica ili koštane srži može se javiti bolest presatka protiv primatelja (engl. *graft versus host disease*, GvHD) – to je reakcija stanica davatelja protiv bolesnika koji prima presađak, čiji znakovi i simptomi uključuju osip na dlanovima ili tabanima te vrijedove i rane u ustima, crijevima, jetri, koži ili na očima, plućima, vagini i zglobovima.

U zdravih davatelja matičnih stanica može se uočiti porast bijelih krvnih stanica (leukocitoza) i pad trombocita (krvnih pločica). Pad broja trombocita smanjuje sposobnost zgrušavanja krvi (trombocitopenija). To će nadzirati Vaš liječnik.

Mogu se javiti sljedeće nuspojave:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- pad broja trombocita, što smanjuje sposobnost zgrušavanja krvi (trombocitopenija)
- nizak broj crvenih krvnih stanica (anemija)
- glavobolja
- proljev
- povraćanje
- mučnina
- neuobičajeni gubitak ili prorjeđivanje kose (alopecija)
- umor
- bolovi i oticanje sluznice probavnog trakta od usta do anusa (upala sluznice)
- vrućica (pireksija)

Često (mogu se javiti do 1 na 10 osoba):

- upala dišnih puteva u plućima (bronhitis)
- infekcija gornjeg dijela dišnog sustava
- infekcija mokraćnog sustava
- smanjeni apetit
- poteškoće sa spavanjem (nesanica)
- omaglica
- smanjen osjećaj osjeta, osobito na koži (hipoestezija)
- trnci ili utrnulost šaka ili stopala (parestezija)
- nizak krvni tlak (hipotenzija)
- visok krvni tlak (hipertenzija)
- kašalj
- iskašljavanje krvi (hemoptiza)
- bol u ustima i grlu (orofaringealna bol)
- krvarenje iz nosa (epistaksa)
- zatvor
- bol u ustima
- povećanje jetre (hepatomegalija)
- osip
- crvenilo kože (eritem)
- grčevi u mišićima
- bol kod mokrenja (dizurija)
- bol u prsnom košu
- bol
- opća slabost (astenija)
- opće loše osjećanje (malaksalost)
- oticanje šaka i stopala (periferni edem)
- porast određenih enzima u krvi
- promjene rezultata krvnih pretraga
- reakcija na transfuziju

Manje često (mogu se javiti do 1 na 100 osoba):

- porast broja bijelih krvnih stanica (leukocitoza)
- alergijska reakcija (preosjetljivost)
- odbacivanje transplantirane koštane srži (bolest presatka protiv primatelja)

- visoke razine mokraćne kiseline u krvi, što može uzrokovati giht (hiperuricemija) (povišena razina mokraćne kiseline u krvi)
- oštećenje jetre uzrokovano začepljenjem malih vena unutar jetre (venookluzivna bolest)
- pluća ne funkcioniraju kako bi trebala, što dovodi do nedostatka zraka (zatajenje disanja)
- oticanje i/ili nakupljanje tekućine u plućima (plućni edem)
- upala pluća (intersticijska plućna bolest)
- abnormalni nalazi rendgenskog snimanja pluća (infiltracija pluća)
- krvarenje iz pluća (plućno krvarenje)
- smanjen unos (apsorpcija) kisika kroz pluća (hipoksija)
- neravan osip na koži (makulopapularni osip)
- bolest koja uzrokuje smanjenje gustoće kostiju, zbog čega su kosti slabije, krhkije i sklonije lomu (osteoporoza)
- reakcija na mjestu injekcije

Rijetko (mogu se javiti do 1 na 1000 osoba):

- jaka bol u kostima, prsnom košu, crijevima ili zglobovima (anemija srpastih stanica s krizom)
- iznenadna, po život opasna alergijska reakcija (anafilaktička reakcija)
- bol i oticanje zglobova, slično gihtu (pseudogiht)
- promjene u načinu na koji tijelo regulira tekućine unutar tijela, što može dovesti do otečenosti (poremećaji volumena tekućine)
- upala krvnih žila u koži (kutani vaskulitis)
- uzdignute, bolne, tamnoplave promjene na koži na udovima te ponekad na licu i vratu, praćene vrućicom (Sweetov sindrom)
- pogoršanje reumatoidnog artritisa
- neuobičajene promjene u mokraći
- smanjena gustoća kostiju
- upala aorte (velika krvna žila koja prenosi krv iz srca u tijelo), vidjeti dio 2.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Tevagrastim

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i napunjenoj štrcaljki iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2° C - 8° C).

Unutar roka valjanosti i za ambulatnu primjenu, lijek se smije izvaditi iz hladnjaka (2 °C – 8 °C) i čuvati na temperaturi do 25 °C tijekom jednokratnog perioda trajanja do 4 dana. Ako se ne primijeni unutar ta 4 dana, lijek se smije vratiti u hladnjak (2 °C – 8 °C) i čuvati tamo do isteka roka valjanosti. Ako se lijek čuva duže od 4 dana na temperaturi iznad 8 °C, napunjene štrcaljke moraju se baciti.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je zamućen ili sadržava čestice.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Tevagrastim sadrži

- Djelatna tvar je filgrastim. Jedan ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 60 milijuna internacionalnih jedinica [MIU] (600 mikrograma) filgrastima.
Tevagrastim 30 MIU/0,5 ml otopina za injekciju/infuziju: Jedna napunjena štrcaljka sadrži 30 milijuna internacionalnih jedinica [MIU] (300 mikrograma) filgrastima u 0,5 ml otopine.
Tevagrastim 48 MIU/0,8 ml otopina za injekciju/infuziju: jedna napunjena štrcaljka sadrži 48 milijuna internacionalnih jedinica [MIU] (480 mikrograma) filgrastima u 0,8 ml otopine.
- Drugi sastojci su: natrijev hidroksid, ledena acetatna kiselina, sorbitol, polisorbat 80, voda za injekcije.

Kako Tevagrastim izgleda i sadržaj pakiranja

Tevagrastim je otopina za injekciju/infuziju u napunjenoj štrcaljki. Tevagrastim je bistra i bezbojna otopina. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 0,5 ml ili 0,8 ml otopine.

Tevagrastim je dostupan u pakiranju od 1, 5 ili 10 napunjenih štrcaljki ili u višestrukom pakovanju od 10 (2 pakiranja od 5) napunjenih štrcaljki s iglom za injekciju te sa ili bez zaštite za iglu. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Njemačka

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 5 266 0203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

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 19 630330

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

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

Eesti

Norge

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 211 880 5000

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 1912 7700

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κόπος

Specifar A.B.E.E., Ελλάδα
Τηλ: +30 211 880 5000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 673 23 666

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland 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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u .

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Informacije za samostalnu primjenu lijeka

Ovo poglavlje sadrži informacije o tome kako možete sami sebi davati injekcije lijeka Tevagrastim. Važno je napomenuti da ne pokušavate davati injekcije sami sebi ako Vam liječnik ili medicinska sestra nisu objasnili postupak. Ako niste sigurni u postupak samostalnog davanja injekcije ili imate bilo kakvih pitanja, molimo Vas da pitate liječnika ili medicinsku sestru za pomoć.

Važno je upotrijebljene štrcaljke odložiti u neprobojnom spremniku.

Kako samostalno primijeniti Tevagrastim?

Injekciju ćete si trebati dati u tkivo neposredno ispod kože. To je poznato kao supkutana (potkožna) injekcija. Injekcije ćete trebati primjenjivati svaki dan u isto vrijeme.

Oprema koju trebate

Da biste si dali injekciju trebati ćete sljedeće:

- napunjenu štrcaljku lijeka Tevagrastim;
- tupfer natopljen alkoholom ili slično;
- neprobojni spremnik (plastični spremnik koji ste dobili iz bolnice ili ljekarne) tako da možete sigurno odložiti upotrijebljene štrcaljke.

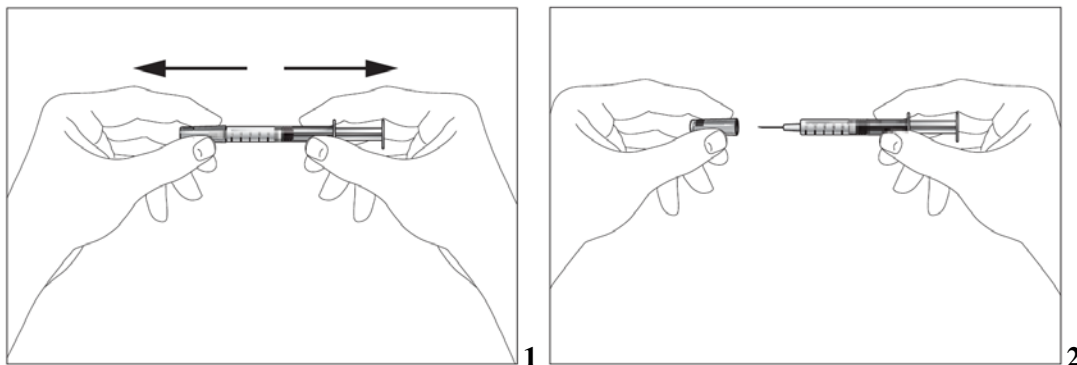
Što trebate napraviti prije nego si date potkožnu injekciju lijeka Tevagrastim?

1. Pokušajte samostalno primijeniti injekciju svaki dan u isto vrijeme.
2. Uzmite napunjenu štrcaljku lijeka Tevagrastim iz hladnjaka.
3. Provjerite datum roka valjanosti na naljepnici napunjene štrcaljke (EXP). Ne uzimajte lijek ako je istekao zadnji dan navedenog mjeseca.
4. Provjerite izgled lijeka Tevagrastim. Mora biti bistra i bezbojna tekućina. Ne smijete primijeniti otopinu lijeka ako sadrži čestice.
5. Za ugodniju primjenu injekcije, ostavite napunjenu štrcaljku na sobnoj temperaturi 30 minuta, odnosno dok ne poprimi sobnu temperaturu ili je držite u rukama nekoliko minuta. Ne zagrijavajte Tevagrastim na bilo koji drugi način (na primjer, *ne* zagrijavajte ju u mikrovalnoj pećnici ili vrućoj vodi).
6. *Ne* uklanjajte poklopac sa štrcaljke dok ne bude spremna za injiciranje.
7. **Temeljito operite ruke.**
8. Pronađite udobno, dobro osvijetljeno mjesto i stavite sve što trebate tako da Vam je pri ruci (napunjenu štrcaljku lijeka Tevagrastim, tupfer natopljen alkoholom i neprobojni spremnik).

Kako pripremiti Tevagrastim injekciju?

Prije nego primijenite Tevagrastim injekciju morate učiniti sljedeće:

1. Držite štrcaljku i nježno skinite pokrov igle bez odvijanja. Povucite ravno kao što je prikazano na slikama 1 i 2. Ne dodirujte iglu niti ne gurajte klip.

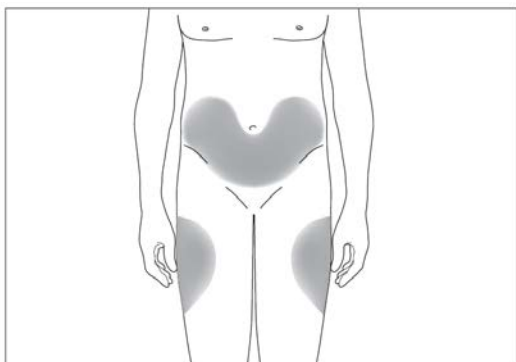


2. Možda primijetite male mjehuriće zraka u napunjenoj štrcaljki. U slučaju da su mjehurići zraka prisutni, nježno lupkajte štrcaljku prstima sve dok mjehurići zraka ne dođu na vrh štrcaljke. Sa štrcaljkom usmjerenom prema gore, istisnite sav zrak iz štrcaljke gurajući klip prema gore.
3. Štrcaljka ima označenu skalu na trupu. Gurajte klip sve do broja na štrcaljki koji odgovara dozi lijeka Tevagrastim (u mililitrima, ml) koju Vam je propisao liječnik.
4. Provjerite još jedanput da budete sigurni u točnu dozu lijeka Tevagrastim u štrcaljki.
5. Sada možete upotrijebiti napunjenu štrcaljku.

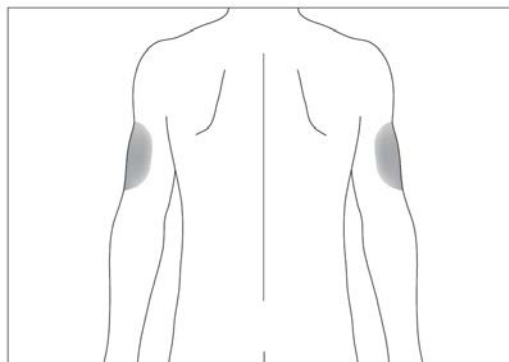
Na koje mjesto trebate primijeniti injekciju?

Najprikladnija mjesta za samostalnu primjenu injekcije su:

- gornji dio bedara; te
- trbuh, osim područja oko pupka (vidjeti sliku 3).



3



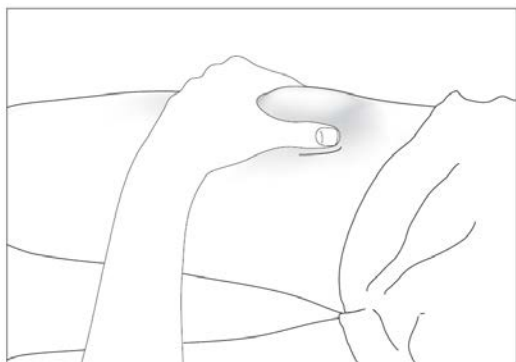
4

Ako Vam netko drugi daje injekciju, ona se može primijeniti i na stražnji dio nadlaktica (vidjeti sliku 4).

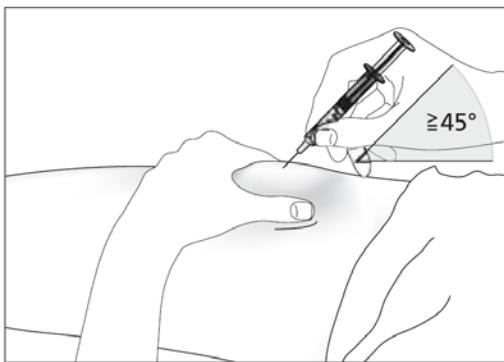
Bolje je mijenjati mjesto injiciranja svaki dan da se izbjegne osjetljivost (bol) na jednom mjestu primjene.

Kako primijeniti injekciju ?

1. Dezinficirajte kožu na mjestu injiciranja tupferom natopljenim alkoholom te nakon toga uhvatite kožu između palca i kažiprsta, bez stiskanja (vidjeti sliku 5).
2. Ubodite iglu u kožu onako kako su Vam pokazali medicinska sestra ili liječnik (vidjeti sliku 6).
3. Povucite lagano klip prema van, tako da provjerite da li ste možda pogodili krvnu žilu. Ako vidite krv u štrcaljki, izvadite iglu i ponovo uvedite na drugo mjesto.
4. Injicirajte tekućinu polagano i ravnomjerno, cijelo vrijeme držeći kožu između palca i kažiprsta.
5. Injicirajte isključivo dozu koju Vam je liječnik propisao.
6. Nakon injiciranja tekućine, izvadite iglu i pustite kožu između prstiju.
7. Upotrijebite svaku štrcaljku isključivo za jednu injekciju. Ne primjenjujte Tevagrastim koji je ostao u štrcaljki.



5



6

Zapamtite

Ako imate bilo kakvih problema, molimo Vas obratite se liječniku ili medicinskoj sestri za pomoć i savjet.

Odlaganje upotrijebljenih štrcaljki

- Ne stavljajte pokrov natrag na upotrijebljenu iglu.
- Upotrijebljene štrcaljke stavite u neprobojni spremnik i držite spremnik izvan pogleda i dohvata djece.
- Pun neprobojni spremnik zbrinite na način kako su Vam objasnili liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik.
- Upotrijebljene štrcaljke nikada ne stavljajte u kućni otpad.

8. Slijedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima

Tevagrastim ne sadrži konzervanse. Zbog moguće mikrobiološke kontaminacije, štrcaljke s lijekom Tevagrastim namijenjene su samo za jednokratnu primjenu.

Slučajno izlaganje temperaturama zamrzavanja ne utječe negativno na stabilnost lijeka Tevagrastim.

Tevagrastim se ne smije razrjeđivati s otopinom natrijeva klorida. Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim s niže navedenima. Razrijeđeni filgrastim se može adsorbirati na staklo i plastični materijal, osim ako se ne razrijedi kako je niže navedeno.

Ukoliko je potrebno, Tevagrastim se može razrijediti s otopinom 5 %-tnom otopinom glukoze za infuziju (50 mg/ml). Ne preporuča se razrjeđivanje do koncentracije niže od 0,2 MIU (2 µg) po ml. Prije primjene otopinu treba vizualno pregledati. Primijeniti se smije samo bistra otopina bez čestica. Za bolesnike koji su liječeni filgrastimom koji je razrijeđen na koncentracije niže od 1,5 MIU (15 µg) po ml, treba se dodati ljudski serumski albumin (HSA) dok se ne postigne koncentracija od 2 mg/ml. Primjer: U konačni volumen injekcije od 20 ml s ukupnom dozom filgrastima manjom od 30 MIU (300 µg), treba dodati 0,2 ml otopine ljudskog albumina čija je koncentracija 200 mg/ml (20 %). Kad se razrjeđuje s 5 %-tnom otopinom glukoze za infuziju (50 mg/ml), Tevagrastim je kompatibilan sa staklom i različitim vrstama plastičnih materijala uključujući PVC, polioleflin (ko-polimer polipropilena i polietilena) i polipropilen.

Nakon razrjeđenja: Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni razrijeđene otopine za infuziju tijekom 24 sata na temperaturama od 2°C do 8°C. S mikrobiološkog stajališta, lijek treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, uvjeti i vrijeme čuvanja su odgovornost korisnika i normalno ne bi trebali biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Uporaba napunjene štrcaljke bez zaštite za iglu

Primijenite lijek po standardnom protokolu.

Odlaganje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Tevagrastim 30 MIU/0,5 ml otopina za injekciju/infuziju Tevagrastim 48 MIU/0,8 ml otopina za injekciju/infuziju

filgrastim

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Tevagrastim i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Tevagrastim
3. Kako primjenjivati Tevagrastim
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Tevagrastim
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
7. Informacije za samostalno injiciranje
8. Sljedeće informacije namijenjene su samo za zdravstvene radnike

1. Što je Tevagrastim i za što se koristi

Što je Tevagrastim

Tevagrastim je faktor rasta bijelih krvnih stanica (faktor stimulacije kolonije granulocita) i pripada skupini lijekova zvanih citokini. Faktori rasta su proteini koji se prirodno stvaraju u tijelu, ali se mogu proizvesti i primjenom biotehnologije za primjenu kao lijek. Tevagrastim djeluje poticanjem koštane srži na stvaranje većeg broja bijelih krvnih stanica.

Za što se Tevagrastim koristi

Smanjenje broja bijelih krvnih stanica (neutropenija) može se javiti iz nekoliko razloga i čini Vaše tijelo manje sposobnim za borbu protiv infekcije. Tevagrastim stimulira koštanu srž da brže proizvodi nove bijele stanice.

Tevagrastim se može koristiti:

- za povećanje broja bijelih krvnih stanica nakon liječenja kemoterapijom, kako bi se pomoglo spriječiti infekcije;
- za povećanje broja bijelih krvnih stanica nakon transplantacije koštane srži, kako bi se pomoglo spriječiti infekcije;
- prije visokih doza kemoterapije, kako bi se potaknulo koštanu srž da proizvodi više matičnih stanica koje se mogu prikupiti i potom vratiti ih Vama natrag nakon liječenja. Stanice se mogu prikupiti od Vas ili od davatelja. Matične stanice potom se vraćaju u koštanu srž i proizvode krvne stanice;
- za povećanje broja bijelih krvnih stanica ako patite od teške kronične neutropenije, kako bi se pomoglo u borbi protiv infekcija;
- u bolesnika s uznapredovalom HIV infekcijom, što će pomoći smanjiti rizik od infekcija.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Tevagrastim

Nemojte primjenjivati Tevagrastim

- ako ste alergični na filgrastim ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Tevagrastim.

Recite svom liječniku prije početka liječenja **ako imate**:

- anemiju srpastih stanica, jer ovaj lijek može uzrokovati krizu srpastih stanica;
- osteoporozu (bolest kostiju).

Odmah se obratite svom liječniku tijekom liječenja Tevagrastimom **ako**:

- imate iznenadne znakove alergije, poput osipa, svrbeža ili koprivnjače na koži, oticanja lica, usana, jezika ili drugih dijelova tijela, nedostatak zraka, piskanje ili poteškoće u disanju jer to mogu biti znakovi teške alergijske reakcije (preosjetljivost);
- opazite podbuhlost lica ili otečenost gležnjeva, krv u mokraći ili smeđe obojenu mokraću ili primijetite da mokrite manje nego uobičajeno (glomerulonefritis);
- osjetite bol u gornjem lijevom dijelu trbuha (abdomena), bol ispod lijevog rebra ili u vršku lijevog ramena (to mogu biti simptomi uvećane slezene (splenomegalija) ili moguće rupture slezene);
- uočite neobično krvarenje ili stvaranje modrica (to mogu biti simptomi smanjenja broja krvnih pločica (trombocitopenije) sa smanjenom sposobnošću zgrušavanja krvi);
- u bolesnika oboljelih od raka i zdravih darivatelja rijetko je zabilježena upala aorte (velike krvne žile koja prenosi krv iz srca u tijelo), čiji simptomi mogu uključivati vrućicu, bol u trbuhu, malaksalost, bol u leđima i povišene upalne markere. Ako osjetite ove simptome, obavijestite svog liječnika.

Gubitak odgovora na filgrastim

Ako primijetite gubitak odgovora ili nemogućnost održavanja odgovora na liječenje filgrastimom, Vaš će liječnik istražiti razloge zašto se to događa, uključujući i mogućnost nastanka protutijela koja neutraliziraju aktivnost filgrastima.

Vaš liječnik će Vas možda željeti pažljivo pratiti, vidjeti dio 4. upute o lijeku.

Ako ste bolesnik s teškom kroničnom neutropenijom, možete biti u riziku od razvoja raka krvi (leukemije, mijelodisplastičnog sindroma (MDS)). Morate razgovarati sa svojim liječnikom o rizicima od razvoja raka krvi i pretragama koje trebate obaviti. Ako razvijete ili ste skloni razvoju raka krvi, ne smijete primjenjivati Tevagrastim osim ako Vas tako nije uputio liječnik.

Ako ste davatelj matičnih stanica, morate biti u dobi između 16 i 60 godina.

Budite posebno oprezni s drugim lijekovima koji stimuliraju bijele krvne stanice

Tevagrastim je jedan iz skupine lijekova koji potiču stvaranje bijelih krvnih stanica. Vaš liječnik treba uvijek zabilježiti točan naziv lijeka koji koristite.

Drugi lijekovi i Tevagrastim

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Tevagrastim nije ispitivan na trudnicama ili dojiljama.

Tevagrastim se ne preporučuje tijekom trudnoće.

Važno je da obavijestite liječnika:

- ako ste trudni ili dojite;
- mislite da biste mogli biti trudni; ili
- planirate imati dijete.

Ako ostanete trudni tijekom liječenja Tevagrastimom, obavijestite svog liječnika. Osim ako Vaš liječnik ne savjetuje drugačije, morate prestati dobiti ako uzimate Tevagrastim.

Upravljanje vozilima i strojevima

Tevagrastim može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ovaj lijek može uzrokovati omaglicu. Preporučuje se da prije upravljanja vozilima i rada sa strojevima pričekate kako biste vidjeli kako se osjećate nakon uzimanja ovog lijeka.

Tevagrastim sadrži sorbitol

Ovaj lijek sadrži 50 mg sorbitola u jednom mililitru (ml).

Sorbitol je izvor fruktoze. Ako Vi (ili Vaše dijete) imate(ima) nasljedno nepodnošenje fruktoze, rijetki genetski poremećaj, Vi (ili Vaše dijete) ne smijete(smije) primiti ovaj lijek. Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne mogu razgraditi fruktozu sadržanu u ovom lijeku, što može uzrokovati ozbiljne nuspojave. Morate reći svom liječniku prije nego primite ovaj lijek ako Vi (ili Vaše dijete) imate(ima) nasljedno nepodnošenje fruktoze ili ako Vaše dijete više ne može konzumirati slatku hranu ili piće zbog pojave mučnine, povraćanja ili neugodnih nuspojava poput nadutosti, grčeva u trbuhu ili proljeva.

Tevagrastim sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po napunjenoj štrcaljki, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Tevagrastim

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Kako se Tevagrastim primjenjuje i koliko Tevagrastima moram uzeti?

Tevagrastim se obično daje kao dnevna injekcija u tkivo neposredno ispod kože (poznata kao potkožna ili supkutana injekcija). Može se također davati kao polagana dnevna injekcija u venu (poznata kao intravenska infuzija). Uobičajena doza varira ovisno o Vašoj bolesti i tjelesnoj težini. Vaš liječnik će Vam reći koliko Tevagrastima trebate uzeti.

Bolesnici određeni za transplantaciju koštane srži nakon kemoterapije:

Obično ćete primiti svoju prvu dozu Tevagrastima barem 24 sata nakon kemoterapije i barem 24 sata nakon primitka transplantata koštane srži.

Vi ili osobe koje se brinu o Vama možete naučiti kako davati potkožne (supkutane) injekcije tako da možete nastaviti liječenje kod kuće. Međutim, ne smijete to pokušati prije nego što Vas zdravstveni radnik o tome temeljito poduči.

Koliko dugo moram uzimati Tevagrastim?

Tevagrastim ćete morati uzimati dok se broj Vaših leukocita ne vrati u normalu. Provodit će se redovite krvne pretrage kako bi se pratio broj leukocita u Vašem organizmu. Vaš liječnik će Vam reći koliko dugo trebate uzimati Tevagrastim.

Primjena u djece

Tevagrastim se koristi u liječenju djece koja primaju kemoterapiju ili koja boluju od teškog oblika smanjenog broja bijelih krvnih stanica (neutropenije). Doziranje u djece koja primaju kemoterapiju isto je kao i u odraslih.

Ako primijenite više lijeka Tevagrastim nego što ste trebali

Ne povećavajte dozu koju Vam je propisao liječnik. Ako primijenite više lijeka Tevagrastim nego što ste trebali, javite se što prije Vašem liječniku ili ljekarniku.

Ako ste zaboravili primijeniti Tevagrastim

Ako ste propustili injekciju ili ubrizgali premalu količinu lijeka, obratite se liječniku čim je prije moguće. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili propuštenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Važne nuspojave

Važno je da se odmah obratite liječniku

- ako dobijete alergijsku reakciju, uključujući slabost, pad krvnog tlaka, otežano disanje, oticanje lica (anafilaksija), kožni osip, osip sa svrbežom (urtikarija), oticanje lica, usana, usta, jezika ili grla (angioedem) i nedostatak zraka (dispneja).
- ako počnete kašljati, dobijete vrućicu ili počnete otežano disati (dispneja) jer to mogu biti znakovi akutnog sindroma respiratornog distresa (ARDS).
- ako se u Vas razvije oštećenje bubrega (glomerulonefritis). Oštećenje bubrega primijećeno je u bolesnika koji su primili filgrastim. Odmah se javite svom liječniku ako opazite podbuhlost lica ili otečenost gležnjeva, krv u mokraći ili smeđe obojenu mokraću ili ako primijetite da mokrite manje nego inače.
- ako imate bilo koju od sljedećih nuspojava ili njihovu kombinaciju:
 - oticanje ili podbuhlost koji mogu biti povezani s rjeđim mokrenjem, otežano disanje, oticanje trbuha i osjećaj punoće te opći osjećaj umora.Ovi simptomi se obično brzo razvijaju, a mogu biti simptomi stanja koje se naziva „sindrom povećane propusnosti kapilara“ koji uzrokuje izlaženje krvi iz malih krvnih žila unutar tijela i zahtijeva hitnu liječničku pomoć.
- ako imate kombinaciju bilo kojih od sljedećih simptoma:
 - vrućicu ili drhtanje, odnosno osjećaj velike hladnoće, ubrzane otkucaje srca, smetenost ili dezorijentiranost, nedostatak zraka, jaku bol ili neugodu te ljepljivu ili znojnu kožu.To mogu biti simptomi stanja poznatog kao „sepsa“ (ili „otrovanje krvi“), teške infekcije s upalnim odgovorom cijelog tijela koja može biti opasna po život i zahtijeva hitno medicinsko liječenje.
- ako osjetite bol u gornjem lijevom dijelu trbuha (abdomena), bol na lijevoj strani ispod rebra ili bol pri vrhu ramena jer možete imati problem sa slezenom (uvećanje slezene (splenomegalija) ili puknuće (ruptura) slezene).
- ako se liječite zbog teške kronične neutropenije i imate krv u mokraći (hematuriju). Liječnik će Vam možda redovito testirati mokraću ako primijetite tu nuspojavu ili ako su Vam u mokraći nađeni proteini (proteinurija).

Česta nuspojava primjene Tevagrastima je bol u mišićima ili kostima (mišićno-kostana bol), koja se može olakšati uzimanjem standardnih lijekova za ublažavanje boli (analgetika). U bolesnika koji se podvrgavaju transplantaciji matičnih stanica ili koštane srži može se javiti bolest presatka protiv primatelja (engl. *graft versus host disease*, GvHD) – to je reakcija stanica davatelja protiv bolesnika koji prima presađak, čiji znakovi i simptomi uključuju osip na dlanovima ili tabanima te vrijedove i rane u ustima, crijevima, jetri, koži ili na očima, plućima, vagini i zglobovima.

U zdravih davatelja matičnih stanica može se uočiti porast bijelih krvnih stanica (leukocitoza) i pad trombocita (krvnih pločica). Pad broja trombocita smanjuje sposobnost zgrušavanja krvi (trombocitopenija). To će nadzirati Vaš liječnik.

Mogu se javiti sljedeće nuspojave:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- pad broja trombocita, što smanjuje sposobnost zgrušavanja krvi (trombocitopenija)
- nizak broj crvenih krvnih stanica (anemija)
- glavobolja
- proljev
- povraćanje
- mučnina
- neuobičajeni gubitak ili prorjeđivanje kose (alopecija)
- umor
- bolovi i oticanje sluznice probavnog trakta od usta do anusa (upala sluznice)
- vrućica (pireksija)

Često (mogu se javiti do 1 na 10 osoba):

- upala dišnih puteva u plućima (bronhitis)
- infekcija gornjeg dijela dišnog sustava
- infekcija mokraćnog sustava
- smanjeni apetit
- poteškoće sa spavanjem (nesanica)
- omaglica
- smanjen osjećaj osjeta, osobito na koži (hipoestezija)
- trnci ili utrnulost šaka ili stopala (parestezija)
- nizak krvni tlak (hipotenzija)
- visok krvni tlak (hipertenzija)
- kašalj
- iskašljavanje krvi (hemoptiza)
- bol u ustima i grlu (orofaringealna bol)
- krvarenje iz nosa (epistaksa)
- zatvor
- bol u ustima
- povećanje jetre (hepatomegalija)
- osip
- crvenilo kože (eritem)
- grčevi u mišićima
- bol kod mokrenja (dizurija)
- bol u prsnom košu
- bol
- opća slabost (astenija)
- opće loše osjećanje (malaksalost)
- oticanje šaka i stopala (periferni edem)
- porast određenih enzima u krvi
- promjene rezultata krvnih pretraga
- reakcija na transfuziju

Manje često (mogu se javiti do 1 na 100 osoba):

- porast broja bijelih krvnih stanica (leukocitoza)
- alergijska reakcija (preosjetljivost)
- odbacivanje transplantirane koštane srži (bolest presatka protiv primatelja)

- visoke razine mokraćne kiseline u krvi, što može uzrokovati giht (hiperuricemija) (povišena razina mokraćne kiseline u krvi)
- oštećenje jetre uzrokovano začepljenjem malih vena unutar jetre (venookluzivna bolest)
- pluća ne funkcioniraju kako bi trebala, što dovodi do nedostatka zraka (zatajenje disanja)
- oticanje i/ili nakupljanje tekućine u plućima (plućni edem)
- upala pluća (intersticijska plućna bolest)
- abnormalni nalazi rendgenskog snimanja pluća (infiltracija pluća)
- krvarenje iz pluća (plućno krvarenje)
- smanjen unos (apsorpcija) kisika kroz pluća (hipoksija)
- neravan osip na koži (makulopapularni osip)
- bolest koja uzrokuje smanjenje gustoće kostiju, zbog čega su kosti slabije, krhkije i sklonije lomu (osteoporoza)
- reakcija na mjestu injekcije

Rijetko (mogu se javiti do 1 na 1000 osoba):

- jaka bol u kostima, prsnom košu, crijevima ili zglobovima (anemija srpastih stanica s krizom)
- iznenadna, po život opasna alergijska reakcija (anafilaktička reakcija)
- bol i oticanje zglobova, slično gihtu (pseudogiht)
- promjene u načinu na koji tijelo regulira tekućine unutar tijela, što može dovesti do otečenosti (poremećaji volumena tekućine)
- upala krvnih žila u koži (kutani vaskulitis)
- uzdignute, bolne, tamnoplave promjene na koži na udovima te ponekad na licu i vratu praćene vrućicom (Sweetov sindrom)
- pogoršanje reumatoidnog artritisa
- neuobičajene promjene u mokraći
- smanjena gustoća kostiju
- upala aorte (velika krvna žila koja prenosi krv iz srca u tijelo), vidjeti dio 2.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Tevagrastim

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i napunjenoj štrcaljki iza oznake ili "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2° C - 8° C).

Unutar roka valjanosti i za ambulatnu primjenu, lijek se smije izvaditi iz hladnjaka (2 °C – 8 °C) i čuvati na temperaturi do 25 °C tijekom jednokratnog perioda trajanja do 4 dana. Ako se ne primijeni unutar ta 4 dana, lijek se smije vratiti u hladnjak (2 °C – 8 °C) i čuvati tamo do isteka roka valjanosti. Ako se lijek čuva duže od 4 dana na temperaturi iznad 8 °C, napunjene štrcaljke moraju se baciti.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je zamućen ili sadržava čestice.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Tevagrastim sadrži

- Djelatna tvar je filgrastim. Jedan ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 60 milijuna internacionalnih jedinica [MIU] (600 mikrograma) filgrastima.
Tevagrastim 30 MIU/0,5 ml otopina za injekciju/infuziju: Jedna napunjena štrcaljka sadrži 30 milijuna internacionalnih jedinica [MIU] (300 mikrograma) filgrastima u 0,5 ml otopine.
Tevagrastim 48 MIU/0,8 ml otopina za injekciju/infuziju: jedna napunjena štrcaljka sadrži 48 milijuna internacionalnih jedinica [MIU] (480 mikrograma) filgrastima u 0,8 ml otopine.
- Drugi sastojci su: natrijev hidroksid, ledena acetatna kiselina, sorbitol, polisorbat 80, voda za injekcije.

Kako Tevagrastim izgleda i sadržaj pakiranja

Tevagrastim je otopina za injekciju/infuziju u napunjenoj štrcaljki. Tevagrastim je bistra i bezbojna otopina. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 0,5 ml ili 0,8 ml otopine.

Tevagrastim je dostupan u pakiranju od 1, 5 ili 10 napunjenih štrcaljki ili u višestrukom pakiranju od 10 (2 pakiranja od 5) napunjenih štrcaljki s iglom za injekciju te sa ili bez zaštite za iglu. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Njemačka

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 5 266 0203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

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 19 630330

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

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

Eesti

Norge

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 211 880 5000

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 1912 7700

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Specifar A.B.E.E., Ελλάδα
Τηλ: +30 211 880 5000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 673 23 666

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland 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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u .

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Informacije za samostalnu primjenu lijeka

Ovo poglavlje sadrži informacije o tome kako možete sami sebi davati injekcije lijeka Tevagrastim. Važno je napomenuti da ne pokušavate davati injekcije sami sebi ako Vam liječnik ili medicinska sestra nisu objasnili postupak. Ako niste sigurni u postupak samostalnog davanja injekcije ili imate bilo kakvih pitanja, molimo Vas da pitate liječnika ili medicinsku sestru za pomoć.

Važno je upotrijebljene štrcaljke odložiti u neprobojnom spremniku.

Kako samostalno primijeniti Tevagrastim?

Injekciju ćete si trebati dati u tkivo neposredno ispod kože. To je poznato kao supkutana (potkožna) injekcija. Injekcije ćete trebati primjenjivati svaki dan u isto vrijeme.

Oprema koju trebate

Da biste si dali injekciju trebati ćete sljedeće:

- napunjenu štrcaljku lijeka Tevagrastim;
- tupfer natopljen alkoholom ili slično;

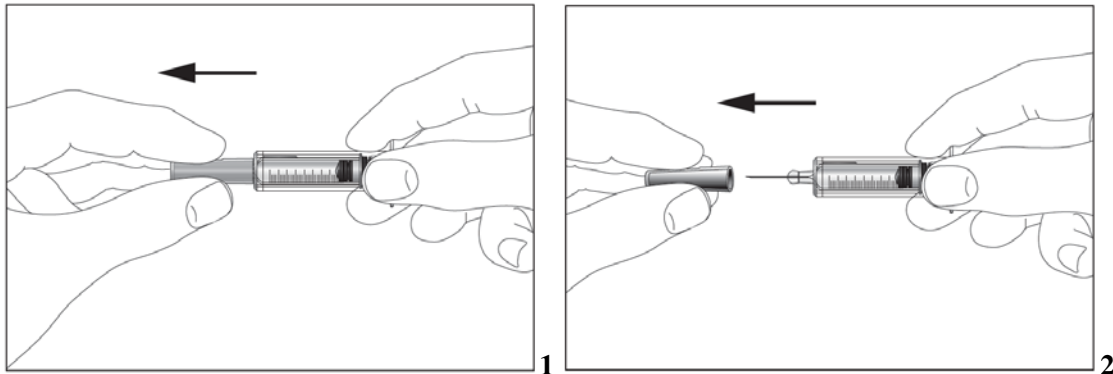
Što trebate napraviti prije nego si date potkožnu injekciju lijeka Tevagrastim?

1. Pokušajte samostalno primijeniti injekciju svaki dan u isto vrijeme.
2. Uzmite napunjenu štrcaljku lijeka Tevagrastim iz hladnjaka.
3. Provjerite datum roka valjanosti na naljepnici napunjene štrcaljke (EXP). Ne uzimajte lijek ako je istekao zadnji dan navedenog mjeseca.
4. Provjerite izgled lijeka Tevagrastim. Mora biti bistra i bezbojna tekućina . Ne smijete primijeniti otopinu lijeka ako sadrži čestice.
5. Za ugodniju primjenu injekcije, ostavite napunjenu štrcaljku na sobnoj temperaturi 30 minuta, odnosno dok ne poprimi sobnu temperaturu ili je držite u rukama nekoliko minuta. Ne zagrijavajte Tevagrastim na bilo koji drugi način (na primjer, *ne* zagrijavajte ju u mikrovalnoj pećnici ili vrućoj vodi).
6. *Ne* uklanjajte poklopac sa štrcaljke dok ne bude spremna za injiciranje.
7. **Temeljito operite ruke.**
8. Pronađite udobno, dobro osvijetljeno mjesto i stavite sve što trebate tako da Vam je pri ruci (napunjenu štrcaljku lijeka Tevagrastim, tupfer natopljen alkoholom).

Kako pripremiti Tevagrastim injekciju?

Prije nego primijenite Tevagrastim injekciju morate učiniti sljedeće:

1. Držite štrcaljku i nježno skinite pokrov igle bez odvijanja. Povucite ravno kao što je prikazano na slikama 1 i 2. Ne dodirujte iglu niti ne gurajte klip.

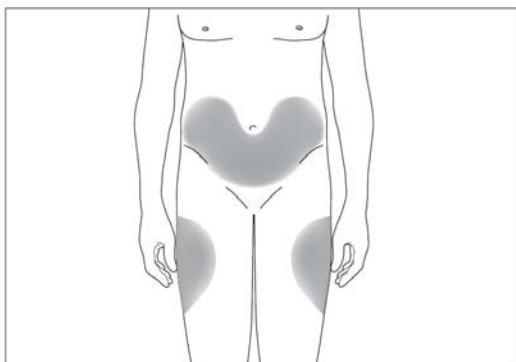


2. Možda primijetite male mjehuriće zraka u napunjenoj štrcaljki. U slučaju da su mjehurići zraka prisutni, nježno lupkajte štrcaljku prstima sve dok mjehurići zraka ne dođu na vrh štrcaljke. Sa štrcaljkom usmjerenom prema gore, istisnite sav zrak iz štrcaljke gurajući klip prema gore.
3. Štrcaljka ima označenu skalu na trupu. Gurajte klip sve do broja na štrcaljki koji odgovara dozi lijeka Tevagrastim (u mililitrima, ml) koju Vam je propisao liječnik.
4. Provjerite još jedanput da budete sigurni u točnu dozu lijeka Tevagrastim u štrcaljki.
5. Sada možete upotrijebiti napunjenu štrcaljku.

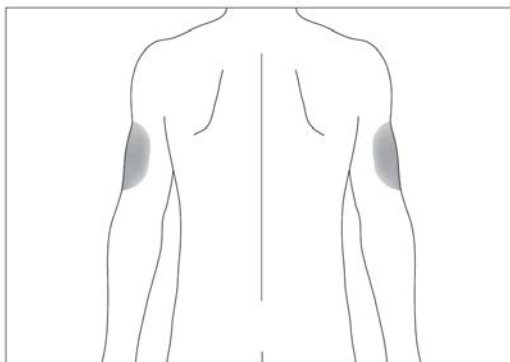
Na koje mjesto trebate primijeniti injekciju?

Najprikladnija mjesta za samostalnu primjenu injekcije su:

- gornji dio bedara; te
- trbuh, osim područja oko pupka (vidjeti sliku 3).



3



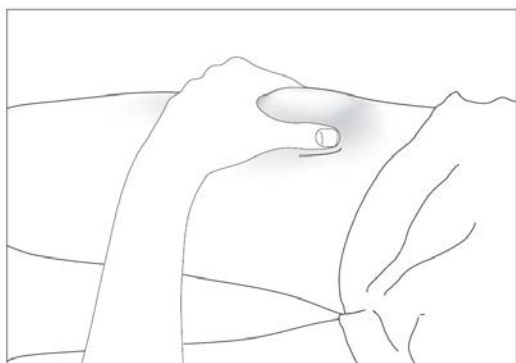
4

Ako Vam netko drugi daje injekciju, ona se može primijeniti i na stražnji dio nadlaktica (vidjeti sliku 4).

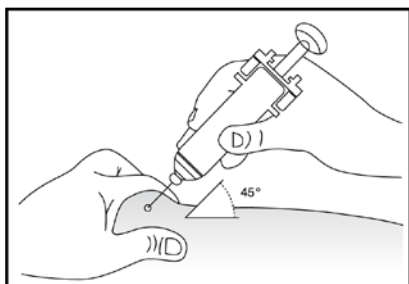
Bolje je mijenjati mjesto injiciranja svaki dan da se izbjegne osjetljivost (bol) na jednom mjestu primjene.

Kako primijeniti injekciju ?

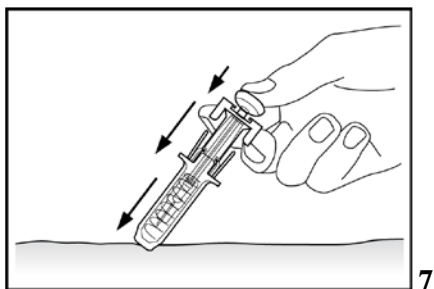
1. Dezinficirajte kožu na mjestu injiciranja tupferom natopljenim alkoholom te nakon toga uhvatite kožu između palca i kažiprsta, bez stiskanja (vidjeti sliku 5).
2. Ubodite iglu u kožu onako kako su Vam pokazali medicinska sestra ili liječnik (vidjeti sliku 6).
3. Povucite lagano klip prema van, tako da provjerite da li ste možda pogodili krvnu žilu. Ako vidite krv u štrcaljki, izvadite iglu i ponovo uvedite na drugo mjesto.
4. Injicirajte tekućinu polagano i ravnomjerno, cijelo vrijeme držeći kožu između prstiju sve dok se ne istisne ukupna doza i klip ne dođe do kraja. Ne popuštajte pritisak na klip!
5. Injicirajte isključivo dozu koju Vam je liječnik propisao.
6. Nakon injiciranja tekućine, izvadite iglu zadržavajući pritisak na klip i nakon toga pustite kožu između prstiju.
7. Pustite klip. Zaštita za iglu će brzo prekriti iglu (vidjeti sliku 7).



5



6



Zapamtite

Ako imate bilo kakvih problema, molimo Vas obratite se liječniku ili medicinskoj sestri za pomoć i savjet.

Odlaganje upotrijebljenih štrcaljki

- Zaštita za iglu sprečava ozljede iglom nakon uporabe, stoga nema nekih posebnih mjera opreza prilikom zbrinjavanja. Štrcaljku zbrinite kako su Vam objasnili liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik.

8. Slijedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima

Tevagrastim ne sadrži konzervanse. Zbog moguće mikrobiološke kontaminacije, štrcaljke s lijekom Tevagrastim namijenjene su samo za jednokratnu primjenu.

Slučajno izlaganje temperaturama zamrzavanja ne utječe negativno na stabilnost lijeka Tevagrastim.

Tevagrastim se ne smije razrjeđivati s otopinom natrijeva klorida. Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim s niže navedenima. Razrijeđeni filgrastim se može adsorbirati na staklo i plastični materijal, osim ako se ne razrijedi kako je niže navedeno.

Ukoliko je potrebno, Tevagrastim se može razrijediti s otopinom 5 %-tnom otopinom glukoze za infuziju (50 mg/ml). Ne preporuča se razrjeđivanje do koncentracije niže od 0,2 MIU (2 µg) po ml. Prije primjene otopinu treba vizualno pregledati. Primijeniti se smije samo bistra otopina bez čestica. Za bolesnike koji su liječeni filgrastimom koji je razrijeđen na koncentracije niže od 1,5 MIU (15 µg) po ml, treba se dodati ljudski serumski albumin (HSA) dok se ne postigne koncentracija od 2 mg/ml. Primjer: U konačni volumen injekcije od 20 ml s ukupnom dozom filgrastima manjom od 30 MIU (300 µg), treba dodati 0,2 ml otopine ljudskog albumina čija je koncentracija 200 mg/ml (20 %). Kad se razrjeđuje s 5 %-tnom otopinom glukoze za infuziju (50 mg/ml), Tevagrastim je kompatibilan sa staklom i različitim vrstama plastičnih materijala uključujući PVC, poliolefin (ko-polimer polipropilena i polietilena) i polipropilen.

Nakon razrjeđenja: Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni razrijeđene otopine za infuziju tijekom 24 sata na temperaturama od 2°C do 8°C. S mikrobiološkog stajališta, lijek treba odmah primijeniti. Ako se ne primjeni odmah, uvjeti i vrijeme čuvanja su odgovornost korisnika i normalno ne bi trebali biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Uporaba napunjene štrcaljke sa zaštitom za iglu

Zaštita za iglu prekriva iglu nakon injiciranja da bi se spriječile eventualne ozljede. To ne utječe na normalno funkcioniranje štrcaljke. Pritisnite klip polako i ravnomjerno do kraja, sve dok se ne istisne ukupna doza. Nakon injiciranja izvadite iglu zadržavajući pritisak na klip. Kada popustite pritisak na klip, zaštita za iglu će prekriti iglu.

Odlaganje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.