

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Tevagrastim 30 milljón a.e./0,5 ml stungulyf/innrennslislyf, lausn
Tevagrastim 48 milljón a.e./0,8 ml stungulyf/innrennslislyf, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af stungulyfi/innrennslislyfi, lausn inniheldur 60 milljón alþjóðlegar einingar (600 µg) af filgrastimi.

Tevagrastim 30 milljón a.e./0,5 ml stungulyf/innrennslislyf, lausn

Hver áfyllt sprauta inniheldur 30 milljón a.e. (300 µg) af filgrastimi í 0,5 ml innrennslis-/stungulausn.

Tevagrastim 48 milljón a.e./0,8 ml stungulyf/innrennslislyf, lausn

Hver áfyllt sprauta inniheldur 48 milljón a.e. (480 µg) af filgrastimi í 0,8 ml innrennslis-/stungulausn.

Filgrastim (raðbrigða methionyl hvítkornavaxtarþáttur manna) er framleitt í *Escherichia coli* K802 með raðbrigða erfðatækni.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver ml af lausn inniheldur 50 mg af sorbitóli.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf/innrennslislyf, lausn.

Tær, litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Tevagrastim er ætlað að stytta þann tíma sem daufkýrningafæð varir og draga úr tíðni daufkýrningafæðar með hita hjá sjúklingum sem fá viðurkennda frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð vegna illkynja sjúkdóma (að undanskildu langvinnu kýrningahvítblæði og mergmisþroskaheilkenni og til að stytta þann tíma sem daufkýrningafæð varir hjá sjúklingum sem gangast undir beinmergseyðandi (myeloablative) meðferð á undan beinmergsígræðslu þegar talin er augin hættu á langvarandi, alvarlegri daufkýrningafæð. Öryggi og verkun filgrastims er sambærileg hjá börnum og fullorðnum sem fá frumueyðandi krabbameinslyfjameðferð.

Tevagrastim er ætlað til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið (mobilisation of peripheral blood progenitor cells [PBPC]).

Hjá sjúklingum, bæði börnum og fullorðnum, með alvarlega meðfædda, lotubundna eða daufkýrningafæð af óþekktum orsökum (ideopathic), þar sem magn daufkýrninga (Absolute Neutrophil Count, ANC) er $\leq 0,5 \times 10^9/l$ og saga um alvarlegar eða síendurteknar sýkingar er ráðlögð langtíameðferð með Tevagrastim, til að auka daufkýrningamagn og draga úr tíðni og tímalengd sýkingatengdra atburða.

Tevagrastim er notað í meðferð langvarandi daufkýrningafæðar (ANC jafnt og eða minna en $1,0 \times 10^9/l$), hjá sjúklingum með langt gengna HIV-sýkingu, til að draga úr hættu á bakteríusýkingum þegar önnur meðferðarúrræði eru ekki möguleg.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Filgrastin á aðeins að gefa í samráði við krabbameinsmiðstöð sem hefur reynslu í notkun hvítkornavaxtaþátta (G-CSF) og blóðsjúkdómafræðum og býr yfir nauðsynlegum greiningarbúnaði til slíkra meðferða. Losunar- og söfnunaraðgerðirnar skal framkvæma í samráði við krabbameins- og blóðsjúkdómamiðstöð með viðunnandi reynslu á þessu sviði og aðstöðu til að hafa eftirlit með blóðmyndandi frumum.

Viðurkennd frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð

Skammtar

Ráðlagður skammtur af filgrastimi er 0,5 milljón a.e. (5 µg)/kg á dag. Fyrsta skammtinn af filgrastimi skal gefa í fyrsta lagi 24 klst. eftir gjöf krabbameinslyfja. Í slembuðum klínískum rannsóknum var notast við 23 milljón a.e. (230 µg)/m² dagskammta (4,0 til 8,4 µg/kg/dag), gefnum í sprautu undir húð.

Daglegri gjöf filgrastims skal halda áfram fram yfir lægsta gildi daufkyrninga og þangað til daufkyrningar hafa náð eðlilegum gildum á nýjan leik. Eftir viðurkenndar krabbameinslyfjameðferðir við æxlum, eitlaæxlum og hvítblæði þarf allt að 14 daga meðferð til að fullnægja þessum skilyrðum. Eftir innleiðslu- og upprættingarmeðferð (induction and consolidation treatment) við bráðu kyrningahvítblæði getur þurft talsvert lengri meðferð (allt að 38 daga), allt eftir tegund, skömmtum og áætlun krabbameinslyfjamæðar sem notuð er.

Hjá sjúklingum sem fá frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð verður skammvinn hækkun daufkyrninga, yfirleitt 1-2 dögum eftir að meðferð með filgrastimi hefst. Þrátt fyrir það er nauðsynlegt að halda áfram filgrastim meðferð þar til magn daufkyrninga hefur náð áætluðu lágmarki og náð eðlilegum gildum til að viðhalda virkni meðferðarinnar. Ekki er mælt með að filgrastim meðferð sé hætt áður en magn daufkyrninga hefur náð áætluðu lágmarki.

Lyfjagjöf

Gefa má filgrastim með inndælingu undir húð daglega eða sem daglegt innrennsli í bláæð, þynnt í 5% glúkósainnrennsllausn gefin á 30 mínútum (sjá kafla 6.6). Yfirleitt er æskilegra að gefa lyfið með inndælingu undir húð. Niðurstöður rannsóknar þar sem gefinn var einn skammtur gefa vísbendingu um að sé lyfið gefið í bláæð geti það stýtt þann tíma sem verkun lyfsins varir. Ekki liggur fyrir hvert klínískt mikilvægi þessa er þegar gefnir eru fleiri skammtar. Val íkomuleiðar fer eftir klínískum aðstæðum hverju sinni.

Sjúklingar sem hafa fengið beinmergsígræðslu í kjölfar beinmergsfrumueyðingar (myeloablatve therapy)

Skammtar

Ráðlagður byrjunarskammtur af filgrastimi er 1,0 milljón a.e. (10 µg)/kg á dag.

Fyrsta skammtinn af filgrastimi skal ekki gefa í fyrsta lagi 24 klst. í kjölfarfrumudrepandi krabbameinslyfjameðferð eða í fyrsta lagi 24 klst. í kjölfar beinmergsígræðslu.

Þegar lægsta gildi daufkyrninga er náð skal títra dagsskammt filgrastims eftir gildi daufkyrninga sem hér segir:

Magn daufkyrninga	Breyting á filgrastim- skammti
$> 1,0 \times 10^9/l$ í þrjá daga samfleytt	Minnka í 0,5 milljón a.e. (5 µg)/kg á dag
Síðan, ef ANC helst $> 1,0 \times 10^9/l$ í þrjá daga í viðbót	Hætta filgrastim- meðferð
Ef ANC lækkar í $< 1,0 \times 10^9/l$ meðan á meðferð stendur skal auka filgrastim- skammtinn að nýju samkvæmt skrefunum hér að ofan	

ANC = heildarfjöldi daufkyrninga

Lyfjagjöf

Gefa má filgrastim sem innrennsli í bláæð á 30 mínútum eða 24 klst. eða með samfelldu innrennsli undir húð í 24 klst. Þynna á filgrastim í 20 ml af 5% glúkósainnrennslislausn (sjá kafla 6.6).

Til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið, hjá sjúklingum sem undirgangast mergbælandi eða mergeyðandi meðferð, sem síðan gangast undir ígræðslu samgena (autologous) stofnfrumna blóðmyndandi frumna

Skammtar

Ráðlagður skammtur af filgrastimi þegar það er notað eitt og sér til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið, er 1,0 milljón a.e. (10 µg)/kg á dag í 5 til 7 daga í röð. Tímasetning hvítfrumusöfnunar (leukapheresis): Oft nægir hvítfrumusöfnun einu sinni eða tvisvar sinnum á 5. eða 6. degi. Undir öðrum kringumstæðum getur frekari hvítfrumusöfnun verið nauðsynleg. Halda skal áfram að gefa filgrastim- skammta allt til síðustu hvítfrumusöfnunar.

Ráðlagður skammtur af filgrastimi til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið, eftir beinmergfrumubælandi krabbameinslyfjameðferð er 0,5 milljón a.e. (5 µg)/kg á dag, frá fyrsta degi eftir að lyfjameðferð líkur þar til að magn daufkyrninga hefur náð áætluðu lágmarksgildi og náð eðlilegum mörkum að nýju. Hvítfrumusöfnun skal fara fram á tímabilinu þegar ANC hækkar úr $< 0,5 \times 10^9/l$ í $> 5,0 \times 10^9/l$. Hjá sjúklingum sem hafa ekki gengist undir umfangsmikla krabbameinslyfjameðferð dugar ein hvítfrumusöfnun oft. Undir öðrum kringumstæðum er mælt með frekari hvítfrumusöfnun.

Lyfjagjöf

Filgrastim til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið þegar það er notað eitt sér:

Gefa má filgrastim sem samfelldu innrennsli undir húð í 24 klst eða sem inndælingu undir húð. Þegar lyfið er gefið með innrennsli skal þynna filgrastim í 20 ml af 5% glúkósainnrennslislausn (sjá kafla 6.6).

Filgrastim til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið eftir mergbælandi krabbameinslyfjameðferð:

Gefa skal filgrastim með inndælingu undir húð.

Til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið hjá heilbrigðum gjöfum, fyrir ósamgena (allogeneic) ígræðslu stofnfrumna blóðmyndandi frumna.

Skammtar

Til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið hjá heilbrigðum gjöfum skal gefa filgrastim í 1,0 milljón a.e. (10 µg)/kg skömmtum á dag í 4 til 5 daga samfleytt. Hvítfrumusöfnun skal hefjast á 5. degi og halda áfram allt að 6. degi, sé þess þörf, til að safna 4×10^6 CD34⁺ frumum fyrir hvert kg af líkamsþyngd mergþegans.

Lyfjagjöf

Gefa skal filgrastim með inndælingu undir húð.

Í sjúklingum með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð (Severe Chronic Neutropenia, SCN)

Skammtar

Meðfædd daufkyrningafæð

Ráðlagður byrjunarskammtur er 1,2 milljón a.e. (12 µg)/kg á dag, gefinn sem einn skammtur eða sem dreifðir skammtar.

Sjálfvakin- eða lotubundin daufkyrningafæð

Ráðlagður byrjunarskammtur er 0,5 milljón a.e. (5 µg)/kg á dag, gefinn sem einn skammtur eða sem dreifðir skammtar.

Breyting á skammti

Filgrastim skal gefið daglega sem inndæling undir húð þar til fjöldi daufkyrninga er orðinn hærri en $1,5 \times 10^9/l$ og helst stöðugt yfir þeim mörkum. Þegar þessum árangri hefur verið náð skal finna þann lágmarksskammt sem viðheldur þessu gildi. Lengri tíma dagleg lyfjagjöf er nauðsynleg til að viðhalda viðunandi gildi daufkyrninga. Eftir 1 til 2 vikna meðferð má tvöfalda eða helminga skammtinn eftir svörum sjúklings. Eftir þann tíma má breyta skammtinum á 1 til 2 vikna fresti til að viðhalda meðalfjölda daufkyrninga á milli $1,5 \times 10^9/l$ og $10 \times 10^9/l$. Íhuga má að hækka skammta hraðar hjá sjúklingum sem fá alvarlegar sýkingar. Í klínískum rannsóknum sýndu 97 % sjúklinga, sem svöruðu meðferðinni, fullkomin viðbrögð við skömmtum sem voru $\leq 2,4$ milljón a.e. (24 µg)/kg á dag. Langtímaöryggi filgrastim skammta stærri en 2,4 milljón a.e. (24 µg)/kg á dag hjá sjúklingum með SCN hefur ekki verið staðfest.

Lyfjagjöf

Meðfædd, sjálfvakin eða lotubundin daufkyrningafæð:

Gefa skal filgrastim með inndælingu undir húð.

HIV sýktir sjúklingar

Skammtar

Til meðferðar á daufkyrningafæð

Ráðlagður upphafsskammtur af filgrastimi er 0,1 milljón a.e. (1 µg)/kg á dag og skal auka skamma smám saman í mest 0,4 milljón a.e. (4 µg)/kg á dag þar til eðlilegt magn daufkyrninga næst og helst stöðugt ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). Í klínískum rannsóknum hafa yfir 90 % sjúklinga svarað þessum skömmtum og miðgildi þess þar til fjöldi daufkyrninga var orðinn eðlilegur var 2 dagar.

Lítill hópur sjúklinga (innan við 10 %) þurftu skammta sem námu allt að 1,0 milljón a.e. (10 µg)/kg á dag til að ná eðlilegum fjölda daufkyrninga.

Til að viðhalda eðlilegu magni daufkyrninga

Þegar daufkyrningafæð hefur verið snúið við skal finna þann lágmarksskammt sem viðheldur eðlilegum fjölda daufkyrninga. Mælt er með því að byrjað sé á að breyta skammtinum í 30 milljón a.e. (300 µg) sem gefinn er annan hvern dag. Frekari breytingar á skömmtum gætu verið nauðsynlegar, eftir ANC-magni sjúklings, til að halda fjölda daufkyrninga yfir $2,0 \times 10^9/l$. Í klínískum rannsóknum þurfti 30 milljón a.e. (300 µg) skammta 1 til 7 daga vikunnar til að viðhalda $ANC > 2,0 \times 10^9/l$, þar sem miðgildi skammtatíðni var 3 dagar í viku. Langtímanotkun lyfsins kann að vera nauðsynleg til að viðhalda $ANC > 2,0 \times 10^9/l$.

Lyfjagjöf

Meðferð við daufkyrningafæð eða þegar reynt er að viðhalda eðlilegum daufkyrningafjölda:

Gefa skal filgrastim með inndælingu undir húð.

Hópar með sérþarfir

Aldraðir

Klínískar rannsóknir á filgrastimi hafa haft lítinn fjölda aldraðra sjúklinga í úrtakinu en ekki hafa verið gerðar sérstakar rannsóknir á þessum hópi og því er ekki hægt að gefa sérstakar ráðleggingar um skammtastærð fyrir hann.

Sjúklingar með nýrna- eða lifrarvandamál

Rannsóknir á áhrifum filgrastims á sjúklinga með alvarlega skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi hafa sýnt svipuð lyfhrif og lyfjahvörf og hjá venjulegum einstaklingum. Breytingar á skömmtum eru óþarfar hjá þessum sjúklingum.

Notkun hjá börnum með alvarlega, langvarandi dauðkyrningafæð og krabbamein

65% sjúklinga í klínísku rannsókninni á alvarlegri, langvarandi dauðkyrningafæð voru undir 18 ára aldri. Virkni meðferðar var skýr fyrir þennan aldursóp, sem innihélt flesta sjúklinga með meðfædda dauðkyrningafæð. Enginn munur kom fram á öryggi meðferðar hjá börnum sem fengu meðferð við SCN.

Gögn úr klínískum rannsóknum á börnum benda til þess að verkun og öryggi filgrastims sé svipað hjá börnum og fullorðnum sem sæta frumdrepani krabbameinslyfjameðferð.

Ráðlagðir skammtar fyrir börn eru þeir sömu og hjá fullorðnum sem fá beinmergsbælandi krabbameinslyfjameðferð.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur fyrir allar ábendingar

Ofnæmi

Tilkynnt hefur verið um ofnæmi, þ.m.t. bráðafnæmisviðbrögð, við upphaflega meðferð eða síðari meðferðir hjá sjúklingum sem fá meðferð með filgrastimi. Hætta á meðferð með filgrastimi fyrir fullt og allt hjá sjúklingum með ofnæmi sem skiptir máli klínískt. Sjúklingar með sögu um ofnæmi fyrir filgrastimi eða pegfilgrastimi mega ekki fá filgrastim.

Aukaverkanir á lungu

Greint hefur verið frá aukaverkunum á lungu, einkum millivefslungnasjúkdómi, eftir notkun kyrningavaxtarþátta (G-CSF). Vera má að sjúklingar með nýlega sögu um lungnaíferð eða lungnabólgu séu í meiri hættu. Einkenni frá lungum, til dæmis hósti, hiti og mæði, ásamt myndgreiningu sem sýnir lungnaíferð, sem og versnandi lungnastarfsemi geta verið fyrstu vísbendingar um brátt andnaðarheilkenni (acute respiratory distress syndrome [ARDS]). Stöðva skal meðferð með filgrastimi og veita viðeigandi meðferð.

Nýrahnoðrabólga

Greint hefur verið frá nýrahnoðrabólgu hjá sjúklingum sem fá filgrastim og pegfilgrastim. Yfirleitt gekk nýrahnoðrabólga til baka eftir að skammtar voru minnkaðir eða notkun filgrastims eða pegfilgrastims var hætt. Mælt er með því að framkvæma reglulegar þvagrannsóknir.

Háræðalekaheilkenni

Greint hefur verið frá háræðalekaheilkenni, sem getur verið lífshættulegt ef það er ekki meðhöndlað strax, eftir gjöf kyrningavaxtarþáttar (G CSF), en það einkennist af lágþrýstingi, blóðalbúmínlækkun, bjúg og blóðstyrkt (hemoconcentration). Fylgjast skal náið með sjúklingum sem fá einkenni háræðalekaheilkennis og veita þeim hefðbundna einkenameðferð sem gæti falið í sér gjörgæslumeðferð (sjá kafla 4.8).

Miltisstækkun og miltisrof

Greint hefur verið frá miltisstækkun sem yfirleitt er einkennalaus og tilvikum um miltisrof hjá sjúklingum og heilbrigðum gjöfum eftir gjöf filgrastims. Sumum tilvik miltisrofs voru banvæn. Því skal fylgjast náið með stærð milta (t.d. klínísk skoðun, ómskoðun). Íhuga skal möguleika á miltisrofi hjá gjöfum og/eða sjúklingum sem greina frá verkjum vinstra megin í ofanverðu kviðarholi eða verkjum efst í öxl. Skammtaminnkun reyndist geta dregið úr eða stöðvað miltisstækkunina hjá sjúklingum með alvarlega langvarandi daufkyrningafæð en hjá 3% sjúklinga reyndist brotnám milta nauðsynlegt.

Illkynja frumvöxtur

Kyrningavaxtarþáttur getur örvað vöxt kyrningafrumna *in vitro* og svipaðra áhrifa er e.t.v. einnig að vænta *in vivo* hvað varðar einstakar frumur sem ekki eru kyrningar.

Mergmisproskaheilkenni eða langvinnt kyrningahvítblæði

Öryggi og verkun við notkun filgrastims handa sjúklingum með mergmisproska (myelodysplastic syndrome) eða langvarandi kyrningahvítblæði hefur ekki verið staðfest. Filgrastim er ekki ætlað til notkunar undir þessum kringumstæðum. Þess skal sérstaklega gætt að greina kímmyndun (blast transformation) langvarandi kyrningahvítblæðis frá bráðu kyrningahvítblæði.

Brátt kyrningahvítblæði

Í ljósi þess að takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun hjá sjúklingum með síðkomið (secondary) brátt kyrningahvítblæði skal gæta varúðar við gjöf filgrastim. Öryggi og verkun við notkun filgrastims hjá *de novo* sjúklingum með brátt kyrningahvítblæði, sem eru yngri en 55 ára, með hagstæðar litningabreytingar [$t(8;21)$, $t(15;17)$ og $inv(16)$] hefur ekki verið staðfest.

Blóðflagnafæð

Greint hefur verið frá blóðflagnafæð hjá sjúklingum sem fá filgrastim. Fylgjast skal náið með fjölda blóðflagna, sérstaklega á fyrstu vikum meðferðar með filgrastimi. Íhuga skal að hætta meðferð með filgrastimi tímabundið eða minnka skammta hjá sjúklingum með langvarandi, alvarlega daufkyrningafæð sem fá blóðflagnafæð (fjöldi blóðflagna $< 100 \times 10^9/l$).

Hvítfrumnafjölgun

Fjöldi hvítra blóðkorna, $100 \times 10^9/l$ eða meiri, hefur sést hjá innan við 5% krabbameinssjúklinga sem fengu stærri skammta af filgrastim en $0,3$ milljón a.e./kg/dag ($3 \mu g/kg/dag$). Ekki hefur verið greint frá neinum aukaverkunum sem beinlínis tengjast þessari hvítfrumnafjölgun. Þó er mælt með því að fylgst sé reglulega með fjölda hvítra blóðkorna meðan á meðferð með filgrastim stendur vegna hugsanlegrar hættu samfara alvarlegri hvítfrumnafjölgun. Ef fjöldi hvítra blóðkorna fer yfir $50 \times 10^9/l$ eftir að ætlað lágmark er að baki, skal þegar í stað hætta notkun filgrastim. Meðan filgrastim er gefið til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið skal hins vegar hætta notkun filgrastim eða minnka skammt þess ef fjöldi hvítkorna verður $> 70 \times 10^9/l$.

Mótefnamyndun

Eins og við á um öll prótein sem notuð eru í lækningaskyni er hugsanlegt að mótefni myndist gegn þeim. Tíðni myndunar mótefna gegn filgrastimi er yfirleitt lág. Bindandi mótefni koma fram, eins og búast má við með öllum líftæknilyfjum; Hins vegar hafa þau ekki verið tengd hlutleysandi virkni hingað til.

Ósæðarbólga

Greint hefur verið frá ósæðarbólgu í kjölfar lyfjagjafar með kyrningavaxtarþætti (G-CSF) hjá heilbrigðum einstaklingum (gjöfum) og hjá krabbameinssjúklingum. Einkennin sem komu fram voru m.a. hiti, kviðverkir, lasleiki, bakverkur og fjölgun bólguvísa (t.d. CRP (C-reactive protein) og fjölgun hvíttra blóðkorna). Oftast greindist ósæðarbólgan við sneiðmyndatöku (CT-scan) og gekk yfirleitt til baka eftir að lyfjagjöf með kyrningavaxtarþætti var hætt. Sjá einnig kafla 4.8.

Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur í tengslum við fylgikvilla

Sérstakar varúðarreglur þegar um er að ræða sigðkornahneigð og sigðkornablóðleysi

Hjá sjúklingum með sigðkornahneigð (sickle cell trait) eða sigðkornablóðleysi hefur í tengslum við notkun filgrastims verið greint frá sigðkornakreppu, sem í sumum tilvikum var banvæn. Læknar eiga að gæta varúðar við ávísun filgrastims handa sjúklingum með sigðkornahneigð eða sigðkornablóðleysi.

Beinþynning

Ástæða getur verið til að fylgjast með beinþéttni hjá sjúklingum með undirliggjandi beinþynningarsjúkdóm, sem fá samfellda meðferð með filgrastimi lengur en í 6 mánuði.

Sérstakar varúðarreglur varðandi krabbameinssjúklinga

Ekki má nota filgrastim til að auka skammta af frumuskemmandi krabbameinslyfjum umfram ráðlagða skammta.

Áhætta í tengslum við háskammta krabbameinslyfjameðferð

Gæta skal sérstakrar varúðar við meðferð sjúklinga sem fá háskammta krabbameinslyfjameðferð þar sem ekki hefur verið sýnt fram á aukin áhrif á æxli og auknir skammtar af krabbameinslyfjum geta haft í för með sér auknar eiturvekanir, þ.á m. áhrif á hjarta, lungu, taugakerfi og húð (vísað er til samantektar um eiginleika lyfs fyrir þau krabbameinslyf sem eru notuð).

Áhrif krabbameinslyfjameðferðar á rauð blóðkorn og blóðflögur

Meðferð með filgrastim einu sér kemur ekki í veg fyrir blóðflagnafæð og blóðleysi vegna mergbælandi krabbameinslyfjameðferðar. Vegna þess að mögulegt er að meðhöndla sjúklinga með stærri skömmtum af krabbameinslyfjum (t.d. óskertir skammtar í meðferðaráætlun) geta sjúklingar verið í meiri hættu á að fá blóðflagnafæð og blóðleysi. Mælt er með reglulegri talningu á fjölda blóðflagna og blóðkornaskilum (haematocrit). Gæta skal sérstakrar varúðar þegar gefin eru krabbameinslyf, hvort heldur eitt eða fleiri samtímis, sem vitað er að geta valdið alvarlegri blóðflagnafæð.

Sýnt hefur verið fram á að stofnfrumur blóðmyndandi frumna sem hafa verið losaðar með filgrastim úr beinmerg út í blóðið, minnka blóðflagnafæð og stytta þann tíma sem hún varir, í kjölfar beinmergsbælingar eða beinmergseyðingar með krabbameinslyfjum.

Mergmisþroskaheilkenni og brátt kyrningahvítblæði hjá sjúklingum með brjóst- og lungnakrabbamein

Í rannsóknum eftir markaðssetningu hefur mergmisþroskaheilkenni og brátt mergfrumuhvítblæði verið tengt notkun pegfilgrastims, annars G-CSF lyfs, í tengslum við krabbameinslyfjameðferð og/eða geislameðferð hjá sjúklingum með brjóst- og lungnakrabbamein. Sambærileg tengsl á milli filgrastims og mergmisþroskaheilkennis/bráðs mergfrumuhvítblæðis hafa ekki komið fram. Engu að síður skal hafa eftirlit með sjúklingum með brjóstakrabbamein og sjúklingum með lungnakrabbamein með tilliti til einkenna mergmisþroskaheilkennis/bráðs mergfrumuhvítblæðis.

Aðrar sérstakar varúðarráðstafanir

Virkni filgrastims hjá sjúklingum með talsvert skertar beinmergsfrumumyndandi frumur (myeloid progenitors) hefur ekki verið rannsökuð. Filgrastim hefur aðallega áhrif á daufkyrningaforvera (neutrophil precursors) til að auka magn daufkyrninga. Svörun daufkyrninga í sjúklingum með skerta daufkyrningaforvera getur því verið minni (t.d. í þeim sem hafa gengist undir umfangsmikla geislaeða krabbameinslyfjameðferð, eða þeim sem eru með beinmergsæxli).

Stöku sinnum hefur verið greint frá æðasjúkdómum, þ.á m. bláæðateppusjúkdómi (veno-occlusive disease) og röskunum á vökvarúmmáli hjá sjúklingum sem fá háskammta krabbameinslyfjameðferð og ígræðslu í kjölfarið.

Greint hefur verið frá tilfellum hýsilssóttar (graft versus host disease) og dauða hjá sjúklingum sem fengu G-CSF eftir ósamgena beinmergsígræðslu (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Aukin blóðmyndandi virkni beinmergsins, sem svörun við meðferð með vaxtarþætti, hefur verið tengd tímabundnum óeðlilegum niðurstöðum í beinamyndatökum. Þetta skal haft í huga við túlkun niðurstaðna úr beinamyndatökum.

Sérstakar varúðarreglur hvað varðar sjúklinga sem gangast undir losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið.

Losun

Ekki er fyrir hendi framsýnn, slembaður samanburður á þeim tveimur aðferðum sem ráðlagðar eru til losunar (filgrastim eitt sér eða ásamt mergbælandi krabbameinslyfjameðferð) innan sama sjúklingahóps. Mismunur á milli einstaka sjúklinga og milli greiningaraðferða CD34+ frumna gerir beinan samanburð á mismunandi rannsóknum erfiðan. Það er því erfitt að ráðleggja um kjöraðferð. Val á þeirri aðferð sem notuð er til losunar þarf að meta fyrir hvern einstakan sjúkling, með tilliti til meðferðartakmarks.

Fyrri meðferð með frumueyðandi lyfjum

Ekki er víst að sjúklingar sem hafa fengið mjög umfangsmikla mergbælandi meðferð nái nægilegri losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið til þess að ná þeim lágmarks afrakstri (yield) sem mælt er með ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34+ frumur/kg) né heldur jafn mikilli aukningu á myndun blóðflagna.

Sum frumueyðandi lyf hafa sérlega miklar eiturverkanir á stofnfrumur blóðmyndandi frumna og geta haft neikvæð áhrif á losun þeirra. Lyf á borð við melphalan, carmustin (BCNU) og carboplatin geta dregið úr afrakstri stofnfrumna blóðmyndandi frumna, séu þau gefin í langan tíma áður en reynt er að losa stofnfrumurnar. Hins vegar hefur verið sýnt fram á að notkun melphalans, carboplatins eða BCNU, samhliða filgrastim, er árangursrík til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna. Þegar fyrirséð er ígræðsla eigin stofnfrumna blóðmyndandi frumna er mælt með því að undirbúa losun stofnfrumnanna snemma í meðferðaráætlun sjúklingsins. Sérstaklega verður að fylgjast með fjölda losaðra stofnfrumna blóðmyndandi frumna hjá slíkum sjúklingum áður en háskammtameðferð með krabbameinslyfjum hefst. Ef afrakstur er ófullnægjandi samkvæmt fyrrgreindum forsendum skal íhuga aðrar meðferðarleiðir sem ekki kalla á stuðningsmeðferð með stofnfrumum.

Mat á afrakstri (yields) stofnfrumna

Við mat á fjölda þeirra stofnfrumna blóðmyndandi frumna sem er safnað frá sjúklingum sem fá filgrastim þarf að gæta sérstaklega vel að magngreiningaraðferðinni. Niðurstöður flæðisfrumugreiningar á fjölda CD34+ frumna eru breytilegar eftir þeirri tilteknu aðferð sem notuð er og ráðleggingar varðandi fjölda sem byggjast á rannsóknum í öðrum rannsóknastofum skal túlka með varúð.

Tölfræðileg greining á tengslum milli fjölda ígræddra CD34+ frumna og þess hve hratt blóðflögum fjölga eftir háskammtaðferð með krabbameinslyfjum bendir til flókinna en samfelldra (continuous) tengsla.

Ráðlagður lágmarks afrakstur, $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34+frumur/kg, byggist á reynslu samkvæmt birtum heimildum, sem leitt hefur til viðunandi blóðmyndunar. Svo virðist sem fylgni sé milli afraksturs umfram þetta og hraðari bata, en minni afrakstur virðist hafa fylgni við hægari bata.

Sérstakar varúðarreglur hvað varðar heilbrigða gjafa sem gangast undir losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðið

Losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðrás veitir ekki beinan klínískan ávinning fyrir heilbrigða gjafa og skal einungis notuð við ósamgena stofnfrumuígræðslu.

Losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðrás skal einungis eiga sér stað hjá gjöfum sem uppfylla venjuleg klínísk og rannsóknarstofu skilyrði fyrir stofnfrumugjöf, með sérstakri áherslu á blóðgildi og smitsjúkdóma.

Öryggi og verkun filgrastim hefur ekki verið metið hjá heilbrigðum gjöfum yngri en 16 ára og eldri en 60 ára.

Tímabundin blóðflagnafæð (blóðflögur $< 100 \times 10^9/l$) í kjölfar notkunar filgrastims og hvítfrumnasöfnunar sást hjá 35% af þeim sem þátt tóku í rannsóknum. Meðal þeirra var tilkynnt um tvö tilvik þar sem blóðflögur voru $< 50 \times 10^9/l$ og var þetta tengt hvítfrumnasöfnuninni.

Ef fleiri en ein hvítfrumnasöfnun er nauðsynleg skal fylgjast sérstaklega grannt með gjöfum með $< 100 \times 10^9/l$ blóðflögur fyrir hvítfrumnasöfnunina. Almenn á ekki að framkvæma söfnun ef blóðflagnafjöldi er $< 75 \times 10^9/l$.

Ekki skal framkvæma hvítfrumnasöfnun hjá gjöfum sem eru í meðferð með segavarnarlyfjum eða eru með þekkta storkugalla.

Fylgjast skal með gjöfum, sem fá G-CFS til losunar stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg út í blóðrás, þar til blóðgildi eru orðin eðlileg.

Sérstakar varúðarreglur hvað varðar þá sem fá ósamgena stofnfrumur blóðmyndandi frumna sem voru losaðar með filgrastim

Núverandi upplýsingar benda til að ónæmismilliverkanir milli ósamgena ígræðslu stofnfrumna blóðmyndandi frumna og frumuþegans kunni að tengjast aukinni hættu á bráðri eða langvinnri hýsilssótt, samanborið við beinmergsígræðslu.

Sérstakar varúðarreglur hvað varðar sjúklinga með alvarlega, langvarandi daufkýrningafæð

Ekki skal gefa filgrastim sjúklingum með alvarlega meðfædda daufkýrningafæð sem fá hvítblæði eða sýna merki um myndun hvítblæðis.

Talning blóðfrumna

Aðrar breytingar á blóðmynd geta átt sér stað, þ.á m. blóðleysi og tímabundin fjölgun á kýrningastofnfrumum, en af þeim sökum er tíð talning á frumufjölda nauðsynleg.

Umbreyting yfir í hvítblæði eða mergmisþroska (myelodysplastic syndrome)

Þess skal sérstaklega gætt við greiningu á alvarlegri, langvarandi daufkyrningafæð að hún sé aðgreind frá öðrum blóðsjúkdómum t.d. vanmyndunarblóðleysi (aplastic anaemia), mergmisþroska og kyrningahvítblæði. Áður en meðferð er hafin á að gera heildstæða talningu á blóðfrumum með deiliog blóðflagnatalningu, auk þess sem leggja skal mat á formgerð beinmergs og litningagerð (karyotype).

Hjá sjúklingum með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð sem í klínískum rannsóknum fengu meðferð með filgrastim sást lág tíðni (um það bil 3%) mergmisþroska (myelodysplastic syndromes) eða hvítblæðis. Þessa hefur einungis orðið vart hjá sjúklingum með meðfædda daufkyrningafæð. Mergmisþroski og hvítblæði eru þekktir fylgikvillar sjúkdómsins og tengsl við meðferð með filgrastim eru óljós. Undirhópur, u.þ.b. 12% sjúklinga, sem í upphafi höfðu eðlilega frumumyndun (cytogenetic evaluation), reyndust síðar við endurteknar venjubundnar rannsóknir hafa afbrigðileika, þ.á m. á einstæðu 7 (monosomy 7). Sem stendur er óljóst hvort langtíma meðferð sjúklinga með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð muni auka hættu á afbrigðilegri frumumyndun eða umbreytingu yfir í mergmisþroska eða hvítblæði. Mælt er með því að rannsóknir á formgerð og frumumyndun beinmergs séu gerðar með reglulegu millibili (á um það bil 12 mánaða fresti).

Aðrar sérstakar varúðarreglur

Útiloka skal orsakir tímabundinnar daufkyrningafæðar, svo sem veirusýkingar.

Blóðmiga var algeng og próteinmiga kom fram hjá fáeinum sjúklingum. Reglulega skal rannsaka þvag með tilliti til þessa.

Öryggi og verkun hjá nýburum og sjúklingum með daufkyrningafæð af völdum sjálfsöfnæmis hefur ekki verið staðfest.

Sérstök varnaðarorð hvað varðar sjúklinga með HIV sýkingu

Talning blóðfrumna

Fylgjast skal náið með ANC einkum fyrstu vikur meðferðar með filgrastim. Hjá sumum sjúklingum getur komið fram mjög hröð svörun og daufkyrningum fjölgað umtalsvert í tengslum við fyrsta skammt af filgrastim. Ráðlagt er að mæla ANC daglega fyrstu 2 – 3 daga meðferðar með filgrastim. Síðan er mælt með að ANC sé mælt að minnsta kosti tvisvar sinnum í viku fyrstu tvær vikurnar og vikulega eða aðra hvora viku það sem eftir er meðferðar. Við meðferð sem gefin er með hléum, þar sem hver skammtur er filgrastim 30 milljón a.e. (300 µg)/dag getur ANC sjúklings sveiflast mjög mikið. Til að ákvarða hvenær ANC hefur náð lágmarki hjá sjúklingnum er mælt með því að blóðsýni til ákvörðunar á ANC sé tekin rétt áður en fyrirhugað er að gefa filgrastim.

Áhætta sem tengist auknum skömmtum mergbælandi lyfja

Meðferð með filgrastim einu og sér kemur ekki í veg fyrir blóðflagnafæð og blóðleysi af völdum mergbælandi lyfja. Sem afleiðing þess að unnt er að gefa stærri skammta eða fleiri gerðir þessara lyfja þegar veitt er meðferð með filgrastim kann að vera meiri hættu á að fram komi blóðflagnafæð eða blóðleysi. Mælt er með reglulegri talningu blóðfrumna (sjá hér að framan).

Sýkingar og illkynja sjúkdómar sem valda mergbælingu

Daufkyrningafæð getur verið af völdum tækifærisýkingar í beinmerg, t.d. *Mycobacterium avium* fléttu, eða af völdum illkynja sjúkdóma á borð við eitilæxli. Hjá sjúklingum með þekktar sýkingar í beinmerg eða illkynja sjúkdóm í beinmerg, skal íhuga viðeigandi meðferð við undirliggjandi sjúkdómi, auk þess sem filgrastim er gefið til meðferðar á daufkyrningafæð. Ekki hefur með óbyggjandi hætti verið sýnt fram á áhrif filgrastim á daufkyrningafæð af völdum sýkingar í beinmerg eða illkynja sjúkdóms í beinmerg.

Allir sjúklingar

Sorbitól

Tevagrastim inniheldur sorbitól (E420). Gera þarf ráð fyrir samanlögðum áhrifum lyfja sem gefin eru samhliða og innihalda sorbitól (eða frúktósa) og neyslu fæðu sem inniheldur sorbitól (eða frúktósa).

Gjöf í bláæð

Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol mega ekki fá lyfið nema það sé mjög nauðsynlegt. Vera má að ekki sé enn búið að greina arfgengt frúktósaóþol hjá ungabörnum og smábörnum (yngri en 2 ára). Gjöf lyfja (sem innihalda sorbitól/frúktósa) í bláæð getur verið lífshættuleg fyrir þessa einstaklinga og ekki má gefa þau þessum aldurshópi nema brýna nauðsyn beri til og engir aðrir valkostir séu í boði. Skrá þarf ítarlega sjúkrasögu hvers sjúklings hvað varðar einkenni um arfgengt frúktósaóþol áður en lyfið er gefið.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri áfylltri sprautu, þ.e.a.s. nær laust við natríum.

Rekjanleiki

Til að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Öryggi og virkni filgrastims gefnu samhliða beinmergsfrumubælandi frumudrepanði krabbameinslyfjameðferð hefur ekki verið staðfest með vissu. Þar sem hraðskiptandi beinmergsfrumur (rapidly dividing myeloid cells) eru viðkvæmar fyrir slíkri beinmergsbælandi krabbameinslyfjameðferð er ekki mælt með notkun filgrastims á tímabilinu 24 tímum fyrir til 24 tímum eftir krabbameinslyfjameðferð. Frumniðurstöður lítillar rannsóknar á sjúklingum sem fengu filgrastim samhliða 5-Fluorouracil gefa til kynna að það valdi alvarlegri dauðfyrirbætur.

Hugsanlegar milliverkanir við aðra blóðvaxtarþætti og frumuboða hafa ekki verið rannsakaðar í klínískum rannsóknum.

Þar sem litíum eykur losun dauðfyrirninga er líklegt að það auki áhrif filgrastims. Slík milliverkun hefur ekki verið rannsökuð formlega, en ekkert bendir til þess að hún sé skaðleg.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun filgrastims á meðgöngu.

Dýrarannsóknir hafa sýnt eitiráhrif á æxlun. Aukin tíðni fósturláta hefur komið fram hjá kanínum við margfalda klíníska útsetningu og við eitiráhrif á móður (sjá kafla 5.3). Greint hefur verið frá því í birtum heimildum að sýnt hafi verið fram á að filgrastim fari yfir fylgju hjá þunguðum konum.

Ekki er ráðlagt að nota filgrastim á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort filgrastim/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með filgrastimi.

Frjósemi

Filgrastim hafði ekki áhrif á æxlun eða frjósemi hjá karlkyns eða kvenkyns rottum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Filgrastim getur haft væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ef sjúklingurinn finnur fyrir þreytu, skal gæta varúðar við akstur bifreiðar og við notkun véla. Fram getur komið sundl eftir gjöf filgrastims (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

a. Samantekt öryggisupplýsinga

Alvarlegustu aukaverkanirnar sem geta komið fram meðan á meðferð með filgrastimi stendur eru meðal annars: bráðaofnæmisviðbrögð, alvarlegar aukaverkanir á lungu (m.a. millivefslungnabólga og brátt andnauðarheilkenni), háræðalekaheilkenni, alvarleg miltisstækkun/miltisrof, umbreyting yfir í mergmisþroskaheilkenni eða hvítblæði hjá sjúklingum með alvarlega, langvarandi dauðfyrningafæð, hýsilssótt hjá sjúklingum sem gangast undir ósamgena beinmergsígræðslu eða ígræðslu stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmerg og sigðkornakreppa hjá sjúklingum með sigðkornablóðleysi.

Algengustu aukaverkanirnar sem greint hefur frá eru hiti, verkir í stoðkerfi (þ. á m. beinverkir, bakverkir, liðverkir, vöðvaverkir, verkir í útlimum, verkir í stoðkerfi fyrir brjósti, verkur í hálsi), blóðleysi, uppköst og ógleði. Í klínískum rannsóknum hjá krabbameinssjúklingum voru stoðkerfisverkir vægir eða í meðallagi miklir hjá 10% sjúklinga og miklir hjá 3% sjúklinga.

b. Aukaverkanir settar upp í töflu

Upplýsingarnar í töflunni hér á eftir lýsa aukaverkunum sem greint var frá í klínískum rannsóknum og aukaverkanatilkyrningum. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

MedDRA flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir			
	Mjög algengar (≥ 1/10)	Algengar (≥ 1/100 til < 1/10)	Sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100)	Mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Sýklasótt Berkjubólga Sýking í efri öndunarvegi Þvagfærasýking		
Blóð og eitlar	Blóðflagnafæð Blóðleysi ^e	Miltisstækkun ^a Lækkað hemóglóbín ^e	Hvítkornafjölgun ^a	Miltisrof ^a Sigðkornakreppa Blóðmyndun utan mergs
Ónæmiskerfi			Ofnæmi Lyfjaofnæmi ^a Hýsilssótt ^b	Bráðaofnæmis viðbrögð
Efnaskipti og næring		Minnkuð matarlyst ^e Hækkun á laktat dehydrogenasa í blóði	Þvagsýrudreyri Þvagsýruhækkun í blóði	Lækkaður glúkósi í blóði Kristallagigt ^a (Chondrocalcinosis Pyrophosphate) Truflun á vökva-rúmmáli
Geðræn vandamál		Svefnleysi		
Taugakerfi	Höfuðverkur ^a	Sundl Tilfinningarvannæmi Náladofi		

MedDRA flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir			
	Mjög algengar (≥ 1/10)	Algengar (≥ 1/100 til < 1/10)	Sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100)	Mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)
Æðar		Háþrýstingur Lágþrýstingur	Bláæðateppu sjúkdómur ^d	Háræðaleka heilkenni ^a Ósæðarbólga
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Blóðhósti Mæði Hósti ^a Verkur í munni og koki ^{a,e} Blóðnasir	Brátt andnaðar heilkenni ^a Öndunarbílun ^a Lungnabjúgur ^a Lungablæðing Millivefslungna-sjúkdómur ^a Lungnaíferð ^a Súrefnisskortur	
Meltingarfæri	Niðurgangur ^{a, e} Uppköst ^{a,e} Ógleði ^a	Verkur í munni Hægðatregða ^e		
Lifur og gall		Lifrarstækkun Hækkaður alkalískur fosfatasi í blóði	Hækkaður aspartat amínótransferasi Hækkaður gammaglútamýl transferasi	
Húð og undirhúð	Hármissir ^a	Útbrot ^a Hörundsroði	Dröfnuörðuútbrot	Æðabólga í húð ^a Sweet's heilkenni (bráður dauðkyrninga húðkvilli)
Stoðkerfi og bandvefur	Verkur í stoðkerfi ^c	Vöðvakrampar	Bein-þynning	Minnkuð beinþéttni Versnandi iktsýki
Nýru og þvagfæri		Þvaglátstregða Blóðmiga	Próteinmiga	Nýrnahnoðrabólga Óeðlilegt þvag
Almennar auka-verkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta ^a Slímhúðar bólga ^a Hiti	Brjóstverkur ^a Verkur ^a Þróttleysi ^a Lasleiki ^e Bjúgur í útlimum ^e	Viðbrögð á stungustað	
Áverkar og eitranir		Viðbrögð við blóðgjöf ^e		

^a Sjá kafla c (Lýsing á völdum aukaverkunum)

^b Greint hefur verið frá tilfellum hýsilssóttar (graft versus host disease) og dauða hjá sjúklingum eftir ósamgena beinmergsígræðslu (sjá kafla c)

^c Felur í sér beinverki, bakverki, liðverki, vöðvaverki, verk í útlimum, stoðkerfisverki, brjóstverki tengda stoðkerfi, verk í hálsi

^d Tilvikin komu fram eftir markaðssetningu hjá sjúklingum sem gengust undir beinmergsígræðslu eða losun stofnfrumna blóðmyndandi frumna úr beinmergi út í blóðið

^e Aukaverkanir með hærri tíðni hjá sjúklingum sem fengu filgrastim samanborið við lyfleysu og sem tengjast afleiðingum undirliggjandi illkynja sjúkdóms eða frumuskemmandi krabbameinslyfjameðferðar

c. Lýsing á völdum aukaverkunum

Ofnæmi

Í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu hefur verið greint frá viðbrögðum sem líkjast ofnæmi, þ.m.t. bráðafnæmi, útbrotum, ofsakláða, ofnæmisbjúg, mæði og lágbrýstingi í tengslum við fyrstu eða síðari meðferð, hjá sjúklingum sem gefið er filgrastim. Á heildina litið var oftast greint frá þessu eftir gjöf lyfsins í bláæð. Í sumum tilvikum hafa einkennin komið fram að nýju þegar lyfið var gefið aftur, sem bendir til orsakasamhengis. Ekki skal nota Tevagrastim aftur handa sjúklingum sem fá alvarleg ofnæmisviðbrögð.

Aukaverkanir á lungu

Í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu hefur verið greint frá aukaverkunum á lungu, þ.m.t. millivefslungnasjúkdóm, lungnabjúg og lungnaiferð sem í sumum tilvikum hefur leitt til öndunarbilunar eða bráðs andnauðarheilkennis (acute respiratory distress syndrome [ARDS]), sem getur verið banvænt (sjá kafla 4.4).

Miltisstækkun og miltisrof

Greint hefur verið frá miltisstækkun og miltisrofi eftir gjöf filgrastims. Sum tilvik miltisrofs voru banvæn (sjá kafla 4.4).

Háræðalekaheilkenni

Greint hefur verið frá tilvikum háráðalekaheilkennis í kjölfar notkunar kyrningavaxtaþáttar. Þetta hefur einkum komið fram hjá sjúklingum sem eru með langt gengna illkynja sjúkdóma, sýklasótt, fá mörg krabbameinslyf eða gangast undir blóðhreinsun (sjá kafla 4.4).

Æðabólga í húð

Greint hefur verið frá æðabólgu í húð hjá sjúklingum í meðferð með filgrastim. Orsakir æðabólgu hjá sjúklingum sem fá meðferð með filgrastim eru ekki þekktar. Við langtímameðferð hefur verið greint frá æðabólgu í húð hjá 2% sjúklinga með alvarlega, langvarandi dauðkyrningafæð.

Hvítfrumnaþjölgun

Hvítfrumnaþjölgun (hvít blóðkorn $> 50 \times 10^9/l$) sást hjá 41% heilbrigðra gjafa og tímabundin blóðflagnafæð (blóðflögur $< 100 \times 10^9/l$) sást hjá 35% gjafa í kjölfar meðferðar með filgrastimi og hvítfrumnasöfnunar (sjá kafla 4.4).

Sweets heilkenni

Greint hefur verið frá tilvikum um Sweets heilkenni (bráður dauðkyrningahúðkvilli [acute febrile dermatosis]) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með filgrastimi.

Kristallagigt

Tilkynnt hefur verið um kristallagigt (pseudogout) (chondrocalcinosis pyrophosphate) hjá krabbameinssjúklingum sem fá filgrastim.

Hýsilssótt

Greint hefur verið frá tilfellum hýsilssóttar (graft versus host disease) og dauðsföllum hjá sjúklingum sem fengu G-CSF eftir ósamgena beinmergsígræðslu (sjá kafla 4.4 og 5.1).

d. Börn

Gögn úr klínískum rannsóknum hjá börnum gefa til kynna að öryggi og virkni filgrastims sé svipað hjá fullorðnum og börnum í krabbameinsmeðferð sem bendir til að ekki sé aldursháður mismunur á

lyfjahvörfum filgrastims. Eina aukaverkunin sem stöðugt var tilkynnt um voru stoðkerfisverkir, sem er ekki frábrugðið reynslu hjá fullorðnum.

Ekki liggja fyrir nægileg gögn svo hægt sé að meta frekar notkun filgrastims hjá börnum.

e. Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Enginn almennur munur kom fram á öryggi og virkni hjá einstaklingum eldri en 65 ára borið saman við yngri fullorðna einstaklinga (>18 ára) sem fengu meðferð með frumueyðandi krabbameinslyfjum ennfremur hefur klínísk reynsla ekki greint mun á þessum þáttum hjá eldri einstaklingum samanborið við yngri fullorðna einstaklinga.

Ekki liggja fyrir nægileg gögn svo hægt sé að meta frekar notkun filgrastims hjá öldruðum fyrir aðrar samþykktar ábendingar lyfsins.

Börn með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð (SCN)

Greint hefur verið frá tilfellum af minnkaðri beinþéttni og beinþynningu hjá börnum með alvarlega, langvarandi daufkyrningafæð sem fá langtíma meðferð með filgrastim.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Áhrif ofskömmtunar með filgrastim hafa ekki verið staðfest.

Þegar filgrastim- meðferð er hætt eru afleiðingarnar yfirleitt 50 % minnkun á daufkyrningum í umferð innan 1 til 2 daga, og eðlilegt magn næst yfirleitt aftur innan 1 til 7 daga.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisörvandi lyf (immunostimulants), þættir til örvunar, ATC-flokkur: L03AA02

Tevagrastim er líftæknilyfshliðstæða. Ítarlegar upplýsingar eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Human G-CSF er glýkóprótein sem stýrir myndun og losun starfhæfra daufkyrninga úr beinmergnum. Tevagrastim sem inniheldur r-metHuG-CSF (filgrastim) veldur merkjanlegri aukningu á magni daufkyrninga í útlægu blóði (peripheral blood neutrophil counts) innan 24 klukkustunda, með minniháttar aukningu á einkjörnungum (monocytes). Hjá sumum sjúklingum með SCN getur filgrastim einnig valdið minniháttar aukningu á sýrumfrumum (eosophils) og basafurumum (basophils) í umferð miðað við grunnlínu; sumir af þessum sjúklingum gætu komið fram með sýrufrumuofgnótt (eosophilia) eða basafurumuofgnótt (basophilia) fyrir meðferð. Aukningar á magni daufkyrninga eru skammtatengdar við ráðlagða skammta. Daufkyrningar sem eru framleiddir fyrir tilstilli filgrastim-meðferðar sýna venjulega eða aukna virkni, samkvæmt prófunum á efnasvörunar- og sýklaátsvirkni. Eftir að filgrastim- meðferð er hætt fellur magn daufkyrninga í umferð um 50 % eftir 1 til 2 daga, og nær eðlilegum mörkum eftir 1 til 7 daga.

Notkun filgrastims hjá sjúklingum sem í frumudrepani krabbameinslyfjameðferð dregur marktækt úr nýgengi, alvarleika og tímalengd daufkyrningafæðar (neutropenia) og hitadaufkyrningafæðar (febrile neutropenia). Filgrastim- meðferð dregur marktækt úr tímalengt hitadaufkyrningafæðar, sýklalyfjanotkun og spítalavist eftir aðleiðslukrabbameinslyfjameðferð fyrir bráðamergfrumumyndandi hvítblæði (acute myelogenous leukaemia) eða beinmergseyðandi meðferð á undan beinmergsígræðslu. Nýgengi hita og skrásettra sýkinga minnkuðu við hvorugar aðstæður. Tímalengd hita minnkaði ekki í sjúklingum sem gengust undir mergfrumunámsmeðferð á undan beinmergsígræðslu.

Notkun filgrastims, bæði eins og sér og eftir krabbameinslyfjameðferð, virkjar blóðmyndandi frumur (hematopoietic cells) í útlægu blóði. Þessar PBPC- frumur má fjarlægja og dreypa svo inn aftur eftir háa skammta af frumudrepani krabbameinslyfjameðferð, annað hvort í stað beinmergsígræðslu eða samhliða henni. Inrennsli PBPC- frumna hraðar afturbata blóðs og minnkar líkur á blæðingu og þörf fyrir blóðkornagjöf.

Þeir sem fá PBPC-frumur sem virkjaðar hafa verið með filgrastimi ígræddar sýna marktækt skjótari afturbata blóðs, sem veldur marktækri styttingu á þeim tíma sem þarf til afturbata blóðkorna af sjálfsdáðum samborið við beinmergsígræðslu.

Í einni evrópskri aftursýnni rannsókn, þar sem mat var lagt á notkun G-CSF eftir ósamgena beinmergsígræðslu í sjúklingum með brátt hvítblæði, bentu niðurstöður til aukinnar hættu á hýsilssótt, meðferðartengdum dauða og dauða þegar G-CSF var gefinn. Í annarri alþjóðlegri aftursýnni rannsókn á sjúklingum með brátt eða langvarandi kyrningahvítblæði var ekki sýnt fram á nein áhrif á hættu á hýsilssótt, meðferðartengdum dauða og dauða. Í heildargreiningu (meta-analysis) á rannsóknum á ósamgena ígræðslum, þ.m.t. niðurstöður úr 9 framskyggnum slembiröðuðum rannsóknum, 8 aftursýnum rannsóknum og 1 tilfella- og viðmiðarannsókn, var ekki sýnt fram á áhrif á hættu á bráðri hýsilssótt, langvinnri hýsilssótt eða snemmkomnum meðferðartengdum dauða.

Hlutfallsleg áhætta (95 % CI) fyrir hýsilssótt og meðferðartengdan dauða í kjölfar meðferðar með hvítkornavaxtarþætti eftir beinmergsígræðslu					
Útgáfa	Rannsóknar-tímabil	N	Bráð gráðu II-IV hýsilssótt	Langvinn hýsilssótt	Meðferðar-tengdur dauði
Heildargreining (2003)	1986-2001 ^a	1.198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Evrópsk aftursýn rannsókn (2004)	1992-2002 ^b	1.789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Alþjóðleg aftursýn rannsókn (2006)	1995-2000 ^b	2.110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)
^a Greiningin inniheldur rannsóknir varðandi beinmergsígræðslur á þessu tímabili; í sumum rannsóknum var notað G-CSF					
^b Rannsóknin inniheldur sjúklinga sem fengu beinmergsígræðslu á þessu tímabili					

Áður en frumuígræðsla er framkvæmd gerir notkun filgrastims til losunar PBPC- frumna í venjulegum frumugjöfum kleift að safna $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ frumum/kg af líkamsþyngd frumuþega í meirihluta frumugjafa eftir tvær hvítfrumusafnanir (leukapheresis). Venjulegir frumuþegar fá skammt sem nemur 10 µg/kg á dag, gefinn undir húð í 4 til 5 daga samfleytt.

Notkun filgrastims hjá sjúklingum, börnum eða fullorðnum með SCN (severe congenital, cyclic and idiopathic neutropenia) veldur stöðugri aukningu á ANC í útlægu blóði og dregur úr sýkingum og tengdum atburðum.

Notkun filgrastims hjá HIV- sýktum sjúklingum viðheldur eðlilegu daufkyrningamagni, sem leyfir reglubundna inngjöf veirueyðandi og/eða annara mergfrumubælandi (myelosuppressive) lyfja. Ekkert bendir til þess að aukning HIV- veirufjöldunar komi fram í sjúklingum á filgrastimi.

Eins og aðrir blóðvaxtarþættir hefur G-CSF haft örvandi áhrif á innanþekjufrumur (endothelial cells) úr mönnum *in vitro*.

Virgni og öryggi Tevagrastim hafa verið metin í slembuðum, stýrðum fasa III-rannsóknum á brjóstakrabbameini, lungnakrabbameini og Non-Hodgkin-Eitlaæxlum. Enginn munur sem skipti máli kom fram milli Tevagrastim og viðmiðunarlyfja hvað varðaði tímalengd alvarlegrar dauðfyrningarfæðar eða nýgengi hitadauðfyrningarfæðar.

5.2 Lyfjahlvörf

Slembaðar, einblindar eins-skammts samanburðarrannsóknir á 196 heilbrigðum sjálfboðaliðum sýndu að lyfjahlvörf Tevagrastim var sambærilegt samanburðarlyfinu eftir inngjöf undir húð og í æð.

Hreinsun filgrastims úr blóði fylgir fyrsta stigs lyfhrifum eftir inngjafir undir húð og í æð. Helmingunartími filgrastims í blóðvökva eru um það bil 3,5 klukkustundir, með hreinsunarhlutfall sem nemur um 0,6 ml/mín./kg. Stöðugt innrennsli filgrastims yfir 28 daga tímabil hjá sjúklingum sem eru að ná sér eftir ígræðslu eigin beinmergs benti ekki til þess að lyfið safnaðist fyrir og hafði sambærilegan helmingunartíma. Jákvætt línulegt samband er milli skammtastærðar filgrastims og hlutfalls þess í blóðvökva, hvort sem það var gefið undir húð eða í æð. Eftir að ráðlagðir skammtar voru gefnir undir húð hélst hlutfall lyfsins í blóðvökva yfir 10 ng/ml í 8 til 16 tíma. Magn dreifingar í blóði er um 150 ml/kg.

Hjá krabbameinssjúklingum voru lyfhrif Tevagrastim og samanburðarlyfsins sambærileg eftir bæði eina og endurteknar lyfjagjafir undir húð.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum á eitiráhifum endurtekinna skammta af filgrastimi, sem stóðu í allt að 1 ár, komu í ljós breytingar sem rekja mátti til væntrar lyfjafraðilegrar verkunar, þ.m.t. fjölgun hvítfrumna, offjölgun mergfrumna (myeloid hyperplasia) í beinmerg, kynningamyndun utan beinmergs (extramedullary granulopoiesis) og stækkun á milta. Þessar breytingar gengu allar til baka eftir að meðferð var hætt.

Áhrif filgrastims á þroskun fyrir fæðingu hafa verið rannsökuð hjá rottum og kaninum. Gjölf filgrastims (80 µg/kg/dag) í æð hjá kaninum meðan á líffæramyndun stóð hafði eitiráhrif á móðurina og jók tíðni fósturláta og fósturmissis eftir hreiðrun (post-implantation loss), auk þess að draga úr fjölda lifandi fæddra unga og fæðingarþyngd.

Í gögnum um annað lyf sem inniheldur filgrastim og svipar til samanburðarlyfsins, má sjá sambærileg áhrif, ásamt auknum vansköpunum fóstura við skammta sem námu 100 µg/kg/dag, en þeir skammtar hafa eitiráhrif á móðurina og jafngilda altækri útsetningu sem er u.þ.b. 50-90 sinnum sú útsetning sem næst hjá sjúklingum sem fá klíniska skammta sem nema 5 µg/kg/dag. Mörk engra merkjanlegra skaðlegra áhrifa (no observed adverse effect level) fyrir eitiráhrif á fóstur eða fósturvísu í rannsókninni voru 10 µg/kg/dag, sem jafngildir altækri útsetningu sem er u.þ.b. 3-5 sinnum sú útsetning sem næst hjá sjúklingum sem fá klíniska skammta.

Hjá þunguðum rottum sáust engin eitiráhrif á móður eða fóstur við skammta allt að 575 µg/kg/dag. Afkvæmi rottna sem fengu filgrastim á tímabilinu kringum fæðingu og meðan ungar voru á spena sýndu seinkaða þroskun útlitseinkenna og skertan vöxt (≥ 20 µg/kg/dag), auk lítilla skertrar lifunar (100 µg/kg/dag).

Filgrastim hafði engin áhrif á frjósemi hjá karlkyns eða kvenkyns rottum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Acetic acid, glacial
Natríumhýdroxíð
Sorbitol (E420)
Pólýsorbit 80
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Tevagrastim skal ekki þynna með natríumklóríð- lausn.

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

Útþynnt filgrastim getur aðsogast að gleri og plasti, eins og fram kemur í kafla 6.6.

6.3 Geymslupól

30 mánuðir.

Eftir útþynningu: Efna- og eðlisfræðilegur notkunarstöðugleiki útþynntu lausnarinnar til innrennslis hefur verið staðfestur í 24 klukkustundir við 2°C til 8°C. Frá örverufræðilegu sjónarmiði ætti lyfið að notast tafarlaust. Ef lyfið er ekki notað tafarlaust eru notkungeymslutímar og aðstæður fyrir notkun á ábyrgð notandans og eru þeir yfirleitt ekki lengri en 24 tímar við 2°C til 8°C hita nema útþynning lyfsins hafi átt sér stað við stýrðar og bakteriulausar aðstæður.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymist í kæli (2°C – 8°C).

Taka má lyfið úr kæli (2°C – 8°C) og geyma við allt að 25°C í eitt tímabil sem nemur allt að 4 dögum ef það er fyrir lok geymslupóls lyfsins og til óstaðbundinnar (ambulatory) notkunar. Ef það er ekki notað innan 4 daga má setja lyfið aftur í kæli (2°C – 8°C) fram að fyrningardagsetningu. Farga skal sprautum ef þær eru geymdar við hærri hita en 8°C í meira en 4 daga.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Áfyllt sprauta (gler af gerð I) með stungunál (ryðfrítt stál), með eða án nálaöryggisbúnaðar.

Tevagrastim 30 milljón a.e./0,5 ml stungulyf/innrennslislyf, lausn

Pakkningar sem innihalda 1, 5 eða 10 áfylltar sprautur með 0,5 ml lausn eða fjölpakkningar sem innihalda 10 (2 pakkningar með 5) áfylltar sprautur með 0,5 ml lausn.

Tevagrastim 48 milljón a.e./0,8 ml stungulyf/innrennslislyf, lausn

Pakkningar sem innihalda 1, 5 eða 10 áfylltar sprautur með 0,8 ml lausn eða fjölpakkningar sem innihalda 10 (2 pakkningar með 5) áfylltar sprautur með 0,8 ml lausn.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Ef þess gerist þörf má þynna Tevagrastim í 50 mg/ml (5 %) glúkósalausn fyrir dreyplýf.

Ekki er mælt með útþynningu niður fyrir 0,2 milljón a.e. (2 µg) á ml á neinum tímapunkti.

Lausnina skal athuga sjónrænt fyrir notkun. Aðeins skal nota glærar lausnir án korna.

Fyrir sjúklinga sem fá meðferð með filgrastimi sem þynnt hefur verið niður fyrir 1,5 milljón a.e. (15 µg) á ml skal bæta HSA (human serum albumin) við lausnina svo lokahlutfallið verði 2 mg/ml.

Dæmi: Þar sem lokamagn til sprautunar er 20 ml skal bæta við 0,2 ml af 200 mg/ml (20 %) lausn af manna albúminu í sermi þegar heildarskammtar af filgrastimi eru minni en 30 milljón a.e. (300 µg).

Þegar Tevagrastim er þynnt í 50 mg/ml (5 %) glúkósalausn fyrir dreypilyf er það samrýmanlegt með gleri og ýmsum plastefnum, meðal annars PVC, pólýólefín (sam-fjölliða pólýprópýlen og pólýþýlen) og pólýprópýlen.

Tevagrastim inniheldur engin rotvarnarefni. Vegna hættu á örverusmiti eru Tevagrastim- sprautur einnota.

Ef Tevagrastim er óvart sett í hita undir frostmarki hefur það engin skaðleg áhrif á stöðugleika lyfsins.

Notkun áfylltu sprautunnar með nálaöryggisbúnaði

Nálaöryggisbúnaðurinn hylur nálina eftir inndælingu til að koma í veg fyrir áverka af völdum nálarstungu. Þetta hefur ekki áhrif á eðlilega notkun sprautunnar. Þrýstið hægt og rólega á bulluna þar til búíð er að gefa allan skammtinn og ekki er hægt að þrýsta frekar á bulluna. Viðhaldið þrýstingnum meðan sprautan er fjarlægð af sjúklingnum. Nálaöryggisbúnaðurinn mun hylja nálina þegar bullunni er sleppt.

Notkun áfylltu sprautunnar án nálaöryggisbúnaðar

Gefið skammtinn samkvæmt staðlaðri meðferðarætlun.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Tevagrastim 30 milljón a.e./0,5 ml stungulyf/innrennslislyf, lausn

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 milljón a.e./0,8 ml stungulyf/innrennslislyf, lausn

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. september 2008.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 19. júlí 2013.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (<http://www.serlyfjaskra.is>).

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

UAB Teva Baltics
Molėtų pl. 5
08409 Vilnius
Litháen

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Merckle GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Þýskaland

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku vefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri pakkning - Áfyllt sprauta

1. HEITI LYFS

Tevagrastim 30 milljón a.e./0,5 ml lausn, stungulyf/innrennslislyf.

filgrastim

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta inniheldur 30 milljón alþjóðlegar einingar [Million International Units, milljón a.e.] (300 míkrogrömm) af filgrastimi í 0,5 ml (60 milljón a.e./ml, 600 míkrogrömm/ml).

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Natríumhýdroxíð, glacial acetic acid, sorbitol, polýsorbat 80, vatn fyrir stungulyf. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf/innrennslislyf, lausn.

1 áfyllt sprauta með 0,5 ml

5 áfylltar sprautur með 0,5 ml

10 áfylltar sprautur með 0,5 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar undir húð eða í bláæð.

Einnota.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Notist innan 24 klukkustunda eftir þynningu.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymist í kæli.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/445/001 1 áfyllt sprauta
EU/1/08/445/002 5 áfylltar sprautur
EU/1/08/445/004 10 áfylltar sprautur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Tevagrastim 30 milljón a.e./0,5 ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri pakkning - Áfyllt sprauta

1. HEITI LYFS

Tevagrastim 48 milljón a.e./0,8 ml lausn, stungulyf/innrennslislyf.

filgrastim

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta inniheldur 48 milljón alþjóðlegar einingar [Million International Units, milljón a.e.] (480 mikrógrömm) af filgrastimi í 0,8 ml (60 milljón a.e./ml, 600 mikrógrömm/ml).

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Natríumhýdroxíð, glacial acetic acid, sorbitol, polýsorbat 80, vatn fyrir stungulyf. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf/innrennslislyf, lausn

1 áfyllt sprauta með 0,8 ml

5 áfylltar sprautur með 0,8 ml

10 áfylltar sprautur með 0,8 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar undir húð eða í bláæð.

Einnota.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Notist innan 24 klukkustunda eftir þynningu.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymist í kæli.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/445/005 1 áfyllt sprauta
EU/1/08/445/006 5 áfylltar sprautur
EU/1/08/445/008 10 áfylltar sprautur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Tevagrastim 48 milljón a.e./0,8 ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri pakking - Áfyllt sprauta með nálaöryggisbúnaði

1. HEITI LYFS

Tevagrastim 30 milljón a.e./0,5 ml lausn, stungulyf/innrennslislyf.

filgrastim

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta inniheldur 30 milljón alþjóðlegar einingar [Million International Units, milljón a.e.] (300 míkrogrömm) af filgrastimi í 0,5 ml (60 milljón a.e./ml, 600 míkrogrömm/ml).

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Natríumhýdroxíð, glacial acetic acid, sorbitol, polýsorbat 80, vatn fyrir stungulyf. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf/innrennslislyf, lausn.

1 áfyllt sprauta með 0,5 ml, með nálaöryggisbúnaði

5 áfylltar sprautur með 0,5 ml, með nálaöryggisbúnaði

10 áfylltar sprautur með 0,5 ml, með nálaöryggisbúnaði

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar undir húð eða í bláæð.

Einnota.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Notist innan 24 klukkustunda eftir þynningu.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymist í kæli.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/445/009 1 áfyllt sprauta með nálaöryggisbúnaði
EU/1/08/445/010 5 áfylltar sprautur með nálaöryggisbúnaði
EU/1/08/445/011 10 áfylltar sprautur með nálaöryggisbúnaði

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Tevagrastim 30 milljón a.e./0,5 ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri pakking - Áfyllt sprauta með nálaöryggisbúnaði

1. HEITI LYFS

Tevagrastim 48 milljón a.e./0,8 ml lausn, stungulyf/innrennslislyf.

filgrastim

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta inniheldur 48 milljón alþjóðlegar einingar [Million International Units, milljón a.e.] (480 míkrogrömm) af filgrastimi í 0,8 ml (60 milljón a.e./ml, 600 míkrogrömm/ml).

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Natríumhýdroxíð, glacial acetic acid, sorbitol, polýsorbat 80, vatn fyrir stungulyf. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf/innrennslislyf, lausn

1 áfyllt sprauta með 0,8 ml, með nálaöryggisbúnaði

5 áfylltar sprautur með 0,8 ml, með nálaöryggisbúnaði

10 áfylltar sprautur með 0,8 ml, með nálaöryggisbúnaði

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar undir húð eða í bláæð.

Einnota.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Notist innan 24 klukkustunda eftir þynningu.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymist í kæli.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/445/012 1 áfyllt sprauta með nálaöryggisbúnaði
EU/1/08/445/013 5 áfylltar sprautur með nálaöryggisbúnaði
EU/1/08/445/014 10 áfylltar sprautur með nálaöryggisbúnaði

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Tevagrastim 48 milljón a.e./0,8 ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri umbúðir á fjölpakkningum – með „Blue Box“

1. HEITI LYFS

Tevagrastim 30 milljón a.e./0,5 ml lausn, stungulyf/innrennslislyf.

filgrastim

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta inniheldur 30 milljón alþjóðlegar einingar [milljón a.e.] (300 míkrogrömm) af filgrastimi í 0,5 ml (60 milljón a.e./ml, 600 míkrogrömm/ml).

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Natríumhýdroxíð, glacial acetic acid, sorbitol, polýsorbat 80, vatn fyrir stungulyf. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf/innrennslislyf, lausn.

Fjölpakkning: 10 (2 pakkningar með 5) áfylltar sprautur sem innihalda 0,5 ml.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar undir húð eða í bláæð.

Einnota.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Notist innan 24 klukkustunda eftir þynningu.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymist í kæli.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/445/003 2 x 5 áfylltar sprautur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri umbúðir á fjölpakkningum – með „Blue Box“

1. HEITI LYFS

Tevagrastim 48 milljón a.e./0,8 ml lausn, stungulyf/innrennslislyf.

filgrastim

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta inniheldur 48 milljón alþjóðlegar einingar [milljón a.e.] (600 míkrogrömm) af filgrastimi í 0,8 ml (60 milljón a.e./ml, 600 míkrogrömm/ml).

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Natríumhýdroxíð, glacial acetic acid, sorbitol, polýsorbat 80, vatn fyrir stungulyf. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf/innrennslislyf, lausn

Fjölpakkning: 10 (2 pakkningar með 5) áfylltar sprautur sem innihalda 0,8 ml.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar undir húð eða í bláæð.

Einnota.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Notist innan 24 klukkustunda eftir þynningu.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymist í kæli.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/445/007 2 x 5 áfylltar sprautur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á þakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

Fjölpakkning – án „Blue Box“

1. HEITI LYFS

Tevagrastim 30 milljón a.e./0,5 ml lausn, stungulyf/innrennslislyf.

filgrastim

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta inniheldur 30 milljón alþjóðlegar einingar [milljón a.e.] (300 míkrogrömm) af filgrastimi í 0,5 ml (60 milljón a.e./ml, 600 míkrogrömm/ml).

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Natríumhýdroxíð, glacial acetic acid, sorbitol, polýsorbat 80, vatn fyrir stungulyf. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf/innrennslislyf, lausn.

5 áfylltar sprautur með 0,5 ml. Hluti af fjölpakkningu, má ekki selja eitt og sér.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar undir húð eða í bláæð.

Einnota.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Notist innan 24 klukkustunda eftir þynningu.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymist í kæli.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/445/003 2 x 5 áfylltar sprautur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Tevagrastim 30 milljón a.e./0,5 ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

Fjölpakkning – án „Blue Box“

1. HEITI LYFS

Tevagrastim 48 milljón a.e./0,8 ml lausn, stungulyf/innrennslislyf.

filgrastim

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta inniheldur 48 milljón alþjóðlegar einingar [milljón a.e.] (480 míkrogrömm) af filgrastimi í 0,8 ml (60 milljón a.e./ml, 600 míkrogrömm/ml).

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Natríumhýdroxíð, glacial acetic acid, sorbitol, polýsorbat 80, vatn fyrir stungulyf. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf/innrennslislyf, lausn.

5 áfylltar sprautur með 0,8 ml. Hluti af fjölpakkningu, má ekki selja eitt og sér.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar undir húð eða í bláæð.

Einnota.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Notist innan 24 klukkustunda eftir þynningu.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymist í kæli.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/445/007 2 x 5 áfylltar sprautur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Tevagrastim 48 milljón a.e./0,8 ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Áfyllt sprauta

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Tevagrastim 30 milljón a.e. lausn, stungulyf/innrennslislyf.

filgrastim

s.c.

i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

0,5 ml

6. ANNÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Áfyllt sprauta

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Tevagrastim 48 milljón a.e. lausn, stungulyf/innrennslislyf.

filgrastim

s.c.

i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

0,8 ml

6. ANNÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Tevagrastim 30 milljón a.e./0,5 ml lausn, stungulyf/innrennslislyf.

Tevagrastim 48 milljón a.e./0,8 ml lausn, stungulyf/innrennslislyf.

filgrastim

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Tevagrastim og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Tevagrastim
3. Hvernig nota á Tevagrastim
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Tevagrastim
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
7. Leiðbeiningar um hvernig þú sprautar sjálfan þig
8. Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki

1. Upplýsingar um Tevagrastim og við hverju það er notað

Hvað er Tevagrastim

Tevagrastim er vaxtarþáttur hvítra blóðkorna (kyrningavaxtarþáttur) og tilheyrir þeim flokki lyfja sem nefnast cytókín. Vaxtarþættir eru prótín sem eru framleidd á náttúrulegan hátt í líkamanum en geta einnig verið framleidd með líftækni til að nota sem lyf. Tevagrastim verkar með því að hvetja beinmergin til aukinnar framleiðslu hvítra blóðfruma.

Við hverju er Tevagrastim notað

Fækkun hvítra blóðfruma (daufkyrningafæð) getur stafað af mörgum ástæðum og dregur úr getu líkamans til að berjast gegn sýkingum. Tevagrastim örvar beinmergin til að framleiða nýjar hvítar blóðfrumur með hraði.

Nota má Tevagrastim:

- til að auka fjölda hvítra blóðfruma eftir krabbameinslyfjameðferð til að koma í veg fyrir sýkingar;
- til að auka fjölda hvítra blóðfruma eftir beinmergsígræðslu til að koma í veg fyrir sýkingar;
- fyrir háskammtameðferð með krabbameinslyfjum til að fá beinmergin til að framleiða fleiri stofnfrumur sem hægt er að safna og gefa þér aftur eftir meðferðina. Þær er hægt að taka frá þér eða frá gjafa. Stofnfrumurnar fara þá aftur í beinmergin og framleiða blóðfrumur;
- til að auka fjölda hvítra blóðfruma ef þú ert með alvarlega langvarandi daufkyrningafæð til að koma í veg fyrir sýkingar;
- hjá sjúklingum með langt gengna HIV-sýkingu sem mun hjálpa við að draga úr sýkingarhættu.

2. Áður en byrjað er að nota Tevagrastim

Ekki má nota Tevagrastim

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir filgrastimi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Tevagrastim er notað.

Láttu lækinn vita áður en meðferðin hefst **ef þú ert með:**

- sigðkornablóðleysi, þar sem lyfið getur valdið sigðkornakreppu
- beinþynningu (beinsjúkdóm).

Láttu lækinn umsvifalaust vita ef þú færð eftirfarandi meðan á meðferð með Tevagrastim stendur **ef þú:**

- færð skyndileg einkenni ofnæmis, svo sem útbrot, kláða eða ofsakláða í húð, þrota í andliti, vörum, tungu eða öðrum líkamshlutum, mæði, hvæsandi öndunarhljóð eða öndunarerfiðleika þar sem þetta gætu verið merki um alvarleg ofnæmisviðbrögð (ofnæmi).
- finnur fyrir þrota í andliti eða öklum, blóð sést í þvagi eða það er brúnleitt eða þú tekur eftir að þú pissar sjaldnar (nýrnahnoðrabólga).
- ert með verk vinstra megin í efri hluta maga (kviðar), verk undir vinstri brjóstakassa eða verk efst í vinstri öxl (þetta geta verið einkenni um stækkað milta eða hugsanlega sprungið milta).
- tekur eftir óvenjulegri blæðingu eða marblettum (þetta geta verið einkenni um fækkun blóðflagna (blóðflagnafæð), ásamt skertri getu blóðsins til að storkna).
- ert með einkenni bólgu í ósæð (stóru æðinni sem flytur blóð frá hjartanu um líkamann), mjög sjaldan hefur verið tilkynnt um slíkt hjá krabbameinssjúklingum og heilbrigðum gjöfum. Einkennin geta m.a. verið hiti, kviðverkir, vanlíðan, bakverkir og fjölgun bólguvísa. Láttu lækinn vita ef þú finnur fyrir þessum einkennum.

Tap á svörun við filgrastimi

Ef þú finnur fyrir því að þú hættir að svara eða getir ekki viðhaldið svörun við meðferð með filgrastimi mun lækinn rannsaka af hverju það stafar, þ.m.t. hvort þú hafir myndað mótefni sem hlutleysa virkni filgrastims.

Lækinn gæti viljað fylgjast nánar með þér, sjá kafla 4 í fylgiseðlinum.

Ef þú ert sjúklingur með alvarlega, langvarandi dauðkyrningafæð gætir þú verið í hættu á að fá krabbamein í blóði (hvítblæði, mergmisþroskaheilkenni). Ræddu við lækinn um hættuna á þróun krabbameins í blóði og hvaða próf skal gera. Ef þú færð eða ert líkleg(ur) til að þróa krabbamein í blóði, skalt þú ekki að nota Tevagrastim, nema samkvæmt fyrirmælum læknisins.

Ef þú ert stofnfrumugjafi verður þú að vera á aldrinum 16 til 60 ára.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun annarra lyfja sem örva hvítar blóðfrumur

Tevagrastim tilheyrir hópi lyfja sem örva myndun hvítra blóðfruma. Heilbrigðisstarfsmaður skal alltaf að skrá nákvæmlega lyfið sem þú ert að nota.

Notkun annarra lyfja samhliða Tevagrastim

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að vera notuð.

Meðganga og brjóstgjöf

Tevagrastim hefur ekki verið prófað hjá þunguðum konum eða konum með barn á brjósti.

Ekki er mælt með notkun Tevagrastim á meðgöngu.

Mikilvægt er að láta lækinn vita:

- við meðgöngu eða brjóstagjöf
- grun um þungun eða
- ef þungun er fyrirhuguð

Ef þú verður þunguð meðan á meðferð með Tevagrastim stendur skaltu láta lækinn vita.

Þú verður að hætta brjóstagjöf ef þú notar Tevagrastim, nema lækinn gefi þér önnur fyrirmæli.

Akstur og notkun véla

Tevagrastim getur haft væg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Lyfið getur valdið sundli. Ráðlegt er að bíða og sjá hvernig þér líður eftir töku Tevagrastim og fyrir akstur og stjórnun véla.

Tevagrastim inniheldur sorbitol

Lyfið inniheldur 50 mg af sorbitóli í hverjum ml.

Til notkunar í bláæð

Sorbitól breytist í frúktósa. Þeir sem eru með arfgengt frúktósaóþol, sem er mjög sjaldgæfur erfðagalli, mega ekki nota lyfið. Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol geta ekki brotið niður frúktósa sem getur valdið alvarlegum aukaverkunum. Áður en lyfið er notað verður að segja læknum frá argengu frúktósaóþoli eða því að barn getur ekki lengur neytt sætrar fæðu eða drykkja vegna ógleði, uppkasta eða óþægilegra áhrifa eins og uppþembu, magakrampa eða niðurgangs.

Tevagrastim inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri áfylltri sprautu, þ.e.a.s. nær laust við natríum.

3. Hvernig nota á Tevagrastim

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Hvernig er Tevagrastim gefið og hversu mikið á ég að taka?

Tevagrastim er yfirleitt gefið sem dagleg inndæling í vefinn rétt undir húðinni (inndæling undir húð). Það er einnig hægt að gefa daglega með hægri inndælingu í æð (innrennsli í bláæð). Venjulegur skammtur er mismunandi eftir eðli sjúkdómsins og þyngd. Lækinn mun segja þér hve mikið af Tevagrastim þú átt að taka.

Sjúklingar með beinmergsígræðslu eftir krabbameinslyfjameðferð:

Þú munt venjulega fá fyrsta skammtinn þinn af Tevagrastim að minnsta kosti 24 klst. eftir krabbameinslyfjagjöf og að minnsta kosti 24 klst. eftir beinmergsígræðslu.

Þú eða þeir sem annast þig geta fengið kennslu í því hvernig gefa skuli inndælingu undir húð þannig að þú getir haldið meðferðinni áfram heima við. Hins vegar skaltu ekki reyna það nema þú hafir áður fengið rétta þjálfun hjá heilbrigðisstarfsmanni.

Hversu lengi þarf ég að taka Tevagrastim?

Þú þarft að taka Tevagrastim þar til fjöldi hvítra blóðfruma er orðinn eðlilegur. Þú þarft að fara reglulega í blóðrannsóknir til að fylgjast með fjölda hvítra blóðfruma í líkamanum. Lækinn mun segja þér hve lengi þú þarft að taka Tevagrastim.

Notkun handa börnum

Tevagrastim er notað til að meðhöndla börn sem fá krabbameinslyfjameðferð eða sem þjást af alvarlegri fækkun hvítra blóðfruma (daufkyrningafæð) Skammtar fyrir börn sem fá krabbameinslyfjameðferð eru sömu og fyrir fullorðna.

Ef notaður er stærri skammtur af Tevagrastim en mælt er fyrir um

Ekki auka skammtinn sem lækningin hefur gefið þér. Ef þú notar stærri skammt af Tevagrastim en mælt er fyrir um skaltu hafa samband við lækningu eða lyfjafræðing eins skjótt og mögulegt er.

Ef gleymist að nota Tevagrastim

Hafðu samband við lækningu eins fljótt og hægt er ef þú gleymdir inndælingu eða hefur dælt inn of litlu magni. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.

Leitið til lækisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfisins.

4 Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Mikilvægar aukaverkanir

Mikilvægt er að láta lækningu umsvifalaust vita:

- ef þú finnur fyrir ofnæmisviðbrögðum, þ.m.t. máttleysi, lækun á blóðþrýstingi, öndunarerfiðleikum, bólgu í andliti (bráðafnæmi), húðútbrotum, útbrotum með kláða (ofsakláði), bólgu í andliti, vörum, munni, tungu eða hálsi (ofsabjúgur) og mæði.
- ef þú færð hósta, hita og öndunarerfiðleika (mæði) þar sem þetta geta verið einkenni um brátt andnauðaheilkenni (ARDS).
- ef þú færð nýrnaskaða (nýrnhnoðrabólga). Nýrnaskaði hefur komið fram hjá sjúklingum sem fengu filgrastim. Hafðu samband við lækningu umsvifalaust ef þú finnur fyrir þrota í andliti eða ökkul, blóð sést í þvagi eða það er brúnleitt eða þú tekur eftir að þú pissar sjaldnar.
- ef ein eða fleiri eftirfarandi aukaverkana kemur fram:
 - bjúgur eða þroti, stundum með minni tíðni þvagláta, öndunarörðugleikar, þaninn kviður og seddutilfinning og almenn þreytutilfinning. Þessi einkenni koma yfirleitt hratt fram. Þetta gætu verið einkenni ástands sem nefnist háræðalekaheilkenni, sem veldur því að blóð lekur úr litlum æðum út í líkamann og krefst tafarlausar læknishjálpar.
- ef þú finnur fyrir einhverjum af eftitöldum einkennum:
 - hiti eða kuldaþroli, mikil kuldatilfinning, hraður hjartsláttur, ringlun eða misáttun, mæði, mikill verkur eða óþægindi og þvöl eða sveitt húð. Þetta gætu verið einkenni ástands sem nefnist blóðeitrun (einnig nefnt sýklasótt), sem er alvarleg sýking með bólgusvörun um allan líkamann sem getur verið lífshættulegt og krefst tafarlausrar læknishjálpar.
- ef þú færð verk vinstra megin í efri hluta kviðar, verk undir vinstri brjóstakassa eða verk efst í öxlinni, þar sem það getur bent til vandamáls í milta (stækkun á milta eða sprungið milta).
- ef þú ert í meðferð vegna alvarlegrar, langvarandi dauðkyrningafæðar og þú ert með blóð í þvagi. Lækningin gæti tekið reglulegar þvagprufur ef þú finnur fyrir þessari aukaverkun eða ef prótein finnst í þvagini.

Algeng aukaverkun af notkun Tevagrastim er sársauki í vöðvum eða beinum sem hægt er að draga úr með því að taka hefðbundin verkjastillandi lyf. Hjá sjúklingum sem gangast undir stofnfrumuígræðslu eða beinmergsígræðslu getur hýsilsótt (Graft versus Host Disease) komið fram - þetta eru viðbrögð sem frumurnar frá gjafanum sýna gegn frumum sjúklingsins sem fékk ígræðsluna; meðal einkenna eru útbrot í lófum eða iljum en einnig sár og eymsli í munni, meltingarfærum, lifur, húð eða augum, lungum, leggöngum og liðamótum.

Hjá venjulegum stofnfrumugjöfum getur komið fram aukning hvítra blóðkorna og fækkun blóðflagna. Þetta dregur úr getu blóðsins til að storkna (blóðflagnafæð) og lækningin mun fylgjast með þessu.

Þú gætir upplifað eftirfarandi aukaverkanir:

Mjög algengar (kunna að koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- fækkun blóðflagna sem dregur úr getu blóðsins til að storkna
- lítill fjöldi rauðra blóðkorna (blóðleysi)
- höfuðverkur
- niðurgangur
- uppköst
- ógleði
- óvenjulegt hárlos eða hárþynning
- þreyta
- eymsli og bólga í slímhúð meltingarvegar sem liggur frá munni til endaparms
- hiti

Algengar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- bólga í lungum (berkjubólga)
- sýking í efri öndunarvegi
- þvagfærayking
- minnkuð matarlyst
- svefnerfiðleikar (svefnleysi)
- sundl
- minnkað tilfinninganæmi, einkum í húð (tilfinningarvannæmi)
- fiðringur eða doði í höndum eða fótum (náladofi)
- lágur blóðþrýstingur (lágþrýstingur)
- hár blóðþrýstingur (háþrýstingur)
- hósti
- blóðhósti
- verkir í munni og hálsi (verkir í munnkoki)
- blóðnasir
- hægðatregða
- verkur í munni
- stækkuð lifur
- húðútbrot
- hörundsroði
- vöðvakrampar
- verkir við þvaglát
- brjóstverkur
- verkir
- almennt máttleysi
- almennur lasleiki
- bólga í höndum og fótum (bjúgur í útlimum)
- aukning ákveðinna ensíma í blóði
- breytingar á efnasamsetningu blóðs
- viðbrögð við blóðgjöf

Sjaldgæfar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- fjölgun hvítra blóðkorna
- ofnæmisviðbrögð (ofnæmi)
- höfnun ígrædds beinmergs (hýsilssótt)
- mikil þvagsýra í blóði sem getur valdið þvagsýrugigt (hækkuð þvagsýra í blóði)
- lifrarskemmdir af völdum sjúkdóms sem veldur stíflun í háræðum lifrarinnar (bláæðateppusjúkdómur)
- lungun virka ekki sem skyldi og valda mæði (öndunarbílun)
- bólga og/eða vökví í lungum (lungnabjúgur)
- bólga í lungum (milliveflungnasjúkdómur)
- óeðlilegar röntgenmyndir af lungum (íferð í lungu)
- blæðing frá lunga

- skortur á upptöku súrefnis í lunga (súrefnissskortur)
- upphleypt húðútbrot (dröfnuörðuútbrot)
- sjúkdómur sem veldur þynningu beina, sem veikir beinin og gerir þau stökkari og líklegri til að brotna (beinþynning)
- viðbrögð á stungustað

Mjög sjaldgæfar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- miklir verkir í beinum, brjóstkassa, maga eða liðamótum (sigðkornakreppa)
- skyndileg lífshættuleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmi)
- verkir og þroti í liðum, sem líkjast þagsýrugigt (kristallagigt)
- breytingar á vökvajafnvægi líkamans, sem geta komið fram sem bjúgur
- bólga í æðum í húð
- vínrauðir, þrútnir og aumir blettir á útlimum og stundum á andliti og hálsi, ásamt hita (Sweets heilkenni)
- versnandi iktsýki
- óeðlilegar breytingar á þvagi
- minnkuð beinþéttni
- ósæðarbólga (bólga í stóru æðinni sem flytur blóð frá hjartanum um líkamann), sjá kafla 2
- myndun blóðkorna utan beinmergs (blóðmyndun utan mergs)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Tevagrastim

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum og á áfylltu sprautunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymist í kæli (2°C – 8°C).

Taka má lyfið úr kæli (2°C – 8°C) og geyma við allt að 25°C í eitt tímabil sem nemur allt að 4 dögum ef það er fyrir lok geymslupóls lyfsins og til óstaðbundinnar (ambulatory) notkunar. Ef það er ekki notað innan 4 daga má setja lyfið aftur í kæli (2°C – 8°C) fram að fyrningardagsetningu. Farga skal sprautum ef þær eru geymdar við hærri hita en 8°C í meira en 4 daga.

Ekki nota skal nota lyfið ef vart verður við að lyfið sé gruggugt eða kornótt.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Tevagrastim inniheldur

- Virka innihaldsefnið er filgrastim. Hver ml af innrennslis/stungulausn inniheldur 60 milljón alþjóðlegar einingar [milljón a.e.] (600 míkrogrömm) af filgrastimi
- Tevagrastim 30 milljón a.e./0,5 ml: Hver áfyllt sprauta inniheldur 30 milljón alþjóðlegar einingar [Million International Units, milljón a.e.] (300 míkrogrömm) af filgrastimi í 0,5 ml.
- Tevagrastim 48 milljón a.e./0,8 ml: Hver áfyllt sprauta inniheldur 48 milljón alþjóðlegar einingar [Million International Units, milljón a.e.] (480 míkrogrömm) af filgrastimi í 0,8 ml.

- Önnur innihaldsefni eru: Natriúmhydrosíð, glacial acetic acid, sorbitol, polýsorbit 80, vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Tevagrastim og pakkningastærðir

Tevagrastim er lausn fyrir stungulyf/innrennslislyf í áfylltri sprautu. Tevagrastim er glær og litlaus lausn. Hver áfyllt sprauta inniheldur annaðhvort 0,5 ml eða 0,8 ml lausn.

Tevagrastim fæst í pakkningum sem innihalda 1, 5 eða 10 áfylltar sprautur eða fjölpakkningar sem innihalda 10 (2 pakkningar með 5) áfylltar sprautur með stungunál og með eða án með nálaöryggisbúnaði. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Þýskaland

Framleiðandi

Merckle GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel.: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

7. Leiðbeiningar um hvernig þú sprautar sjálfan þig

Þessi kafli inniheldur leiðbeiningar um hvernig þú átt að sprauta sjálfan þig með Tevagrastim. Það er mikilvægt að þú reynir ekki að sprauta þig sjálfur án þess að hafa fengið sérstakar leiðbeiningar frá læknum eða hjúkrunarkonu. Ef þú ert ekki viss um hvernig þú átt að sprauta þig eða hefur einhverjar spurningar skaltu biðja læknum eða hjúkrunarkonu um aðstoð.

Það er mikilvægt að þú fargir notuðum sprautum í stunguhelt ílát.

Hvernig sprauta ég mig með Tevagrastim?

Þú þarft að sprauta í vefinn rétt undir húðinni. Þetta kallast sprautugjöf undir húð. Þú þarft að sprauta þig á nokkurn veginn sama tíma á hverjum degi.

Það sem þú þarft

Til að sprauta sjálfan þig undir húð þarftu:

- áfyllta sprautu af Tevagrastim;
- sótthreinsandi klút eða sambærilegt;
- stunguhelt ílát (plastílát sem spítalinn eða apótekið láta þig fá) svo þú getir fargað notuðum sprautum áhættulaust.

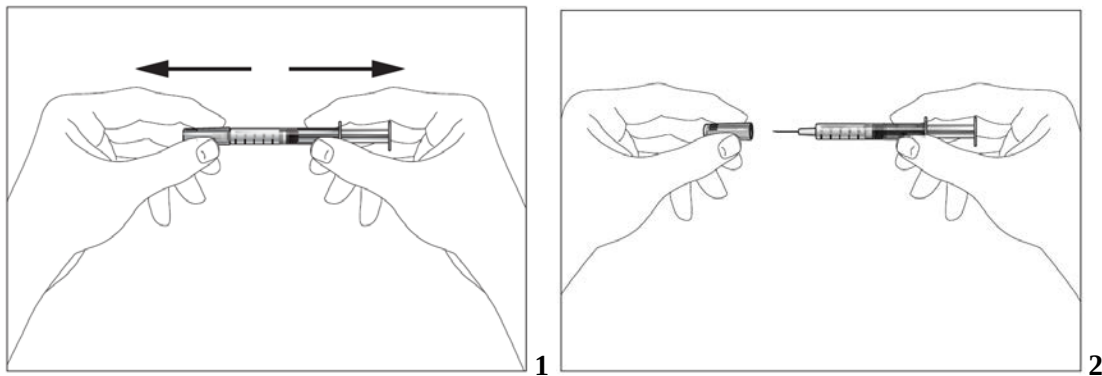
Hvað á ég að gera áður en ég sprauta mig undir húð með Tevagrastim?

1. Reyndu að sprauta sjálfan þig nokkurn veginn á sama tíma á hverjum degi.
2. Taktu áfylltu Tevagrastim- sprautuna úr kælinum.
3. Athugaðu fyrningardagsetninguna á miðanum á sprautunni (EXP). Ekki nota sprautuna ef komið er fram yfir síðasta dag þess mánaðar sem þar kemur fram.
4. Athugaðu útlit Tevagrastim. Lyfið verður að vera glær og litlaus vökvi. Ef það eru korn í því máttu ekki nota það.
5. Til að sprautugjöfin sé þægilegri skaltu láta áfylltu sprautuna standa í 30 mínútur svo hún nái stofuhita eða halda henni varlega í hendinni í nokkrar mínútur. **Ekki** hita Tevagrastim á neinn annan hátt (til dæmis í örbylgjuofni eða heitu vatni).
6. **Ekki** fjarlægja lokið af sprautunni fyrr en þú er tilbúinn til að sprauta.
7. **Þvoðu þér vandlega um hendurnar.**
8. Finndu þægilega, vel upplýstan stað og settu allt innan seilingar (áfylltu Tevagrastim- sprautuna, og sótthreinsandi klútana).

Hvernig undirbý ég Tevagrastim- sprautuna?

Áður en þú sprautar þig með Tevagrastim verðurðu að gera eftirfarandi:

1. Haltu um sprautuna og fjarlægðu lokið varlega af nálinni án þess að snúa upp á það. Togaðu beint eins og sést á mynd 1 og 2. Ekki snerta nálina eða ýta á bulluna.

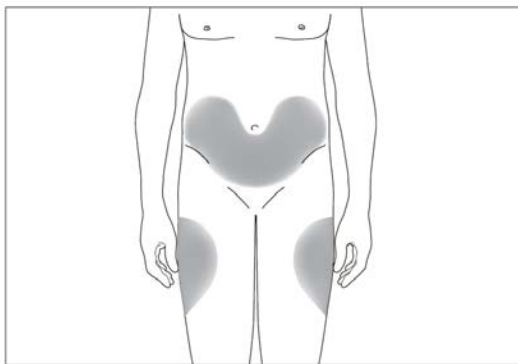


2. Það gæti verið lítil loftbóla í áfylltu sprautunni. Ef loftbólur eru í sprautunni skaltu slá létt á sprautuna með fingrunum þangað til loftbólurnar rísa efst í sprautuna. Snúðu sprautunni upp í loft og þrýstu öllu loftinu úr sprautunni með því að ýta bullunni upp á við.
3. Það er mælistika á sprautuhólknum. Ýttu bullunni upp að tölunni (ml) á sprautunni sem samsvarar Tevagrastim-skammtinum sem lækurinn ávísar.
4. Athugaðu aftur hvort rétt magn Tevagrastim er í sprautunni.
5. Nú máttu nota áfylltu sprautuna.

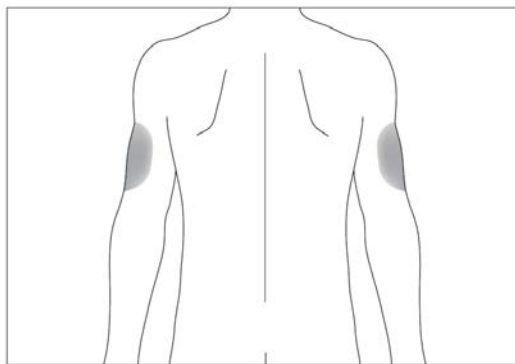
Hvar á ég að sprauta mig?

Bestu staðirnir til að sprauta þig eru:

- efst í lærin; og
- í kviðinn, nema í svæðið kringum naflann (sjá mynd 3).



3



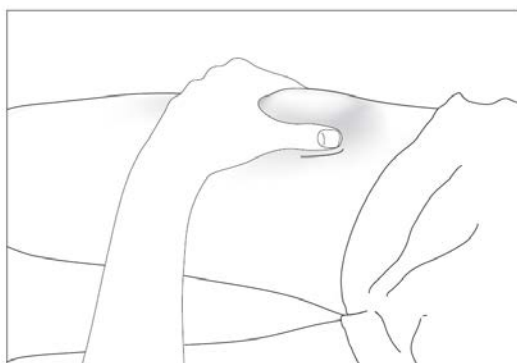
4

Ef einhver annar er að sprauta þig getur hann einnig sprautað aftan í handleggji þína (sjá mynd 4).

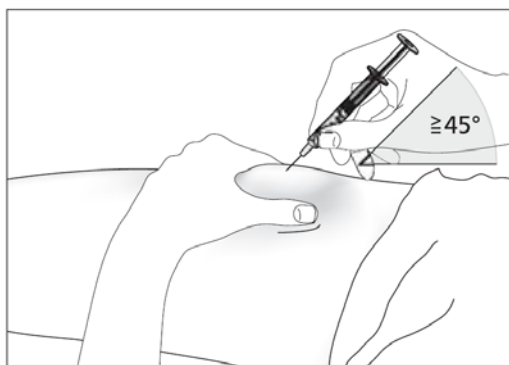
Það er betra að breyta um stungustað á hverjum degi til að forðast eymsli á einhverjum stað.

Hvernig á ég að sprauta mig?

1. Sótthreinsaðu stungustaðinn með sprittþurrku og klíptu húðina milli þumalfingurs og vísifingurs, án þess að kreista hana (sjá mynd 5).
2. Stingdu nálinni í húðina eins og lækurinn eða hjúkrunarfræðingur sýna þér (sjá mynd 6).
3. Togaðu laust í bulluna til ganga úr skugga um að þú hafir ekki stungið í æð. Ef þú sérð blóð í sprautunni, fjarlægðu þá nálina og stingdu aftur annarsstaðar.
4. Haltu áfram að klípa húðina og sprautaðu vökvanum hægt og jafnt.
5. Sprautaðu aðeins þeim skammti sem lækurinn hefur sagt þér að sprauta.
6. Eftir að þú hefur sprautað vökvanum skaltu fjarlægja nálina og sleppa húðinni.
7. Aðeins skal nota hverja sprautu til einnar sprautunar. Ekki nota neitt af Tevagrastim- vökvanum sem eftir er í sprautunni.



5



6

Mundu

Ef einhver vandamál koma upp skaltu ekki vera hræddur við að spyrja lækinn eða hjúkrunarkonu um aðstoð eða ráðleggingar.

Förgun notaðra sprauta

- Ekki setja lokið aftur á notaðar nálar.
- Settu notaðar sprautur í stunguhelda ílátid og geymdu þetta ílát þar sem börn hvorki sjá til né ná.
- Fargaðu stunguhelda ílátinu þegar það er fullt eftir því sem lækurinn, hjúkrunarfræðingur eða lyfjafræðingur segja til um.
- Aldrei skal setja notaðar sprautur í ílát fyrir venjulegt heimilissorp.

8. Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki

Tevagrastim inniheldur engin rotvarnarefni. Vegna hættu á örverusmiti eru Tevagrastim- sprautur einnota.

Ef Tevagrastim er óvart sett í hita undir frostmarki hefur það engin skaðleg áhrif á stöðugleika lyfsins.

Tevagrastim skal ekki þynna með natríumklóríð- lausn. Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem talin eru upp hér að neðan. Útþynnt filgrastim getur aðsogast að gleri og plasti, eins og fram kemur hér að neðan.

Ef þess gerist þörf má þynna Tevagrastim í 50 mg/ml (5 %) glúkósalausn fyrir dreypilyf. Ekki er mælt með útþynningu niður fyrir 0,2 milljón a.e. (2 µg) á ml á neinum tímapunkti. Lausnina skal athuga sjónrænt fyrir notkun. Aðeins skal nota glærar lausnir án korna. Fyrir sjúklinga sem fá meðferð með filgrastimi sem þynnt hefur verið niður fyrir 1,5 milljón a.e. (15 µg) á ml skal bæta HSA (human serum albumin) við lausnina svo lokahlutfallið verði 2 mg/ml. Dæmi: Þar sem lokamagn til sprautunar er 20 ml skal bæta 0,2 ml af 200 mg/ml (20 %) HSA-lausn við þegar heildarskammtar af filgrastimi eru minni en 30 milljón a.e. (300 µg). Þegar Tevagrastim er þynnt í 50 mg/ml (5 %) glúkósalausn fyrir dreypilyf er það samrýmanlegt með gleri og ýmsum plastefnum, meðal annars PVC, pólýólefín (samfjalliða pólýprópýlen og pólýþýlen) og pólýprópýlen.

Eftir útþynningu: Efna- og eðlisfræðilegur notkunarstöðugleiki útþynntu lausnarinnar til innrennslis hefur verið staðfestur í 24 klukkustundir við 2°C til 8°C. Frá örverufræðilegu sjónarmiði á lyfið að notast tafarlaust. Ef lyfið er ekki notað tafarlaust eru notkunargeymslutímar og aðstæður fyrir notkun á ábyrgð notandans og eru þeir yfirleitt ekki lengri en 24 tímar við 2°C til 8°C hita nema útþynning lyfsins hafi átt sér stað við stýrðar og gildaðar sæfðar aðstæður.

Notkun áfylltu sprautunnar án nálaöryggisbúnaðar

Gefið skammtinn samkvæmt staðlaðri meðferðaráætlun.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Tevagrastim 30 milljón a.e./0,5 ml lausn, stungulyf/innrennslislyf.

Tevagrastim 48 milljón a.e./0,8 ml lausn, stungulyf/innrennslislyf.

filgrastim

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Tevagrastim og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Tevagrastim
3. Hvernig nota á Tevagrastim
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Tevagrastim
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
7. Leiðbeiningar um hvernig þú sprautar sjálfan þig
8. Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki

1. Upplýsingar um Tevagrastim og við hverju það er notað

Hvað er Tevagrastim

Tevagrastim er vaxtarþáttur hvítra blóðkorna (kyrningavaxtarþáttur) og tilheyrir þeim flokki lyfja sem nefnast cytókín. Vaxtarþættir eru prótín sem eru framleidd á náttúrulegan hátt í líkamanum en geta einnig verið framleidd með líftækni til að nota sem lyf. Tevagrastim verkar með því að hvetja beinmerginn til aukinnar framleiðslu hvítra blóðfruma.

Við hverju er Tevagrastim notað

Fækkun hvítra blóðfruma (daufkyrningafæð) getur stafað af mörgum ástæðum og dregur úr getu líkamans til að berjast gegn sýkingum. Tevagrastim örvar beinmerginn til að framleiða nýjar hvítar blóðfrumur með hraði.

Nota má Tevagrastim:

- til að auka fjölda hvítra blóðfruma eftir krabbameinslyfjameðferð til að koma í veg fyrir sýkingar;
- til að auka fjölda hvítra blóðfruma eftir beinmergsígræðslu til að koma í veg fyrir sýkingar;
- fyrir háskammtameðferð með krabbameinslyfjum til að fá beinmerginn til að framleiða fleiri stofnfrumur sem hægt er að safna og gefa þér aftur eftir meðferðina. Þær er hægt að taka frá þér eða frá gjafa. Stofnfrumurnar fara þá aftur í beinmerginn og framleiða blóðfrumur;
- til að auka fjölda hvítra blóðfruma ef þú ert með alvarlega langvarandi daufkyrningafæð til að koma í veg fyrir sýkingar;
- hjá sjúklingum með langt gengna HIV-sýkingu sem mun hjálpa við að draga úr sýkingarhættu.

2. Áður en byrjað er að nota Tevagrastim

Ekki má nota Tevagrastim

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir filgrastimi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Tevagrastim er notað.

Láttu lækinn vita áður en meðferðin hefst **ef þú ert með:**

- sigðkornablóðleysi, þar sem lyfið getur valdið sigðkornakreppu
- beinþynningu (beinsjúkdóm).

Láttu lækinn umsvifalaust vita ef þú færð eftirfarandi meðan á meðferð með Tevagrastim stendur **ef þú:**

- færð skyndileg einkenni ofnæmis, svo sem útbrot, kláða eða ofsakláða í húð, þrota í andliti, vörum, tungu eða öðrum líkamshlutum, mæði, hvæsandi öndunarhljóð eða öndunarerfiðleika þar sem þetta gætu verið merki um alvarleg ofnæmisviðbrögð (ofnæmi).
- finnur fyrir þrota í andliti eða öklum, blóð sést í þvagi eða það er brúnleitt eða þú tekur eftir að þú pissar sjaldnar (nýrnahnoðrabólga).
- ert með verk vinstra megin í efri hluta maga (kviðar), verk undir vinstri brjóstakassa eða verk efst í vinstri öxl (þetta geta verið einkenni um stækkað milta eða hugsanlega sprungið milta).
- tekur eftir óvenjulegri blæðingu eða marblettum (þetta geta verið einkenni um fækkun blóðflagna (blóðflagnafæð), ásamt skertri getu blóðsins til að storkna).
- ert með einkenni bólgu í ósæð (stóru æðinni sem flytur blóð frá hjartanu um líkamann), mjög sjaldan hefur verið tilkynnt um slíkt hjá krabbameinssjúklingum og heilbrigðum gjöfum. Einkennin geta m.a. verið hiti, kviðverkir, vanlíðan, bakverkir og fjölgun bólguvísa. Láttu lækinn vita ef þú finnur fyrir þessum einkennum.

Tap á svörun við filgrastimi

Ef þú finnur fyrir því að þú hættir að svara eða getir ekki viðhaldið svörun við meðferð með filgrastimi mun lækinn rannsaka af hverju það stafar, þ.m.t. hvort þú hafir myndað mótefni sem hlutleysa virkni filgrastims.

Lækinn gæti viljað fylgjast nánar með þér, sjá kafla 4 í fylgiseðlinum.

Ef þú ert sjúklingur með alvarlega, langvarandi dauflýrningafæð gætir þú verið í hættu á að fá krabbamein í blóði (hvítblæði, mergmisþroskaheilkenni). Ræddu við lækinn um hættuna á þróun krabbameins í blóði og hvaða próf skal gera. Ef þú færð eða ert líkleg(ur) til að þróa krabbamein í blóði, skalt þú ekki að nota Tevagrastim, nema samkvæmt fyrirmælum læknisins.

Ef þú ert stofnfrumugjafi verður þú að vera á aldrinum 16 til 60 ára.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun annarra lyfja sem örva hvítar blóðfrumur

Tevagrastim tilheyrir hópi lyfja sem örva myndun hvítra blóðfruma. Heilbrigðisstarfsmaður skal alltaf að skrá nákvæmlega lyfið sem þú ert að nota.

Notkun annarra lyfja samhliða Tevagrastim

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að vera notuð.

Meðganga og brjóstagjöf

Tevagrastim hefur ekki verið prófað hjá þunguðum konum eða konum með barn á brjósti.

Ekki er mælt með notkun Tevagrastim á meðgöngu.

Mikilvægt er að láta lækinn vita:

- við meðgöngu eða brjóstagjöf
- grun um þungun eða
- ef þungun er fyrirhuguð

Ef þú verður þunguð meðan á meðferð með Tevagrastim stendur skaltu láta lækinn vita.

Þú verður að hætta brjóstagjöf ef þú notar Tevagrastim, nema lækinn gefi þér önnur fyrirmæli.

Akstur og notkun véla

Tevagrastim getur haft væg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Lyfið getur valdið sundli. Ráðlegt er að bíða og sjá hvernig þér líður eftir töku Tevagrastim og fyrir akstur og stjórnun véla.

Tevagrastim inniheldur sorbitol

Lyfið inniheldur 50 mg af sorbitóli í hverjum ml.

Til notkunar í bláæð

Sorbitól breytist í frúktósa. Þeir sem eru með arfgengt frúktósaóþol, sem er mjög sjaldgæfur erfðagalli, mega ekki nota lyfið. Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol geta ekki brotið niður frúktósa sem getur valdið alvarlegum aukaverkunum. Áður en lyfið er notað verður að segja læknum frá argengu frúktósaóþoli eða því að barn getur ekki lengur neytt sætrar fæðu eða drykkja vegna ógleði, uppkasta eða óþægilegra áhrifa eins og uppþembu, magakrampa eða niðurgangs.

Tevagrastim inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri áfylltri sprautu, þ.e.a.s. nær laust við natríum.

3. Hvernig nota á Tevagrastim

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Hvernig er Tevagrastim gefið og hversu mikið á ég að taka?

Tevagrastim er yfirleitt gefið sem dagleg inndæling í vefinn rétt undir húðinni (inndæling undir húð). Það er einnig hægt að gefa daglega með hægri inndælingu í æð (innrennsli í bláæð). Venjulegur skammtur er mismunandi eftir eðli sjúkdómsins og þyngd. Læknirinn mun segja þér hve mikið af Tevagrastim þú átt að taka.

Sjúklingar með beinmergsígræðslu eftir krabbameinslyfjameðferð:

Þú munt venjulega fá fyrsta skammtinn þinn af Tevagrastim að minnsta kosti 24 klst. eftir krabbameinslyfjagjöf og að minnsta kosti 24 klst. eftir beinmergsígræðslu.

Þú eða þeir sem annast þig geta fengið kennslu í því hvernig gefa skuli inndælingu undir húð þannig að þú getir haldið meðferðinni áfram heima við. Hins vegar skaltu ekki reyna það nema þú hafir áður fengið rétta þjálfun hjá heilbrigðisstarfsmanni.

Hversu lengi þarf ég að taka Tevagrastim?

Þú þarft að taka Tevagrastim þar til fjöldi hvítra blóðfruma er orðinn eðlilegur. Þú þarft að fara reglulega í blóðrannsóknir til að fylgjast með fjölda hvítra blóðfruma í líkamanum. Læknirinn mun segja þér hve lengi þú þarft að taka Tevagrastim.

Notkun handa börnum

Tevagrastim er notað til að meðhöndla börn sem fá krabbameinslyfjameðferð eða sem þjást af alvarlegri fækkun hvítra blóðfruma (daufkyrningafæð) Skammtar fyrir börn sem fá krabbameinslyfjameðferð eru sömu og fyrir fullorðna.

Ef notaður er stærri skammtur af Tevagrastim en mælt er fyrir um

Ekki auka skammtinn sem lækinn hefur gefið þér. Ef þú notar stærri skammt af Tevagrastim en mælt er fyrir um skaltu hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing eins skjótt og mögulegt er.

Ef gleymist að nota Tevagrastim

Hafðu samband við lækinn eins fljótt og hægt er ef þú gleymdir inndælingu eða hefur dælt inn of litlu magni. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4 Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Mikilvægar aukaverkanir

Mikilvægt er að láta lækinn umsvifalaust vita:

- ef þú finnur fyrir ofnæmisviðbrögðum, þ.m.t. máttleysi, lækun á blóðþrýstingi, öndunarerfiðleikum, bólgu í andliti (bráðafnæmi), húðútbrotum, útbrotum með kláða (ofsakláði), bólgu í andliti, vörum, munni, tungu eða hálsi (ofsabjúgur) og mæði.
- ef þú færð hósta, hita og öndunarerfiðleika (mæði) þar sem þetta geta verið einkenni um brátt andnauðaheilkenni (ARDS).
- ef þú færð nýrnaskaða (nýrahnoðrabólga). Nýrnaskaði hefur komið fram hjá sjúklingum sem fengu filgrastim. Hafðu samband við lækinn umsvifalaust ef þú finnur fyrir þrota í andliti eða ökkum, blóð sést í þvagi eða það er brúnleitt eða þú tekur eftir að þú pissar sjaldnar.
- ef ein eða fleiri eftirfarandi aukaverkana kemur fram:
 - bjúgur eða þroti, stundum með minni tíðni þvagláta, öndunarörðugleikar, þaninn kviður og seddutilfinning og almenn þreytutilfinning. Þessi einkenni koma yfirleitt hratt fram. Þetta gætu verið einkenni ástands sem nefnist háræðalekaheilkenni, sem veldur því að blóð lekur úr litlum æðum út í líkamann og krefst tafarlausrar læknishjálpar.
- ef þú finnur fyrir einhverjum af eftitöldum einkennum:
 - hiti eða kuldaþröllur, mikil kuldatilfinning, hraður hjartsláttur, ringlun eða misáttun, mæði, mikill verkur eða óþægindi og þvöl eða sveitt húð. Þetta gætu verið einkenni ástands sem nefnist blóðeitrun (einnig nefnt sýklasótt), sem er alvarleg sýking með bólgusvörun um allan líkamann sem getur verið lífshættulegt og krefst tafarlausrar læknishjálpar.
- ef þú færð verk vinstra megin í efri hluta kviðar, verk undir vinstri brjóstakassa eða verk efst í öxlinni, þar sem það getur bent til vandamáls í milta (stækkun á milta eða sprungið milta).
- ef þú ert í meðferð vegna alvarlegrar, langvarandi dauðkyrningafæðar og þú ert með blóð í þvagi. Læknirinn gæti tekið reglulegar þvagprufur ef þú finnur fyrir þessari aukaverkun eða ef prótein finnst í þvagini.

Algeng aukaverkun af notkun Tevagrastim er sársauki í vöðvum eða beinum sem hægt er að draga úr með því að taka hefðbundin verkjastillandi lyf. Hjá sjúklingum sem gangast undir stofnfrumuígræðslu eða beinmergsígræðslu getur hýsilsótt (Graft versus Host Disease) komið fram - þetta eru viðbrögð sem frumurnar frá gjafanum sýna gegn frumum sjúklingsins sem fékk ígræðsluna; meðal einkenna eru útbrot í lófum eða iljum en einnig sár og eymsli í munni, meltingarfærum, lifur, húð eða augum, lungum, leggöngum og liðamótum.

Hjá venjulegum stofnfrumugjöfum getur komið fram aukning hvítra blóðkorna og fækkun blóðflagna. Þetta dregur úr getu blóðsins til að storkna (blóðflagnafæð) og læknirinn mun fylgjast með þessu.

Þú gætir upplifað eftirfarandi aukaverkanir:

Mjög algengar (kunna að koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- fækkun blóðflagna sem dregur úr getu blóðsins til að storkna
- lítill fjöldi rauðra blóðkorna (blóðleysi)
- höfuðverkur
- niðurgangur
- uppköst
- ógleði
- óvenjulegt hárlos eða hárþynning
- þreyta
- eymsli og bólga í slímhúð meltingarvegar sem liggur frá munni til endaparms
- hiti

Algengar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- bólga í lungum (berkjubólga)
- sýking í efri öndunarvegi
- þvagfærayking
- minnkuð matarlyst
- svefnerfiðleikar (svefnleysi)
- sundl
- minnkað tilfinninganæmi, einkum í húð (tilfinningarvannæmi)
- fiðringur eða doði í höndum eða fótum (náladofi)
- lágur blóðþrýstingur (lágþrýstingur)
- hár blóðþrýstingur (háþrýstingur)
- hósti
- blóðhósti
- verkir í munni og hálsi (verkir í munnkoki)
- blóðnasir
- hægðatregða
- verkur í munni
- stækkuð lifur
- húðútbrot
- hörundsroði
- vöðvakrampar
- verkir við þvaglát
- brjóstverkur
- verkir
- almennt máttleysi
- almennur lasleiki
- bólga í höndum og fótum (bjúgur í útlimum)
- aukning ákveðinna ensíma í blóði
- breytingar á efnasamsetningu blóðs
- viðbrögð við blóðgjöf

Sjaldgæfar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- fjölgun hvítra blóðkorna
- ofnæmisviðbrögð (ofnæmi)
- höfnun ígrædds beinmergs (hýsilssótt)
- mikil þvagsýra í blóði sem getur valdið þvagsýrugigt (hækkuð þvagsýra í blóði)
- lifrarskemmdir af völdum sjúkdóms sem veldur stíflun í háræðum lifrarinnar (bláæðateppusjúkdómur)
- lungun virka ekki sem skyldi og valda mæði (öndunarbílun)
- bólga og/eða vökvi í lungum (lungnabjúgur)
- bólga í lungum (milliveflungnasjúkdómur)
- óeðlilegar röntgenmyndir af lungum (íferð í lungu)
- blæðing frá lunga

- skortur á upptöku súrefnis í lunga (súrefnis-skortur)
- upphleypt húðútbrot (dröfnuörðubrot)
- sjúkdómur sem veldur þynningu beina, sem veikir beinin og gerir þau stökkari og líklegri til að brotna (beinþynning)
- viðbrögð á stungustað

Mjög sjaldgæfar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- miklir verkir í beinum, brjóstakassa, maga eða liðamótum (sigðkornakreppa)
- skyndileg lífshættuleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmi)
- verkir og þroti í liðum, sem líkjast þagsýrugigt (kristallagigt)
- breytingar á vökvajafnvægi líkamans, sem geta komið fram sem bjúgur
- bólga í æðum í húð
- vinnrauðir, þrútnir og aumir blettir á útlimum og stundum á andliti og hálsi, ásamt hita (Sweets heilkenni)
- versnandi iktsýki
- óeðlilegar breytingar á þvagi
- minnkuð beinþéttni
- ósæðarbólga (bólga í stóru æðinni sem flytur blóð frá hjartanum um líkamann), sjá kafla 2
- myndun blóðkorna utan beinmergs (blóðmyndun utan mergs)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Tevagrastim

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum og á áfylltu sprautunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymist í kæli (2°C - 8°C).

Taka má lyfið úr kæli (2°C – 8°C) og geyma við allt að 25°C í eitt tímabil sem nemur allt að 4 dögum ef það er fyrir lok geymslupóls lyfsins og til óstaðbundinnar (ambulatory) notkunar. Ef það er ekki notað innan 4 daga má setja lyfið aftur í kæli (2°C – 8°C) fram að fyrningardagsetningu. Farga skal sprautum ef þær eru geymdar við hærri hita en 8°C í meira en 4 daga.

Ekki nota skal Tevagrastim lyfið ef vart verður við að lyfið sé gruggugt eða kornótt.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Tevagrastim inniheldur

- Virka innihaldsefnið er filgrastim. Hver ml af innrennslis/stungulausn inniheldur 60 milljón alþjóðlegar einingar [milljón a.e.] (600 míkrogrömm) af filgrastimi
- Tevagrastim 30 milljón a.e./0,5 ml: Hver áfyllt sprauta inniheldur 30 milljón alþjóðlegar einingar [Million International Units, milljón a.e.] (300 míkrogrömm) af filgrastimi í 0,5 ml.
- Tevagrastim 48 milljón a.e./0,8 ml: Hver áfyllt sprauta inniheldur 48 milljón alþjóðlegar einingar [Million International Units, milljón a.e.] (480 míkrogrömm) af filgrastimi í 0,8 ml.

- Önnur innihaldsefni eru: Natriúmhydrosíð, glacial acetic acid, sorbitol, polýsorbitat 80, vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Tevagrastim og pakkningastærðir

Tevagrastim er lausn fyrir stungulyf/innrennslislyf í áfylltri sprautu. Tevagrastim er glær og litlaus lausn. Hver áfyllt sprauta inniheldur annaðhvort 0,5 ml eða 0,8 ml lausn.

Tevagrastim fæst í pakkningum sem innihalda 1, 5 eða 10 áfylltar sprautur eða fjölpakkningar sem innihalda 10 (2 pakkningar með 5) áfylltar sprautur með stungunál og með eða án með nálaöryggisbúnaði. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Þýskaland

Framleiðandi

Merckle GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel.: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

7. Leiðbeiningar um hvernig þú sprautar sjálfan þig

Þessi kafli inniheldur leiðbeiningar um hvernig þú átt að sprauta sjálfan þig með Tevagrastim. Það er mikilvægt að þú reynir ekki að sprauta þig sjálfur án þess að hafa fengið sérstakar leiðbeiningar frá læknum eða hjúkrunarkonu. Ef þú ert ekki viss um hvernig þú átt að sprauta þig eða hefur einhverjar spurningar skaltu biðja læknum eða hjúkrunarkonu um aðstoð.

Hvernig sprauta ég mig með Tevagrastim?

Þú þarft að sprauta í vefinn rétt undir húðinni. Þetta kallast sprautugjöf undir húð. Þú þarft að sprauta þig á nokkurn veginn sama tíma á hverjum degi.

Það sem þú þarft

Til að sprauta sjálfan þig undir húð þarftu:

- áfyllta sprautu af Tevagrastim;
- sótthreinsandi klút eða sambærilegt;

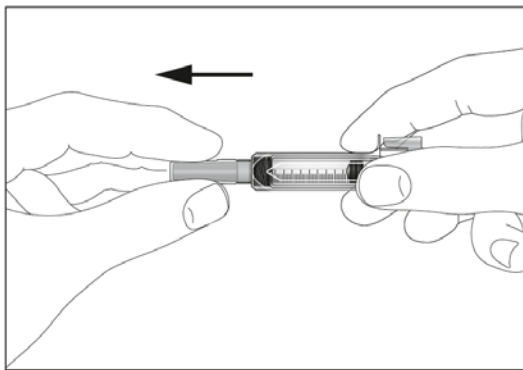
Hvað á ég að gera áður en ég sprauta mig undir húð með Tevagrastim?

1. Reyndu að sprauta sjálfan þig nokkurn veginn á sama tíma á hverjum degi.
2. Taktu áfylltu Tevagrastim- sprautuna úr kælinum.
3. Athugaðu fyrningardagsetninguna á miðanum á sprautunni (EXP). Ekki nota sprautuna ef komið er fram yfir síðasta dag þess mánaðar sem þar kemur fram.
4. Athugaðu útlit Tevagrastim. Lyfið verður að vera glær og litlaus vökvi. Ef það eru korn í því máttu ekki nota það.
5. Til að sprautugjöfin sé þægilegri skaltu láta áfylltu sprautuna standa í 30 mínútur svo hún nái stofuhita eða halda henni varlega í hendinni í nokkrar mínútur. **Ekki** hita Tevagrastim á neinn annan hátt (til dæmis í örbylgjuofni eða heitu vatni).
6. **Ekki** fjarlægja lokið af sprautunni fyrir en þú er tilbúinn til að sprauta.
7. **Þvoðu þér vandlega um hendurnar.**
8. Finndu þægilega, vel upplýstan stað og settu allt innan seilingar (áfylltu Tevagrastim- sprautuna og sóttþreinsandi klútana).

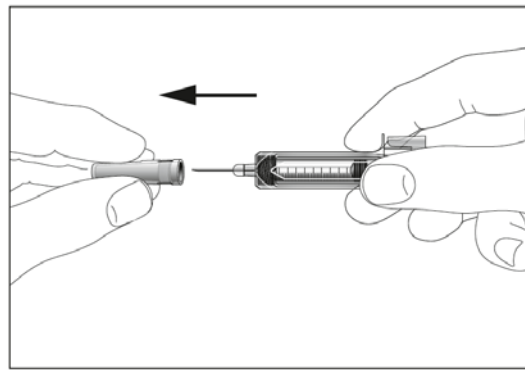
Hvernig undirbý ég Tevagrastim- sprautuna?

Áður en þú sprautar þig með Tevagrastim verðurðu að gera eftirfarandi:

1. Haltu um sprautuna og fjarlægðu lokið varlega af nálinni án þess að snúa upp á það. Togaðu beint eins og sést á mynd 1 og 2. Ekki snerta nálina eða ýta á bulluna.



1



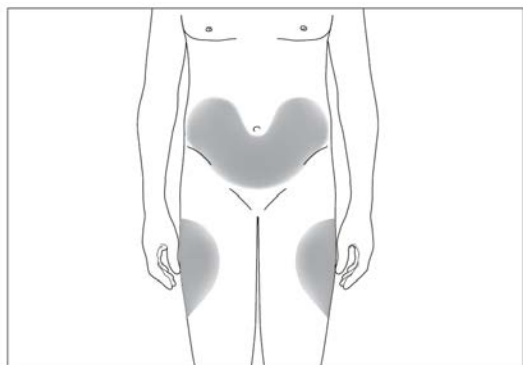
2

2. Það gæti verið lítil loftbóla í áfylltu sprautunni. Ef loftbólur eru í sprautunni skaltu slá létt á sprautuna með fingrunum þangað til loftbólurnar rísa efst í sprautuna. Snúðu sprautunni upp í loft og þrýstu öllu loftinu úr sprautunni með því að ýta bullunni upp á við.
3. Það er mælistika á sprautuhólknum. Ýttu bullunni upp að tölunni (ml) á sprautunni sem samsvarar Tevagrastim-skammtinum sem lækinn ávísar.
4. Athugaðu aftur hvort rétt magn Tevagrastim er í sprautunni.
5. Nú máttu nota áfylltu sprautuna.

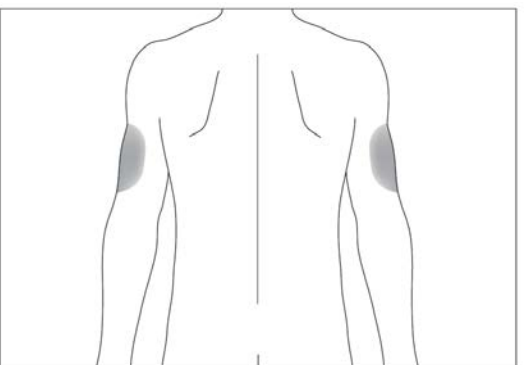
Hvar á ég að sprauta mig?

Bestu staðirnir til að sprauta þig eru:

- efst í lærin; og
- í kviðinn, nema í svæðið kringum naflann (sjá mynd mynd 3).



3



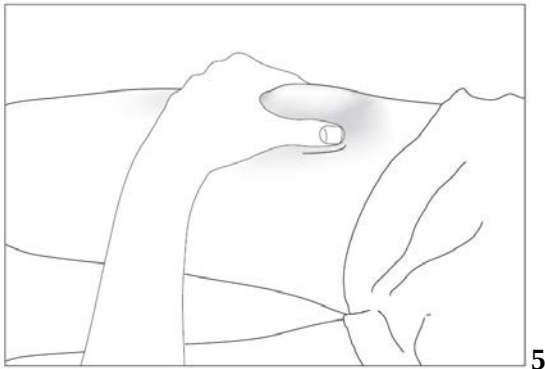
4

Ef einhver annar er að sprauta þig getur hann einnig sprautað aftan í handleggi þína (sjá mynd 4).

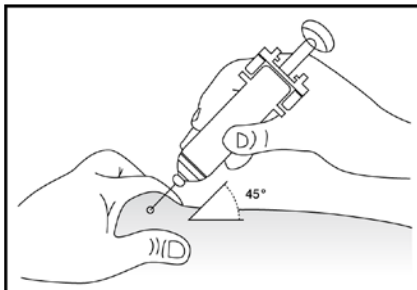
Það er betra að breyta um stungustað á hverjum degi til að forðast eymsli á einhverjum stað.

Hvernig á ég að sprauta mig?

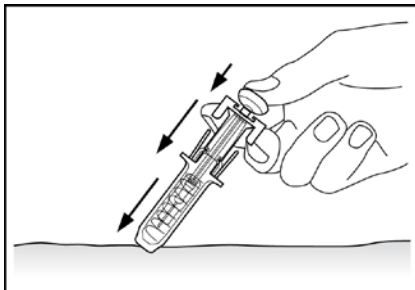
1. Sótthreinsaðu stungustaðinn með sprittþurrku og klíptu húðina milli þumalfingurs og vísifingurs, án þess að kreista hana (sjá mynd mynd 5).
2. Stingdu nálinni í húðina eins og lækurinn eða hjúkrunarfræðingur sýna þér (sjá mynd mynd 6).
3. Togaðu laust í bulluna til ganga úr skugga um að þú hafir ekki stungið í æð. Ef þú sérð blóð í sprautunni, fjarlægðu þá nálina og stingdu aftur annarsstaðar.
4. Haltu áfram að klípa húðina, þrýstu hægt og jafnt á bulluna þar til allur skammturinn hefur verið gefinn og ekki er hægt að þrýsta frekar á bulluna. Ekki sleppa þrýstingnum af bullunni!
5. Sprautaðu aðeins þeim skammti sem lækurinn hefur sagt þér að sprauta.
6. Eftir að þú hefur sprautað vökvanum skaltu halda áfram að þrýsta á bulluna meðan þú fjarlægir nálina og slepptu svo húðinni.
7. Slepptu bullunni. Nálaröryggisbúnaðurinn mun snögglega hylja nálina (sjá mynd 7).



5



6



7

Mundu

Ef einhver vandamál koma upp skaltu ekki vera hræddur við að spyrja lækinn eða hjúkrunarkonu um aðstoð eða ráðleggingar.

Förgun notaðra nála

- Nálaöryggisbúnaðurinn kemur í veg fyrir áverka af völdum nálarstungu og kallar ekki á sérstakar varúðarráðstafanir við förgun. Farga skal sprautu samkvæmt leiðbeiningum lækisins, hjúkrunarfræðings eða lyfjafræðings.

8. Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki

Tevagrastim inniheldur engin rotvarnarefni. Vegna hættu á örverusmiti eru Tevagrastim- sprautur einnota.

Ef Tevagrastim er óvart sett í hita undir frostmarki hefur það engin skaðleg áhrif á stöðugleika lyfsins.

Tevagrastim skal ekki þynna með natríumklóríð- lausn. Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem talin eru upp hér að neðan. Útþynnt filgrastim getur aðsogast að gleri og plasti, eins og fram kemur hér að neðan.

Ef þess gerist þörf má þynna Tevagrastim í 50 mg/ml (5 %) glúkósalausn fyrir dreypilyf. Ekki er mælt með útþynningu niður fyrir 0,2 milljón a.e. (2 µg) á ml á neinum tímapunkti. Lausnina skal athuga sjónrænt fyrir notkun. Aðeins skal nota glærar lausnir án korna. Fyrir sjúklinga sem fá meðferð með filgrastimi sem þynnt hefur verið niður fyrir 1,5 milljón a.e. (15 µg) á ml skal bæta HSA (human serum albumin) við lausnina svo lokahlutfallið verði 2 mg/ml. Dæmi: Þar sem lokamagn til sprautunar er 20 ml skal bæta 0,2 ml af 200 mg/ml (20 %) HSA-lausn við þegar heildarskammtar af filgrastimi eru minni en 30 milljón a.e. (300 µg). Þegar Tevagrastim er þynnt í 50 mg/ml (5 %) glúkósalausn fyrir dreypilyf er það samrýmanlegt með gleri og ýmsum plastefnum, meðal annars PVC, pólýólefín (samfjölíða pólýprópýlen og pólýbýlen) og pólýprópýlen.

Eftir útþynningu: Efna- og eðlisfræðilegur notkunarstöðugleiki útþynntu lausnarinnar til innrennslis hefur verið staðfestur í 24 klukkustundir við 2°C til 8°C. Frá örverufræðilegu sjónarmiði á lyfið að notast tafarlaust. Ef lyfið er ekki notað tafarlaust eru notkargeymslutímar og aðstæður fyrir notkun á ábyrgð notandans og eru þeir yfirleitt ekki lengri en 24 tímar við 2°C til 8°C hita nema útþynning lyfsins hafi átt sér stað við stýrðar og gildaðar sæfðar aðstæður.

Notkun áfylltu sprautunnar með nálaöryggisbúnaði

Nálaöryggisbúnaðurinn hylur nálina eftir inndælingu til að koma í veg fyrir áverka af völdum nálarstungu. Þetta hefur ekki áhrif á eðlilega notkun sprautunnar. Þrýstið hægt og rólega á bulluna þar til búíð er að gefa allan skammtinn og ekki er hægt að þrýsta frekar á bulluna. Viðhaldið þrýstingnum meðan sprautan er fjarlægð af sjúklingnum. Nálaöryggisbúnaðurinn mun hylja nálina þegar bullunni er sleppt.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.