BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tevagrastim 30 MIE/0,5 ml injektions-/infusionsvätska, lösning
Tevagrastim 48 MIE/0,8 ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml injektions-/infusionsvätska innehåller 60 miljoner internationella enheter [MIE] (600 mikrog) filgrastim.

Tevagrastim 30 MIE/0,5 ml injektions-/infusionsvätska, lösning
En förfylld spruta innehåller 30 MIE (300 mikrog) filgrastim i 0,5 ml injektions-/infusionsvätska, lösning.

Tevagrastim 48 MIE/0,8 ml injektions-/infusionsvätska, lösning
En förfylld spruta innehåller 48 MIE (480 mikrog) filgrastim i 0,8 ml injektions-/infusionsvätska, lösning.

Filgrastim (rekombinant metionyl human granulocytkolonistimulerande faktor) framställt med rekombinant DNA-teknik i *Escherichia coli* K802.

Hjälpämne med känd effekt
En ml lösning innehåller 50 mg sorbitol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning

Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tevagrastim är indicerad för att reducera durationen av neutropeni och incidensen av febril neutropeni hos patienter som behandlats med etablerad cytotoxisk kemoterapi för malignitet (med undantag för kronisk myeloisk leukemi och myelodysplastiska syndrom) och för att reducera durationen av neutropeni hos patienter som genomgår myeloablativ terapi följd av benmärgstransplantation och som bedöms utsättas för ökad risk av förlängd svår neutropeni. Säkerheten och effekten av filgrastim är densamma för vuxna och barn som får cytotoxisk kemoterapi.

Tevagrastim är indicerad för mobilisering av perifera stamceller (PBPC).

Hos patienter, barn eller vuxna, med svår kongenital, cyklisk eller idiopatisk neutropeni med ett absolut antal neutrofila granulocyter (ANC) på $\leq 0,5 \times 10^9$/l och som tidigare haft svåra eller återkommande infektioner, är långtidsadministrering av Tevagrastim indicerad för att öka antalet neutrofila granulocyter och för att minska incidensen och durationen av infektionsrelaterade händelser.

Tevagrastim är indicerad vid behandling av persisterande neutropeni (ANC färre eller lika med $1,0 \times 10^9$/l) hos patienter med avancerad HIV-infektion för att reducera risken för bakteriella infektioner då annan behandling av neutropeni är olämplig.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med filgrastim bör endast ske i samarbete med en onkologklinik som har erfarenhet av behandling med granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF) och hematologi och har tillgång till nödvändiga diagnostiska hjälpmedel. Mobilisering och aferes bör utföras i samarbete med en onkolog-hematologklinik med godtagbar erfarenhet inom detta område och där kontroll av utbytet av hematopoetiska stamceller kan göras på ett korrekt sätt.

Etablerad cytotoxisk kemoterapi

Dosering

Rekommenderad dos av filgrastim är 0,5 MIE (5 mikrog)/kg/dag. Den första dosen filgrastim får ges tidigast 24 timmar efter cytotoxisk kemoterapi.
I randomiserade kliniska studier har en subkutan dos på 23 MIE (230 mikrog)/m^2/dag (4,0 till 8,4 mikrog/kg/dag) använts.

Daglig behandling med filgrastim bör fortsätta tills förväntat nadir för neutrofila granulocyter är över och antalet neutrofila granulocyter har normaliserats. Efter etablerad kemoterapi av solida tumörer, lymfom och lymfoida leukemier förväntas durationen av den behandling som krävs för att uppfylla dessa kriterier vara upp till ca 14 dagar. Efter induktions- och konsolideringsbehandling av akut myeloisk leukemi kan durationen av behandlingen vara avsevärt längre (upp till 38 dagar) beroende på typ, dos och schema för den aktuella cytotoxiska kemoterapin.

Hos patienter som får cytotoxisk kemoterapi ser man en kortvarig ökning av antalet neutrofila granulocyter 1 till 2 dagar efter påbörjad filgrastimbehandling. För ett bestående terapisvar bör filgrastimbehandlingen dock inte avbrytas före förväntat nadir och innan antalet neutrofila granulocyter har normaliserats. Det rekommenderas inte att behandlingen med filgrastim avslutas innan tiden för förväntat nadir för neutrofila granulocyter har passerat.

Administreringssätt

Filgrastim kan ges som en daglig subkutan injektion eller som en daglig intravenös infusion utspädd i 5 %-ig glukos infusionsvätska, lösning som ges under 30 minuter (se avsnitt 6.6). Den subkutana administreringsvägen är att föredra i de flesta fall. Det finns vissa belägg från en studie med endosadministrering att intravenös dosering kan förkorta effektdurationen. Den kliniska relevansen av detta fynd för administrering av multipla doser är inte klar. Valet av administreringsväg ska göras utifrån den individuella kliniska situationen.

Till patienter behandlade med myeloablativ terapi följd av benmärgstransplantation

Dosering

Rekommenderad startdos filgrastim är 1,0 MIE (10 mikrog)/kg/dag.
Den första dosen filgrastim får tidigast ges minst 24 timmar efter cytotoxisk kemoterapi och minst 24 timmar efter benmärgsinfusion.

När nadir för neutrofila granulocyter har passerats, ska dagsdosen filgrastim titreras mot neutrofilsvaret enligt följande:

Antal neutrofila granulocyter	**Dosjustering av filgrastim**
> 1,0 x 10^9/l 3 dagar i följd	Reducera till 0,5 MIE (5 mikrog)/kg/dag
Om ANC är > 1,0 x 10^9/l ytterligare 3 dagar i följd	Avsluta filgrastim
Om ANC sjunker till < 1,0 x 10^9/l under behandlingsperioden bör filgrastimdosen höjas igen enligt stegen ovan	

ANC = absolut neutrofilantal

Administreringssätt

Filgrastim kan ges som en 30 minuters eller 24 timmars intravenös infusion eller som kontinuerlig subkutan infusion under 24 timmar. Filgrastim ska spädas i 20 ml 5 %-ig glukos infusionsvätska, lösning (se avsnitt 6.6).

<u>För mobilisering av PBPC hos patienter som genomgår myelosuppressiv eller myeloablativ terapi följd av transplantation av autologa PBPC</u>

Dosering

Rekommenderad dos filgrastim vid mobilisering av PBPC med enbart filgrastim är 1,0 MIE (10 mikrog)/kg/dag i 5 till 7 dagar i följd. Tidpunkt för leukaferes: en eller två leukafereser på dag 5 och 6 är ofta tillräckligt. Under andra omständigheter kan ytterligare leukafereser vara nödvändiga. Filgrastimbehandlingen bör fortsätta till den sista leukaferesen.

Rekommenderad dos filgrastim vid mobilisering av perifera stamceller efter myelosuppressiv kemoterapi är 0,5 MIE (5 mikrog)/kg/dag från första dagen efter avslutad kemoterapi tills förväntat nadir för neutrofila granulocyters har passerats och antalet neutrofila granulocyter har återgått till normalintervallet. Leukaferes bör göras under den period då ANC ökar från < 0,5 x 10^9/l till > 5,0 x 10^9/l. För patienter som inte fått omfattande kemoterapi är oftast en leukaferes tillräcklig. Under andra omständigheter rekommenderas ytterligare leukafereser.

Administreringssätt

Filgrastim för mobilisering av PBPC med enbart filgrastim:
Filgrastim kan ges som en 24 timmars subkutan kontinuerlig infusion eller subkutan injektion. Vid infusioner ska filgrastim spädas i 20 ml 5 %-ig glukos infusionsvätska, lösning (se avsnitt 6.6).

Filgrastim för mobilisering av PBPC efter myelosuppressiv kemoterapi:
Filgrastim ska ges som subkutan injektion.

<u>För mobilisering av PBPC hos friska donatorer före allogen perifer stamcellstransplantation</u>

Dosering

För mobilisering av PBPC hos friska donatorer bör filgrastim ges i 4 till 5 dagar i följd med en dos av 1,0 MIE (10 mikrog)/kg/dag. Leukaferes bör påbörjas dag 5 och fortsätta till dag 6 om det behövs för att samla 4 x 10^6 $CD34^+$-celler/kg av mottagarens kroppsvikt.

Administreringssätt

Filgrastim ska ges som subkutan injektion.

<u>Till patienter med svår kronisk neutropeni</u>

Dosering

Kongenital neutropeni
Rekommenderad startdos är 1,2 MIE (12 mikrog)/kg/dag som enkeldos eller uppdelat på flera doser.

Idiopatisk eller cyklisk neutropeni
Rekommenderad startdos är 0,5 MIE (5 mikrog)/kg/dag som enkeldos eller uppdelat på flera doser.

Dosjustering

Filgrastim bör administreras dagligen med subkutan injektion tills antalet neutrofila granulocyter har nått och kan bibehållas över 1,5 x 10^9/l. När svar på behandlingen erhållits bör minsta effektiva dos som krävs för att uppehålla denna nivå fastställas. Daglig långtidsbehandling krävs för att bibehålla ett adekvat antal neutrofila granulocyter. Efter en till två veckors behandling kan startdosen dubbleras eller halveras beroende på patientens svar. Därefter kan dosen justeras individuellt varje eller varannan vecka för att bibehålla ett genomsnittligt antal neutrofila granulocyter mellan 1,5 x 10^9/l och 10 x 10^9/l. En snabbare dosökning kan övervägas hos patienter med svåra infektioner. 97 % av de patienter som svarade på behandlingen i kliniska studier svarade fullständigt på doser om ≤ 2,4 MIE (24 mikrog/kg/dag). Säkerheten av filgrastim vid långtidsbehandling med doser över 2,4 MIE (24 mikrog)/kg/dag till patienter med svår kronisk neutropeni (SCN) har inte fastställts.

Administreringssätt

Kongenital, idiopatisk eller cyklisk neutropeni:

Filgrastim ska ges som subkutan injektion.

Till patienter med HIV-infektion

Dosering

För att upphäva neutropeni
Rekommenderad startdos filgrastim är 0,1 MIE (1 mikrog)/kg/dag med en titrering upp till maximalt 0,4 MIE (4 mikrog)/kg/dag tills antalet neutrofila granulocyter har normaliserats och kan bibehållas (ANC > 2,0 x 10^9/l). I kliniska studier har mer än 90 % av patienterna svarat på dessa doser med upphävd neutropeni inom en median på 2 dagar.

Hos ett mindre antal patienter (< 10 %) krävdes doser på upp till 1,0 MIE (10 mikrog)/kg/dag för att upphäva neutropenin.

För att bibehålla normalt antal neutrofila granulocyter
När neutropenin är upphävd bör minsta effektiva dos för att bibehålla ett normalt antal neutrofila granulocyter fastställas. Initial dosjustering till alternerade dagliga doser med 30 MIE (300 mikrog)/dag rekommenderas. Beroende på patientens ANC kan ytterligare dosjustering vara nödvändig för att bibehålla antalet neutrofila granulocyter > 2,0 x 10^9/l. I kliniska studier krävdes 30 MIE (300 mikrog)/dag i 1 till 7 dagar per vecka för att bibehålla ANC över 2,0 x 10^9/l. Frekvensen var i genomsnitt 3 dagar per vecka. Långtidsbehandling kan krävas för att bibehålla ANC över 2,0 x 10^9/l.

Administreringssätt

För att upphäva neutropeni eller bibehålla ett normalt antal neutrofila granulocyter:
Filgrastim ska ges som subkutan injektion.

Speciella populationer

Äldre
Kliniska studier med filgrastim har inkluderat ett litet antal äldre patienter, men särskilda studier har inte utförts på denna grupp och därför kan specifika dosrekommendationer inte ges.

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion
Studier av filgrastim hos patienter med svårt nedsatt njur- eller leverfunktion visar att det har en likartad farmakokinetisk och farmakodynamisk profil som hos normala individer. Dosjustering krävs inte under dessa omständigheter.

Användning till barn med svår kronisk neutropeni (SCN) och vid cancer

Sextiofem procent av patienterna med SCN, som ingått i kliniska studier, var under 18 år. Effekten av behandlingen var påtaglig hos denna åldersgrupp som främst omfattade patienter med kongenital neutropeni. Det fanns inga skillnader i säkerhetsprofilerna för pediatriska patienter som behandlats för SCN.

Data från kliniska studier av pediatriska patienter visar att säkerheten och effekten av filgrastim är densamma för vuxna och barn som behandlas med cytotoxisk kemoterapi.

Doseringsrekommendationer till barn är desamma som för vuxna som behandlas med myelosuppressiv cytotoxisk kemoterapi.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar och försiktighet för samtliga indikationer

Överkänslighet

Överkänslighet, däribland anafylaktiska reaktioner, som uppträtt vid den inledande eller efterföljande behandlingar har rapporterats hos patienter som behandlats med filgrastim. Behandlingen med Tevagrastim ska avslutas permanent hos patienter med kliniskt signifikant överkänslighet. Ge inte filgrastim till patienter som tidigare har drabbats av överkänslighet mot filgrastim eller pegfilgrastim.

Pulmonella biverkningar

Pulmonella biverkningar, framförallt interstitiell lungsjukdom, har rapporterats efter administrering av G-CSF. Hos patienter som nyligen haft lunginfiltrat eller pneumoni kan risken vara större. Debut av pulmonella symtom som hosta, feber och dyspné i samband med radiologiska fynd såsom lunginfiltrat eller nedsatt lungfunktion kan vara begynnande tecken på akut andnödssyndrom (ARDS). Administrering av filgrastim bör avbrytas och lämplig behandling ges.

Glomerulonefrit

Glomerulonefrit har rapporterats hos patienter som får filgrastim och pegfilgrastim. I allmänhet går glomerulonefrit tillbaka efter en sänkning av dosen eller utsättning av filgrastim och pegfilgrastim. Kontroller av urinprover rekommenderas.

Kapillärläckagesyndrom

Kapillärläckagesyndrom, som kan vara livshotande om behandlingen fördröjs, har rapporterats efter administrering av G-CSF och utmärks av hypotoni, hypoalbuminemi, ödem och hemokoncentration. Patienter som utvecklar symtom på kapillärläckagesyndrom ska övervakas noga och deras symtom behandlas rutinmässigt, vilket kan innebära intensivvård (se avsnitt 4.8).

Splenomegali och mjältruptur

Normalt asymtomatiska fall av splenomegali och fall av mjältruptur har rapporterats hos patienter och friska donatorer efter administrering av filgrastim. Enstaka fall av mjältruptur var fatala. Därför ska mjältens storlek kontrolleras noggrant (t.ex. klinisk undersökning, ultraljud). En diagnos av mjältruptur bör övervägas hos donatorer och/eller patienter som rapporterar smärta i övre vänstra kvadranten av buken eller smärta vid skulderbladsspetsen. Dosreduktion av filgrastim har observerats fördröja eller förhindra progression av mjältförstoring hos patienter med allvarlig kronisk neutropeni, och hos 3 % av patienterna var splenektomi nödvändig.

Malign celltillväxt

Granulocytkolonistimulerande faktor kan aktivera tillväxt av maligna myeloida celler *in vitro* och liknande effekter kan också ses hos vissa icke-myeloida celler *in vitro*.

Myelodysplastiskt syndrom eller kronisk myeloisk leukemi

Säkerheten och effekten av filgrastimadministrering hos patienter med myelodysplastiskt syndrom eller kronisk myelogen leukemi har inte fastställts. Filgrastim är inte indicerat för användning vid dessa tillstånd. Särskild försiktighet bör iakttagas för att skilja diagnosen blasttransformation vid kronisk myeloisk leukemi från akut myeloisk leukemi.

Akut myeloisk leukemi

Då säkerhets- och effektdata är begränsade hos patienter med sekundär AML bör försiktighet iakttas vid administrering av filgrastim. Säkerheten och effekten av filgrastimadministrering hos de novo AML patienter < 55 år med god cytogenetik [t(8;21), t(15;17) och inv(16)] har inte fastställts.

Trombocytopeni

Trombocytopeni har rapporterats bland patienter som får filgrastim. Trombocytantalet ska kontrolleras noggrant, i synnerhet under de första behandlingsveckorna. Tillfälligt behandlingsuppehåll eller dosreducering av filgrastim bör övervägas hos patienter med allvarlig kronisk neutropeni som utvecklar trombocytopeni (antal trombocyter < 100 x 10^9/l).

Leukocytos

Leukocytvärden på 100 x 10^9/l eller högre har observerats hos färre än 5 % av cancerpatienter som har behandlats med filgrastimdoser över 0,3 MIE/kg/dag (3 mikrog/kg/dag). Inga biverkningar som direkt kan hänföras till denna grad av leukocytos har rapporterats. Mot bakgrund av de potentiella risker svår leukocytos kan innebära bör leukocytantalet dock kontrolleras regelbundet under behandlingen med filgrastim. Om antalet leukocyter överstiger 50 x 10^9/l efter förväntat nadir bör filgrastimbehandlingen omedelbart avbrytas. När filgrastim administreras för mobilisering av hematopoetiska perifera stamceller bör dock behandlingen avbrytas eller dosen minskas om leukocytantalet ökar till > 70 x 10^9/l.

Immunogenicitet

Som för alla terapeutiska proteiner finns en risk för immunogenicitet. Förekomsten av antikroppsbildning mot filgrastim är i allmänhet låg. Bindande antikroppar förekommer som förväntat med alla biologiska läkemedel, men de har i dagsläget inte förknippats med neutraliserande aktivitet.

Aortit

Aortit har rapporterats hos friska personer och cancerpatienter efter administrering av G-CSF. De upplevda symtomen inbegriper feber, buksmärta, sjukdomskänsla, ryggsmärta och ökade inflammatoriska markörer (t.ex. C-reaktivt protein och antalet vita blodkroppar). I de flesta fall diagnostiserades aortit med hjälp av datortomografi och gick i allmänhet över efter utsättning av G-CSF. Se även avsnitt 4.8.

<u>Varningar och försiktighet vid komorbiditet</u>

Speciella försiktighetsåtgärder hos patienter som är sicklecellbärare eller har sicklecellsjukdom

Sicklecellkris, i vissa fall dödlig, har rapporterats vid användning av filgrastim hos patienter som är sicklecellbärare eller har sicklecellsjukdom. Läkare ska iaktta försiktighet vid förskrivning av filgrastim till patienter som är sicklecellbärare eller har sicklecellsjukdom.

Osteoporos

Monitorering av bentäthet kan vara indicerat hos patienter med underliggande osteoporos som genomgår långtidsbehandling med filgrastim i mer än 6 månader.

Särskild försiktighet hos patienter med cancer

Filgrastim ska inte användas för att öka dosen av cytostatika utöver fastställda doseringsanvisningar.

Risker associerade med ökade kemoterapidoser

Särskild försiktighet bör iakttas vid behandling av patienter som får höga doser kemoterapi eftersom förbättrade tumörresultat inte har visats och ökade doser av kemoterapeutiska medel kan leda till ökad toxicitet, inklusive kardiella, pulmonella, neurologiska och dermatologiska effekter (se produktresumé för respektive kemoterapeutiska medel som används).

Effekt av kemoterapi på erytrocyter och trombocyter

Behandling med enbart filgrastim förhindrar inte trombocytopeni och anemi orsakad av myelosuppressiv kemoterapi. På grund av möjligheten att få högre doser kemoterapi (dvs. fulla doser enligt doseringsschemat) löper patienten större risk att utveckla trombocytopeni och anemi. Regelbunden kontroll av trombocytantalet och hematokritvärden rekommenderas. Särskild försiktighet bör iakttagas vid administrering av kemoterapeutiska medel ensamma eller i kombination vilka är kända för att orsaka svår trombocytopeni.

Användning av perifera stamceller mobiliserade med filgrastim har visats reducera graden och durationen av den trombocytopeni som följer av myelosuppressiv eller myeloablativ kemoterapi.

Myelodysplastiskt syndrom och akut myeloisk leukemi hos patienter med bröst- och lungcancer

I observationsstudier efter godkännandet för försäljning har myelodysplastiskt syndrom (MDS) och akut myeloisk leukemi (AML) förknippats med användning av pegfilgrastim, ett alternativt G-CSF-läkemedel, tillsammans med kemoterapi och/eller strålbehandling hos patienter med bröst- och lungcancer. Ett liknande samband mellan filgrastim och MDS/AML har inte observerats. Patienter med bröstcancer och patienter med lungcancer ska ändå övervakas efter tecken och symtom på MDS/AML.

Övrig försiktighet

Effekterna av filgrastim hos patienter med avsevärt reducerat antal myeloida stamceller har inte studerats. Filgrastim verkar primärt på neutrofila prekursorer så att ett förhöjt antal neutrofila granulocyter erhålls. Därför kan neutrofilsvaret vara nedsatt hos patienter med reducerat antal prekursorer (t.ex. de som behandlats med omfattande strålbehandling eller kemoterapi eller har tumörinfiltrat i benmärgen).

Vaskulära störningar, bland annat venocklusiv sjukdom och rubbningar i vätskevolymen, har rapporterats i enstaka fall hos patienter som genomgår högdosbehandling med kemoterapi följd av transplantation.

Det har förekommit rapporter på transplantat-mot-värd-sjukdom (GvHD) och dödsfall hos patienter som fått G-CSF efter allogen benmärgstransplantation (se avsnitt 4.8 och 5.1).

En ökad hematopoetisk aktivitet i benmärgen vid behandling med tillväxthormoner kan associeras med en transient onormal benscanning. Detta måste tas i beaktan då benscanningsresultat analyseras.

Särskild försiktighet hos patienter som genomgår mobilisering av PBPC

Mobilisering

Det finns ingen prospektiv randomiserad jämförelse mellan de två rekommenderade mobiliseringsmetoderna (filgrastim enbart eller i kombination med myelosuppressiv kemoterapi) inom samma patientpopulation. Graden av variation mellan enskilda patienter och mellan laboratorieanalyser av $CD34^+$-celler gör att en direkt jämförelse mellan olika studier är svår. Det är därför svårt att rekommendera en optimal metod. Valet av mobiliseringsmetod bör därför övervägas i relation till de allmänna målen för behandling av en enskild patient.

Tidigare exponering för cytostatika

Patienter som har genomgått mycket omfattande myelosuppressiv behandling uppvisar eventuellt inte tillräcklig mobilisering av perifera stamceller för att åstadkomma rekommenderat minimiutbyte ($\geq 2{,}0 \times 10^6$ $CD34^+$-celler/kg) eller påskyndad trombocytnormalisering i samma grad.

Vissa cytotoxiska medel uppvisar särskild toxicitet på den hematopoetiska stamcellspoolen och kan därför påverka mobiliseringen negativt. Substanser såsom melfalan, karmustin (BCNU) och karboplatin, administrerade under långa perioder före försök till stamcellsmobilisering, kan minska stamcellsutbytet. Administrering av melfalan, karboplatin eller BCNU tillsammans med filgrastim har däremot visats sig vara effektiv för mobilisering av stamceller. När transplantation av PBPC förutses, bör man planera in mobiliseringen tidigt i patientens behandlingsplan. Speciell uppmärksamhet bör riktas på antalet mobiliserade stamceller hos dessa patienter innan administrering av högdoskemoterapi sker. Om utbytet enligt kriterierna ovan är otillräckligt bör andra behandlingsalternativ som inte kräver stamceller övervägas.

Bestämning av stamcellsutbytet
Vid bestämning av antalet perifera stamceller efter skörd hos patienter behandlade med filgrastim bör särskild uppmärksamhet riktas på kvantifieringsmetoden. Resultaten av flödescytometrianalyser av $CD34^+$-celler varierar beroende på den exakta metod som används och därför behöver rekommendationer för antal baserade på studier i andra laboratorier tolkas med försiktighet.

Statistisk analys av förhållandet mellan det antal $CD34^+$-celler som återförs till patienten och hastigheten för trombocytnormalisering efter högdoskemoterapi indikerar ett komplext men kontinuerligt samband.

Den rekommenderade minimimängden $\geq 2{,}0 \times 10^6$ $CD34^+$-celler/kg baseras på publicerad erfarenhet som har resulterat i adekvat hematologisk återuppbyggnad. Ett utbyte högre än detta förefaller höra samman med en snabbare återhämtning, ett lägre utbyte med långsammare återhämtning.

<u>Särskild försiktighet hos friska donatorer som genomgår mobilisering av PBPC</u>

Mobilisering av perifera stamceller ger inte en direkt klinisk fördel hos friska donatorer och bör endast övervägas i syftet allogen stamcellstransplantation.

Mobilisering av perifera stamceller bör endast övervägas hos donatorer som uppfyller kliniska och laboratoriemässiga kriterier för stamcellsdonation. Särskild uppmärksamhet bör riktas på hematologiska värden och infektionssjukdomar.

Säkerheten och effekten av filgrastim har inte utvärderats hos friska donatorer < 16 år eller > 60 år.

Övergående trombocytopeni (antal trombocyter $< 100 \times 10^9$/l) efter filgrastimbehandling och leukaferes observerades hos 35 % av undersökta personer. Av dessa rapporterades två fall där antalet trombocyter var $< 50 \times 10^9$/l och tillskrevs leukaferesen.

Om mer än en leukaferes krävs bör speciell uppmärksamhet ägnas åt donatorer med trombocytantal < 100 x 10^9/l före leukaferesen. Generellt bör inte aferes utföras när antalet trombocyter är < 75 x 10^9/l.

Leukaferes bör inte utföras hos donatorer som behandlas med antikoagulantia eller som har kända defekter i hemostasen.

Donatorer som behandlas med G-CSF för mobilisering av PBPC bör kontrolleras tills hematologiska värden återgår till normala.

Särskild försiktighet hos mottagare av allogena PBPC mobiliserade med filgrastim

Nuvarande data tyder på att immunologiska interaktioner mellan allogent PBPC-transplantat och mottagaren kan vara förenat med en ökad risk för akut och kronisk GvHD jämfört med benmärgstransplantation.

Särskild försiktighet hos patienter med SCN

Filgrastim ska inte ges till patienter med allvarlig kongenital neutropeni som utvecklar leukemi eller som uppvisar tecken på att leukemi är under utveckling.

Blodbilden

Andra blodbildsförändringar förekommer så som anemi och övergående ökningar av myeloida stamceller, vilka kräver noggrann kontroll av blodbilden.

Övergång till leukemi eller myelodysplastiskt syndrom

Speciell uppmärksamhet bör iakttagas vid diagnosen SCN för att skilja denna från andra hematopoetiska störningar såsom aplastisk anemi, myelodysplasi och myeloid leukemi. Fullständig kontroll av blodbilden med differential- och trombocyträkning samt utredning av benmärgens morfologi och karyotyp bör utföras innan behandling startas.

Frekvensen av myelodysplastiska syndrom (MDS) eller leukemi var låg (ca 3 %) vid kliniska försök hos patienter med SCN som behandlats med filgrastim. Denna observation har bara gjorts hos patienter med kongenital neutropeni. MDS och leukemier är naturliga komplikationer av sjukdomen och sambandet med filgrastimbehandling är osäkert. En subgrupp med cirka 12 % av patienterna som hade normal cytogenetik vid utgångsläget utvecklade senare abnormiteter, inklusive monosomi 7, vid upprepad utvärdering. Det är för närvarande oklart om långtidsbehandling av patienter med SCN predisponerar dessa patienter för onormal cytogenetik, MDS eller leukemi. Morfologisk och cytogenetisk benmärgsundersökning rekommenderas regelbundet (ca var 12:e månad) hos patienterna.

Övrig försiktighet

Orsaker till övergående neutropeni, så som virusinfektioner, bör uteslutas.

Hematuri var vanligt och proteinuri förekom hos ett fåtal patienter. Regelbunden urinanalys bör utföras för kontroll av dessa händelser.

Säkerhet och effekt hos nyfödda och patienter med autoimmun neutropeni har inte fastställts.

Speciell försiktighet hos patienter med HIV-infektion

Blodbilden

ANC bör kontrolleras noggrant, särskilt under de första veckorna av filgrastimbehandlingen. En del patienter kan svara mycket snabbt på den första dosen filgrastim med en väsentlig ökning av antalet

neutrofila granulocyter. Det rekommenderas att ANC kontrolleras dagligen under de 2-3 första dagarna av filgrastimbehandlingen. Därefter bör ANC kontrolleras minst två gånger varje vecka de första två veckorna och därefter en gång per vecka eller en gång varannan vecka vid underhållsbehandling. Vid oregelbunden dosering med 30 MIE (300 mikrog)/dag av filgrastim kan en stor variation i patientens ANC förekomma över tiden. För att bestämma patientens nadir-ANC rekommenderas det att blodprov tas för mätning av ANC omedelbart före en planerad filgrastimbehandling.

Risk associerad med ökade doser av myelosuppressiva läkemedel

Behandling med enbart filgrastim utesluter inte trombocytopeni och anemi orsakad av myelosuppressiva läkemedel. Ett resultat av möjligheten att få högre doser eller ett större antal av dessa läkemedel tillsammans med filgrastimbehandling är att patienten kan löpa större risk att utveckla trombocytopeni och anemi. Regelbunden kontroll av blodvärden rekommenderas (se ovan).

Myelosuppression orsakad av infektioner och maligniteter

Påverkan av benmärgen vid opportunistiska infektioner så som komplex av Mycobacterium avium eller av maligniteter så som lymfom kan orsaka neutropeni. Hos patienter med känd benmärgspåverkan på grund av infektion eller malignitet ska behandling av den underliggande orsaken övervägas som komplement till administrering av filgrastim för behandling av neutropeni. Effekterna av filgrastim på neutropeni som orsakats genom benmärgspåverkan på grund av infektion eller malignitet är inte fastställd.

<u>Alla patienter</u>

Sorbitol

Tevagrastim innehåller sorbitol (E 420). Additiv effekt av samtidigt administrerade läkemedel som innehåller sorbitol (eller fruktos) och födointag av sorbitol (eller fruktos) ska beaktas.
För intravenös administrering
Patienter med hereditär fruktosintolerans ska inte använda detta läkemedel om det inte är absolut nödvändigt. Spädbarn och små barn (yngre än 2 år) kanske ännu inte har diagnostiserats med hereditär fruktosintolerans. Läkemedlel (som innehåller sorbitol/fruktos) som ges intravenöst kan vara livshotande och är kontraindicerat i denna population om det inte är livsnödvändigt och inga andra alternativ finns.
Detaljerad anamnes med avseende på symtom på hereditär fruktosintolerans ska tas upp för varje patient innan detta läkemedel ordineras.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per förfylld spruta, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Spårbarhet
För att förbättra spårbarheten av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningssatsnummer dokumenteras.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Säkerheten och effekten av filgrastimbehandling given samma dag som myelosuppressiv cytotoxisk kemoterapi har inte fastställts definitivt. Administrering av filgrastim rekommenderas inte i intervallet 24 timmar före till 24 timmar efter kemoterapi p.g.a. snabbt delande myeloida cellers känslighet för myelosuppressiv cytotoxisk kemoterapi. Preliminära resultat från ett litet antal patienter, vilka behandlats samtidigt med filgrastim och 5-fluorouracil visar att svårighetsgraden av neutropenin kan förvärras.

Möjliga interaktioner med andra hematopoetiska tillväxtfaktorer och cytokiner har inte undersökts i kliniska studier.

Då litium påverkar frisättningen av neutrofila granulocyter är det troligt att litium kan förstärka effekten av filgrastim. Fastän denna interaktion inte har studerats formellt finns det inga bevis för att en sådan interaktion är skadlig.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet
Det finns inga eller begränsade mängd data från användningen av filgrastim i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter. Ökad förekomst av embryoförlust har observerats hos kaniner vid doser som är många gånger högre än vid klinisk exponering samt vid toxicitet hos modern (se avsnitt 5.3). Rapporter från litteraturen har påvisat att filgrastim passerar över placenta hos gravida kvinnor. Filgrastim rekommenderas inte under graviditet.

Amning
Det är okänt om filgrastim/metaboliter utsöndras i bröstmjölk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med filgrastim efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet
Filgrastim påverkade inte reproduktionsförmågan eller fertiliteten hos hanråttor eller honråttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Filgrastim kan ha en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel kan förekomma efter administrering av filgrastim (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De allvarligaste biverkningar som kan förekomma under behandling med filgrastim är: anafylaktisk reaktion, allvarliga lungrelaterade biverkningar (inklusive interstitiell pneumoni och ARDS), kapillärläckagesyndrom, allvarlig splenomegali/mjältruptur, utveckling till myelodysplastiskt syndrom eller leukemi hos SCN-patienter, GvHD hos patieter som genomgår allogen benmärgstransplantation eller perifer blodstamcellstransplantation samt sicklecellkris hos patienter med sicklecellsjukdom.

De vanligast rapporterade biverkningarna är pyrexi, muskuloskeletal smärta (vilket innefattar skelettsmärta, ryggsmärta, artralgi, myalgi, extremitetssmärta, muskuloskeletal smärta, muskuloskeletal bröstsmärta, nacksmärta), anemi, kräkningar och illamående. I kliniska studier på cancerpatienter var muskuloskeletal smärta lindrig eller måttlig hos 10 % och kraftig hos 3 % av patienterna.

b. Sammanfattning av biverkningar i tabellform

I tabellen nedan beskrivs biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar och genom spontanrapportering. I varje frekvensgrupp redovisas biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem enligt MedDRA	Biverkningar			
	Mycket vanliga (≥ 1/10)	**Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)**	**Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)**	**Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)**
Infektioner och infestationer		Sepsis Bronkit Övre luftvägs-infektion Urinvägs-infektion		
Blodet och lymfsystemet	Trombo-cytopeni Anemi[e]	Splenomegali[a] Sänkt hemoglobin[e]	Leukocytos[a]	Mjältruptur[a] Sicklecellanemi med kris
Immunsystemet			Överkänslighet Läkemedelsöverkänslighet[a] Graft-versus-host-sjukdom[b]	Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition		Minskad aptit[e] Förhöjd nivå av laktatde-hydrogenas i blodet	Hyperurikemi Förhöjd nivå av urinsyra i blodet	Sänkt nivå av blodglukos Pseudogikt[a] (kondrokalcinos Vätske-volym-rubbningar
Psykiska störningar		Insomni		
Centrala och perifera nerv-systemet	Huvudvärk[a]	Yrsel Hypestesi Parestesi		
Blodkärl		Hypertoni Hypotoni	Veno-ocklusiv sjukdom[d]	Kapillärläckage-syndrom[a] Aortit
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Hemoptys Dyspné Hosta[a] Orofaryngeal smärta[a,e] Epistaxis	Akut andnöds-syndrom[a] Andningssvikt[a] Lungödem[a] Lungblödning Interstitiell lungsjukdom[a] Lunginfiltrat[a] Hypoxi	
Mag-tarmkanalen	Diarré[a, e] Kräkningar[a,e] Illamående[a]	Oral smärta Förstoppning[e]		
Lever och gallvägar		Hepatomegali Förhöjt alkaliskt fosfatas i blodet	Förhöjd nivå av aspartateamino-transferas i blodet Förhöjt gamma-glutamyltrans-feras i blodet	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci[a]	Utslag[a] Erytem	Makulopapulöst utslag	Kutan vaskulit[a] Sweets syndrom (akut febril neutrofil dermatos)

Muskulo-skeletala systemet och bindväv	Muskuloskeletal smärta[c]	Muskelspasmer	Osteoporos	Minskad bentäthet Förvärrad reumatoid artrit
Njurar och urinvägar		Dysuri Hematuri	Proteinuri	Glomerulonefrit Onormal urinfynd
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet[a] Slemhinneinflam-mation[a] Pyrexi	Bröstsmärta[a] Smärta[a] Asteni[a] Sjukdomskänsla[e] Perifert ödem[e]	Reaktion vid injektionsstället	
Skador och förgiftningar och behand-lingskomplikationer		Transfusions-reaktion[e]		

[a] Se avsnitt c (Beskrivning av valda biverkningar)
[b] GvHD och dödsfall har rapporterats hos patienter efter allogen benmärgstransplantation (se avsnitt c)
[c] Omfattar skelettsmärtor, ryggvärk, artralgi, myalgi, smärtor i extremiteterna, muskuloskeletala smärtor, muskuloskeletala bröstsmärtor, nackvärk
[d] Fall observerade efter marknadsintroduktionen hos patienter som genomgår benmärgstransplantation eller mobilisering av PBPC
[e] Biverkningar med högre frekvens hos patienter som fått filgrastim jämfört med placebo och förknippade med komplikationer från den underliggande maligniteten eller cytotoxiska kemoterapin

c. Beskrivning av valda biverkningar

Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner däribland anafylaxi, utslag, urtikaria, angioödem, dyspné och hypotoni, som har uppträtt vid den första behandlingen eller vid efterföljande behandling, har rapporterats i kliniska studier och efter godkännandet för försäljning. Generellt har rapporter varit vanligare efter intravenös administrering. I vissa fall har symtomen återkommit när patienten behandlats på nytt, vilket tyder på ett orsakssamband. Tevagrastim ska sättas ut permanent hos patienter som drabbas av en allvarlig allergisk reaktion.

Lungrelaterade biverkningar

I kliniska studier samt efter godkännandet för försäljning har lungrelaterade biverkningar som interstitiell lungsjukdom, lungödem och lunginfiltration rapporterats, vilka i vissa fall har resulterat i andningssvikt eller akut andnödssyndrom (ARDS), vilka kan vara dödliga (se avsnitt 4.4).

Splenomegali och mjältruptur

Fall av splenomegali och mjältruptur har rapporterats efter administrering av filgrastim. Några fall av mjältruptur ledde till dödsfall (se avsnitt 4.4).

Kapillärläckagesyndrom

Fall av kapillärläckagesyndrom har rapporterats i samband med användning av granulocytkolonistimulerande faktor. Dessa fall har normalt drabbat patienter med långt framskridna

tumörsjukdomar, sepsis, som behandlas med flera kemoterapiläkemedel eller som genomgår aferes (se avsnitt 4.4).

Kutan vaskulit

Kutan vaskulit har rapporterats hos patienter som behandlats med filgrastim. Mekanismen för vaskulit hos patienter som får filgrastim är inte känd. Vid långtidsbehandling har kutan vaskulit rapporterats hos 2 % av patienterna med SCN.

Leukocytos

Leukocytos (leukocyter > 50 x 10^9/l) observerades hos 41 % av donatorerna, och övergående trombocytopeni (trombocyter < 100 x 10^9/l) efter administrering av filgrastim och leukaferes observerades hos 35 % av donatorerna (se avsnitt 4.4).

Sweets syndrom

Fall av Sweets syndrom (akut febril neutrofil dermatos) har rapporterats hos patienter som behandlats med filgrastim.

Pseudogikt (kondrokalcinos pyrofosfat)

Pseudogikt (kondrokalcinos pyrofosfat) har rapporterats hos cancerpatienter som behandlats med filgrastim.

GvHD

Det har förekommit rapporter om GvHD och dödsfall hos patienter som fått G-CSF efter allogen benmärgstransplantation (se avsnitt 4.4 och 5.1).

d. Pediatrisk population

Data från kliniska studier på pediatriska patienter indikerar att säkerhet och effekt för filgrastim är likartad hos vuxna och barn som får kemoterapi, vilket tyder på att det inte finns några åldersrelaterade skillnader i filgrastims farmakokinetik. Den enda konsekvent rapporterade biverkningen var muskuloskeletal smärta, vilket inte skiljde sig från erfarenheterna från den vuxna populationen.

Det finns inte tillräckligt med data för att göra någon ytterligare utvärdering av användningen av filgrastim hos pediatriska patienter.

e. Andra särskilda populationer

Geriatrisk användning

Inga generella skillnader i säkerhet eller effekt observerades mellan patienter över 65 år jämfört med yngre vuxna (> 18 år) patienter som fick cytotoxiskt kemoterapi och i klinisk erfarenhet har inga skillnader i behandlingssvar identifierats mellan äldre och yngre patienter.

Det finns inte tillräckligt med data för att utvärdera användning av filgrastim till geriatriska patienter för andra godkända indikationer för filgrastim.

Pediatriska patienter med allvarlig kronisk neutropeni (SCN)

Fall av minskad bentäthet och osteoporos har rapporterats hos pediatriska patienter med SCN som långtidsbehandlas med filgrastim.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Effekterna efter överdosering med filgrastim har inte studerats.
Utsättande av filgrastimbehandling resulterar vanligen i en 50 % nedgång i antalet cirkulerande neutrofila granulocyter inom 1 till 2 dagar, med återgång till normalnivån inom 1 till 7 dagar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunstimulerande medel, kolonistimulerande faktorer, ATC-kod L03AA02
Tevagrastim tillhör gruppen ”biosimilars”. Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.

Humant G-CSF är ett glykoprotein som reglerar produktion och frisättning av funktionella neutrofila granulocyter från benmärg. Tevagrastim innehållande r-metHuG-CSF (filgrastim) orsakar en markant ökning av antalet neutrofila granulocyter i perifert blod inom 24 timmar efter administrering, samt en mindre ökning av antalet monocyter. I vissa fall av SCN kan filgrastim även inducera en mindre ökning av antalet cirkulerande eosinofila och basofila granulocyter i förhållande till basvärdet. En del av dessa patienter kan ha eosinofili eller basofili före behandlingen. Ökningen av antalet neutrofila granulocyter är dosberoende vid rekommenderad dos. Neutrofila granulocyter som produceras i samband med behandling med filgrastim uppvisar normal eller ökad funktion i tester av kemotaxi och fagocytos. Vid avslutad filgrastimbehandling minskar antalet cirkulerande neutrofila granulocyter med 50 % inom 1 till 2 dagar och återgår till normala värden inom 1 till 7 dagar.

Behandling med filgrastim till patienter som behandlas med cytotoxisk kemoterapi leder till en signifikant minskning av förekomst, svårighetsgrad och duration av neutropeni och febril neutropeni. Behandling med filgrastim minskar signifikant den febrila neutropenitiden, antibiotikaanvändningen och sjukhusvistelsen efter induktionskemoterapi vid akut myeloisk leukemi eller myeloablativ behandling följt av benmärgstransplantation. Incidensen av feber och dokumenterade infektioner minskade inte vid någon av dessa behandlingar. Durationen av feber minskade inte hos patienter som genomgick myeloablativ behandling följd av benmärgstransplantation.

Behandling med filgrastim, enbart eller efter kemoterapi, mobiliserar hematopoetiska stamceller till perifert blod. Dessa autologa perifera stamceller kan skördas och infunderas efter cytotoxisk kemoterapi i högdos, antingen istället för eller som tillägg till benmärgstransplantation. Infusion av perifera stamceller påskyndar hematopoesens återhämtning och minskar durationen för risk för blödningskomplikationer och behovet av trombocyttransfusioner.

Mottagare av allogena perifera stamceller mobiliserade med filgrastim erhöll signifikant snabbare hematologisk återhämtning, vilket gav en signifikant kortare tid för trombocytåterhämtning utan behandlingsstöd jämfört med vid allogen benmärgstransplantation.

En retrospektiv europeisk studie som utvärderade användningen av G-CSF efter allogen benmärgstransplantation hos patienter med akuta leukemier tydde på en ökad risk för GvHD, behandlingsrelaterad mortalitet (TRM) och mortalitet när G-CSF administrerades. I en separat retrospektiv internationell studie på patienter med akuta och kroniska myelogena leukemier sågs ingen effekt på risken för GvHD, TRM och mortalitet. I en metaanalys av studier av allogen transplantation, som inkluderade resultaten av nio prospektiva, randomiserade prövningar, 8 retrospektiva studier och

1 fall-kontrollerad studie, påvisades ingen effekt på riskerna för akut GvHD, kronisk GvHD eller tidig behandlingsrelaterad mortalitet.

Relativ risk (95% KI) för GvHD och TRM efter behandling med G-CSF efter benmärgstransplantation					
Publikation	*Studieperiod*	*N*	*Akut GvHD av grad II-IV*	*Kronisk GvHD*	*TRM*
Metaanalys (2003)	1986-2001[a]	1 198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Europeisk retrospektiv studie (2004)	1992-2002[b]	1 789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Internationell retrospektiv studie (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]Analysen inkluderade studier som inbegrep benmärgstransplantation under denna period; några studier använde GM-CSF (granulocyt-makrofagkolonistimulerande faktor) [b]Analysen inkluderar patienter som genomgick benmärgstransplantation under denna period					

Hos majoriteten av friska donatorer, som före allogen perifer stamcellstransplantation behandlas med filgrastim för mobilisering av perifera stamceller, fås en skörd av ≥ 4 x 10^6 $CD34^+$-celler/kg av mottagarens kroppsvikt efter två leukafereser. Friska donatorer ges en subkutan dos om 10 mikrog/kg/dag under 4 till 5 dagar i följd.

Behandling med filgrastim till patienter, barn eller vuxna, med svår kronisk neutropeni (svår kongenital, cyklisk och idiopatisk neutropeni) inducerar en ihållande ökning av antalet neutrofila granulocyter i perifert blod och en reduktion av antalet infektioner och relaterade händelser.

Behandling med filgrastim normaliserar antalet neutrofila granulocyter hos patienter med HIV-infektion. Detta underlättar planerad dosering av antivirala och/eller andra myelosuppressiva läkemedel. Det finns inga belägg för att HIV-infekterade patienter som behandlas med filgrastim visar en ökning i HIV-replikation.

Som andra hematopoetiska tillväxtfaktorer har G-CSF visat *in vitro* stimulerande egenskaper på humana endotelceller.

Effekten och säkerheten av Tevagrastim har utvärderats i randomiserade, kontrollerade studier i fas III av bröstcancer, lungcancer och non-Hodgkinlymfom. Det fanns inga relevanta skillnader mellan Tevagrastim och referensprodukten avseende duration av svår neutropeni och incidens av febril neutropeni.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Randomiserade, singelblinda crossover-studier med singeldos på 196 friska frivilliga visade att Tevagrastims farmakokinetiska profil var jämförbar med referensproduktens efter subkutan och intravenös administrering.

Clearance av filgrastim har visats följa första ordningens farmakokinetik både efter subkutan och intravenös administrering. Halveringstiden för elimination av filgrastim i serum är cirka 3,5 timmar och clearance är ungefär 0,6 ml/min/kg. Kontinuerlig infusion av filgrastim över en period på upp till 28 dagar till patienter som återhämtar sig efter autolog benmärgstransplantation, visade inga tecken på läkemedelsackumulering och resulterade i jämförbara halveringstider. Det finns en positiv linjär korrelation mellan dos och serumkoncentration av filgrastim både vid intravenös och subkutan administrering. Efter subkutan administrering av rekommenderade doser bibehölls serumkoncentrationer över 10 ng/ml under 8 till 16 timmar. Distributionsvolymen i blod är cirka 150 ml/kg.

Hos cancerpatienter var den farmakokinetiska profilen för Tevagrastim och referensprodukten jämför efter engångsdos och upprepad dos vid subkutan administrering.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Filgrastim studerades i allmäntoxicitetsstudier, upp till 1 år långa. Resultaten visade förändringar som kunde tillskrivas de förväntade farmakologiska verkningarna, däribland ökat antal leukocyter, myeloid benmärgshyperplasi, extramedullär granulopoes och förstorad mjälte. Samtliga förändringar gick tillbaka efter avslutad behandling.

Effekterna av filgrastim på fosterutveckling har studerats i råttor och kaniner. Intravenös (80 mikrog/kg/dag) administrering av filgrastim till kaniner under organogenes perioden var toxiskt för modern och ökade antalet spontana fosterförluster och embryoförluster efter implantation, och minskade antalet levande ungar per kull samt vikten hos de nyfödda ungarna.

Baserat på data som rapporterats för en annan filgrastimprodukt som motsvarar referensprodukten, observerades jämförbara resultat och dessutom ökat antal fostermissbildningar vid dosen 100 mikrog/kg/dag. Detta är en dos som är toxisk för modern och som motsvarar en systemisk exponering som är omkring 50-90 gånger högre än den som observerats hos patienter som har behandlats med den kliniska dosen 5 mikrog/kg/dag. Högsta dos som inte hade några embryo-fetala toxicitetseffekter i denna studie var 10 mikrog/kg/dag, vilket motsvarar en systemisk exponering som är omkring 3-5 gånger högre än den som observerats hos patienter som har behandlats med den kliniska dosen.

Hos dräktiga honråttor observerades inte någon toxicitet för modern eller fostren vid doser på upp till 575 mikrog/kg/dag. Avkomman från råttor som fick filgrastim under den perinatala perioden eller diperioden uppvisade fördröjd extern differentiering och hämmad tillväxt (≥ 20 mikrog/kg/dag) och något lägre överlevnad (100 mikrog/kg/dag).

Filgrastim hade ingen synbar effekt på fertiliteten hos varken honråttor eller hanråttor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Ättiksyra
Natriumhydroxid
Sorbitol (E420)
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Tevagrastim skall inte spädas i natriumkloridlösning.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

Utspädd filgrastim kan adsorberas till glas- och plastmaterial utom när det är utspätt som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

30 månader.

Efter utspädning: Den spädda lösningen för infusion har visat kemisk och fysikalisk stabilitet i 24 timmar vid 2 °C till 8 °C. Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart. Om

den inte används omedelbart är förvaringstiden och förvaringsbetingelser användarens ansvar. Förvaringstiden skall normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C till 8 °C såvida inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

För ambulatorisk användning inom hållbarhetstiden kan läkemedlet tas ut ur kylskåpet (2 °C-8 °C) och förvaras i temperaturer upp till 25 °C under en sammanhängande period på upp till 4 dagar. Om det inte används inom 4 dagar, kan läkemedlet åter förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C) fram till utgångsdatumet. Sprutor som har förvarats vid över 8 °C i mer än 4 dagar ska kasseras.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förfylld spruta (glas av typ I) med injektionsnål (rostfritt stål), med eller utan nålskydd.

Tevagrastim 30 MIE/0,5 ml, injektions-/infusionsvätska, lösning
Förpackning innehållande 1, 5 eller 10 förfyllda sprutor med 0,5 ml vätska, eller multiförpackningar innehållande 10 (2 förpackningar med 5) förfyllda sprutor med 0,5 ml vätska.

Tevagrastim 48 MIE/0,8 ml, injektions-/infusionsvätska, lösning
Förpackning innehållande 1, 5 eller 10 förfyllda sprutor med 0,8 ml vätska, eller multiförpackningar innehållande 10 (2 förpackningar med 5) förfyllda sprutor med 0,8 ml vätska.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Vid behov kan Tevagrastim spädas i 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för infusion.

Spädning till en slutkoncentration mindre än 0,2 MIE (2 mikrog) per ml rekommenderas aldrig.

Lösningen skall inspekteras visuellt före användning. Bara klara lösningar utan partiklar skall användas.

För patienter som behandlas med filgrastim spätt till en koncentration lägre än 1,5 MIE (15 mikrog) per ml bör humant serumalbumin (HSA) tillföras till en slutkoncentration av 2 mg/ml.

Exempel: Vid en slutlig injektionsvolym av 20 ml då totaldosen av filgrastim är lägre än 30 MIE (300 mikrog) skall man tillsätta 0,2 ml 20 % human serumalbuminlösning.

Utspädd i 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för infusion är Tevagrastim kompatibelt med glas och flera olika plaster, så som PVC, polyolefin (kopolymer av polypropen och polyeten) och polypropen.

Tevagrastim innehåller inget konserveringsmedel. Beroende på risken för mikrobiell kontaminering är Tevagrastim i förfyllda sprutor endast avsedda för engångsbruk.

Oavsiktlig nedfrysning påverkar inte stabiliteten hos Tevagrastim negativt.

Användning av förfylld spruta med nålskydd

Nålens säkerhetsskydd täcker nålen efter injektion för att förhindra nålstickskada. Detta påverkar inte normal hantering av sprutan. Tryck in kolven långsamt och jämnt tills hela dosen har injicerats och

kolven inte kan tryckas in ytterligare. Samtidigt som trycket på kolven bibehålls, avlägsnas sprutan från patienten. Nålens säkerhetsskydd täcker nålen när kolven släpps.

Användning av förfylld spruta utan nålskydd

Administrera dosen på brukligt sätt.

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Tevagrastim 30 MIE/0,5 ml, injektions-/infusionsvätska, lösning
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 MIE/0,8 ml, injektions-/infusionsvätska, lösning
EU/1/08/445/005
EU/1/08/445/006
EU/1/08/445/007
EU/1/08/445/008
EU/1/08/445/012
EU/1/08/445/013
EU/1/08/445/014

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15 september 2008
Datum för den senaste förnyelsen: 19 juli 2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu/.

BILAGA II

A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

UAB Teva Baltics
Molėtų pl. 5
08409 Vilnius
Litauen

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

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

Merckle GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningssatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in
- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,

- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Yttre förpackning – Förfylld spruta

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tevagrastim 30 MIE/0,5 ml injektions-/infusionsvätska, lösning

filgrastim

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En förfylld spruta innehåller 30 miljoner internationella enheter (MIE) (300 mikrogram) filgrastim i 0,5 ml (60 MIE/ml, 600 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumhydroxid, ättiksyra, sorbitol, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor. Läs bipacksedeln före användning.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Injektions-/infusionsvätska, lösning

1 förfylld spruta med 0,5 ml
5 förfyllda sprutor med 0,5 ml
10 förfyllda sprutor med 0,5 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning och intravenös användning.

Endast för engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Efter utspädning är hållbarheten 24 timmar.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/445/0011 förfylld spruta
EU/1/08/445/002 5 förfyllda sprutor
EU/1/08/445/004 10 förfyllda sprutor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Tevagrastim 30 MIE/0,5 ml

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Yttre förpackning – Förfylld spruta

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tevagrastim 48 MIE/0,8 ml injektions-/infusionsvätska, lösning

filgrastim

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En förfylld spruta innehåller 48 miljoner internationella enheter (MIE) (480 mikrogram) filgrastim i 0,8 ml (60 MIE/ml, 600 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumhydroxid, ättiksyra, sorbitol, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor. Läs bipacksedeln före användning.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Injektions-/infusionsvätska, lösning

1 förfylld spruta med 0,8 ml
5 förfyllda sprutor med 0,8 ml
10 förfyllda sprutor med 0,8 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning och intravenös användning.

Endast för engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Efter utspädning är hållbarheten 24 timmar.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/445/005 1 förfylld spruta
EU/1/08/445/006 5 förfyllda sprutor
EU/1/08/445/008 10 förfyllda sprutor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Tevagrastim 48 MIE/0,8 ml

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Yttre förpackning – Förfylld spruta med nålskydd

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tevagrastim 30 MIE/0,5 ml injektions-/infusionsvätska, lösning

filgrastim

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En förfylld spruta innehåller 30 miljoner internationella enheter (MIE) (300 mikrogram) filgrastim i 0,5 ml (60 MIE/ml, 600 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumhydroxid, ättiksyra, sorbitol, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor. Läs bipacksedeln före användning.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Injektions-/infusionsvätska, lösning

1 förfylld spruta med 0,5 ml med nålskydd
5 förfyllda sprutor med 0,5 ml med nålskydd
10 förfyllda sprutor med 0,5 ml med nålskydd

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning och intravenös användning.

Endast för engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Efter utspädning är hållbarheten 24 timmar.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/445/009 1 förfylld spruta med nålskydd
EU/1/08/445/010 5 förfyllda sprutor med nålskydd
EU/1/08/445/011 10 förfyllda sprutor med nålskydd

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Tevagrastim 30 MIE/0,5 ml

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Yttre förpackning – Förfylld spruta med nålskydd

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tevagrastim 48 MIE/0,8 ml injektions-/infusionsvätska, lösning

filgrastim

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En förfylld spruta innehåller 48 miljoner internationella enheter (MIE) (480 mikrogram) filgrastim i 0,8 ml (60 MIE/ml, 600 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumhydroxid, ättiksyra, sorbitol, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor. Läs bipacksedeln före användning.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Injektions-/infusionsvätska, lösning

1 förfylld spruta med 0,8 ml med nålskydd
5 förfyllda sprutor med 0,8 ml med nålskydd
10 förfyllda sprutor med 0,8 ml med nålskydd

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning och intravenös användning.

Endast för engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Efter utspädning är hållbarheten 24 timmar.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/445/012 1 förfylld spruta med nålskydd
EU/1/08/445/013 5 förfyllda sprutor med nålskydd
EU/1/08/445/014 10 förfyllda sprutor med nålskydd

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Tevagrastim 48 MIE/0,8 ml

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Yttre etikett till multipelförpackning med blue box

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tevagrastim 30 MIE/0,5 ml injektions-/infusionsvätska.

filgrastim

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje förfylld spruta innehåller 30 miljoner internationella enheter [MIE] (300 mikrogram) filgrastim i 0,5 ml (60 MIE/ml, 600 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumhydroxid, ättiksyra, sorbitol, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor. Läs bipacksedeln före användning.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Injektions-/infusionsvätska, lösning

Multipelförpackning: 10 (2 förpackningar med 5) förfyllda sprutor med 0,5 ml.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning och intravenös användning.

Endast för engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDINGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Efter utspädning är hållbarheten 24 timmar.

9. SÄRSKILDA FÖRVARNINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/445/003 2 x 5 förfyllda sprutor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Yttre etikett till multipelförpackning med blue box

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tevagrastim 48 MIE/0,8 ml injektions-/infusionsvätska.

filgrastim

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje förfylld spruta innehåller 48 miljoner internationella enheter [MIE] (480 mikrogram) filgrastim i 0,8 ml (60 MIE/ml, 600 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumhydroxid, ättiksyra, sorbitol, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor. Läs bipacksedeln före användning.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Injektions-/infusionsvätska, lösning

Multipelförpackning: 10 (2 förpackningar med 5) förfyllda sprutor med 0,8 ml.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning och intravenös användning.

Endast för engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDINGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Efter utspädning är hållbarheten 24 timmar.

9. SÄRSKILDA FÖRVARNINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/445/007 2 x 5 förfyllda sprutor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ MELLANKARTONGEN

Multipelförpackning – utan blue box

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tevagrastim 30 MIE/0,5 ml injektions-/infusionsvätska.

filgrastim

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje förfylld spruta innehåller 30 miljoner internationella enheter [MIE] (300 mikrogram) filgrastim i 0,5 ml (60 MIE/ml, 600 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumhydroxid, ättiksyra, sorbitol, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor. Läs bipacksedeln före användning.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Injektions-/infusionsvätska, lösning

5 förfyllda sprutor med 0,5 ml. Del av multipelförpackning, kan inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning och intravenös användning.

Endast för engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDINGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Efter utspädning är hållbarheten 24 timmar.

9. SÄRSKILDA FÖRVARNINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/445/003 2 x 5 förfyllda sprutor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Tevagrastim 30 MIE/0,5 ml

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ MELLANKARTONGEN

Multipelförpackning – utan blue box

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tevagrastim 48 MIE/0,8 ml injektions-/infusionsvätska.

filgrastim

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje förfylld spruta innehåller 48 miljoner internationella enheter [MIE] (480 mikrogram) filgrastim i 0,8 ml (60 MIE/ml, 600 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumhydroxid, ättiksyra, sorbitol, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor. Läs bipacksedeln före användning.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Injektions-/infusionsvätska, lösning

5 förfyllda sprutor med 0,8 ml. Del av multipelförpackning, kan inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning och intravenös användning.

Endast för engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDINGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Efter utspädning är hållbarheten 24 timmar.

9. SÄRSKILDA FÖRVARNINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/445/007 2 x 5 förfyllda sprutor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Tevagrastim 48 MIE/0,8 ml

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Förfylld spruta

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Tevagrastim 30 MIE/0,5 ml injektions-/infusionsvätska, lösning

filgrastim

SC
IV

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,5 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Förfylld spruta

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Tevagrastim 48 MIE/0,8 ml injektions-/infusionsvätska, lösning

filgrastim

SC
IV

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,8 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Tevagrastim 30 MIE/0,5 ml injektions-/infusionsvätska, lösning
Tevagrastim 48 MIE/0,8 ml injektions-/infusionsvätska, lösning

filgrastim

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande

1. Vad Tevagrastim är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Tevagrastim
3. Hur du använder Tevagrastim
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Tevagrastim ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
7. Information om hur du ger dig själv en injektion
8. Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal

1. Vad Tevagrastim är och vad det används för

Vad Tevagrastim är
Tevagrastim är en tillväxtfaktor för vita blodkroppar (granulocytkolonistimulerande faktor) och tillhör en grupp läkemedel som kallas cytokiner. Tillväxtfaktorer är proteiner som produceras naturligt i kroppen, men de kan även tillverkas genom bioteknik för att användas som läkemedel. Tevagrastim verkar genom att stimulera benmärgen till att producera fler vita blodkroppar.

Vad Tevagrastim används för
Antalet vita blodkroppar kan vara lågt (neutropeni) av olika anledningar och det gör att kroppen får svårare att bekämpa infektioner. Tevagrastim stimulerar benmärgen till att snabbt producera nya vita blodkroppar.

Tevagrastim kan användas till följande:
- För att öka antalet vita blodkroppar efter behandling med kemoterapi för att bidra till att förhindra infektioner.
- För att öka antalet vita blodkroppar efter benmärgstransplantation för att bidra till att förhindra infektioner.
- Före kemoterapi i höga doser för att göra så att benmärgen producerar fler stamceller som kan samlas in och ges tillbaka till dig efter behandlingen. Stamcellerna kan tas från dig eller från en donator. De återförs sedan till benmärgen där de producerar blodkroppar.
- För att öka antalet vita blodkroppar om du lider av svår kronisk neutropeni, för att bidra till att förhindra infektioner.

Till patienter med långt gången HIV-infektion, för att bidra till att minska risken för infektioner.

2. Vad du behöver veta innan du använder Tevagrastim

Använd inte Tevagrastim

- om du är allergisk mot filgrastim eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet
Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Tevagrastim.

Tala om för läkaren innan behandlingen påbörjas **om du har**
- sicklecellanemi, eftersom detta läkemedel kan orsaka sicklecellkris
- osteoporos (benskörhet).

Tala omedelbart om för läkaren under behandlingen med Tevagrastim, **om du**
- drabbas av plötsliga tecken på allergi, som utslag, klåda eller nässelutslag, svullnader i ansiktet, läpparna, tungan eller andra kroppsdelar, andnöd, väsljud eller andningssvårigheter eftersom dessa kan vara tecken på en allvarlig allergisk reaktion (överkänslighet).
- drabbas av svullnad i ansiktet eller fotlederna, blod i urinen eller brunfärgad urin eller om du tycker att du kissar mindre än vanligt (glomerulonefrit).
- får ont i övre vänstra delen av magen, nedanför revbenen på vänster sida eller vid spetsen på vänster skulderblad (detta kan vara symtom på förstorad mjälte (s.k. splenomegali) eller eventuellt brusten mjälte).
- blöder eller får blåmärken ovanligt lätt (det kan vara symtom på lågt antal blodplättar (trombocytopeni), som gör att blodet inte koagulerar som det ska).
- har symtom som tyder på inflammation i aortan (det stora blodkärl som transporterar blod från hjärtat och ut i kroppen). Detta har rapporterats med frekvensen ”sällsynt” hos cancerpatienter och friska donatorer. Symtomen kan innefatta feber, buksmärta, sjukdomskänsla, ryggsmärta och ökade inflammatoriska markörer. Tala om för din läkare om du upplever dessa symtom.

Otillfredsställande behandlingssvar

Om du svarar sämre eller slutar att svara på filgrastimbehandlingen kommer läkaren att undersöka vad som orsakar detta. Läkaren kommer bland annat att kontrollera om du har utvecklat antikroppar som neutraliserar filgrastims aktivitet.

Läkaren kan vilja övervaka dig noggrant, se avsnitt 4 i denna bipacksedel.
Om du är patient och har svår kronisk neutropeni kan det finnas en risk att du får cancer i blodet (leukemi, myelodysplastiskt syndrom (MDS)). Tala med din läkare om riskerna för att få cancer i blodet och vilka undersökningar som bör göras. Om du får cancer eller det finns en sannolikhet för att du kan få cancer i blodet ska du inte använda Tevagrastim, om inte läkaren sagt åt dig att göra det.

Om du är stamcellsdonator måste du vara mellan 16 och 60 år.

Var särskilt försiktig med andra läkemedel som stimulerar de vita blodkropparna
Tevagrastim hör till en grupp läkemedel som stimulerar produktionen av vita blodkroppar. Hälso- och sjukvårdspersonalen ska alltid notera i journalen exakt vilket läkemedel du använder.

Andra läkemedel och Tevagrastim
Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Graviditet och amning
Tevagrastim har inte undersökts på gravida eller ammande kvinnor.

Tevagrastim rekommenderas inte under graviditet.

Det är viktigt att du talar om för läkaren om du:

- är gravid eller ammar
- tror att du kan vara gravid, eller

- planerar att skaffa barn.

Tala om för läkaren om du blir gravid under tiden du behandlas med Tevagrastim. Om inte läkaren säger något annat ska du sluta amma om du använder Tevagrastim.

Körförmåga och användning av maskiner
Tevagrastim kan ha mindre effekt på förmågan att köra bil och använda maskiner. Detta läkemedel kan orsaka yrsel. Du bör vänta och se hur du mår efter att du använt detta läkemedel, innan du kör bil eller använder maskiner.

Tevagrastim innehåller sorbitol
Detta läkemedel innehåller 50 mg sorbitol per ml.
För intravenös användning
Sorbitol är en källa till fruktos. Om du (eller ditt barn) har hereditär fruktosintolerans, en sällsynt, ärftlig sjukdom, ska du (eller ditt barn) inte använda detta läkemedel. Patienter med hereditär fruktosintolerans kan inte bryta ner fruktos, vilket kan orsaka allvarliga biverkningar. Kontakta läkare innan du använder detta läkemedel om du (eller ditt barn) har hereditär fruktosintolerans, eller om ditt barn inte längre kan äta söt mat eller dryck utan att må illa, kräks eller känner obehag så som uppblåsthet, magkramper eller diarré.

Tevagrastim innehåller natrium
Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per förfylld spruta, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du använder Tevagrastim

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur får jag Tevagrastim och hur stor är dosen?

Tevagrastim ges oftast som en daglig injektion i vävnaden precis under huden (en så kallad subkutan injektion). Det kan också ges som en daglig, långsam injektion i en ven (en så kallad intravenös infusion). Hur stor dos du får beror på din sjukdom och din vikt. Läkaren berättar hur mycket Tevagrastim du ska ta.

Patenter som genomgår benmärgstransplantaion efter kemoterapi:
I normala fall får du den första dosen Tevagrastim när det har gått minst 24 timmar efter kemoterapibehandlingen och minst 24 timmar efter att du fått ditt benmärgstransplantat.

Du, eller personer som sköter om dig, kan få undervisning i hur man ger subkutana injektioner så att du kan fortsätta din behandling hemma. Du bör dock inte pröva detta själv om du inte fått tillräckligt med undervisning först av din vårdgivare.

Hur länge behöver jag ta Tevagrastim?
Du kommer att behöva ta Tevagrastim tills antalet vita blodkroppar är normalt. Man kommer att ta blodprover regelbundet för att kontrollera antalet vita blodkroppar i din kropp. Din läkare berättar hur länge du behöver ta Tevagrastim.

Användning för barn
Tevagrastim används för att behandla barn som får kemoterapi eller som har lågt antal vita blodkroppar (neutropeni). Dosering till barn som får kemoterapi är densamma som till vuxna.

Om du har använt för stor mängd av Tevagrastim
Öka inte dosen som läkaren har ordinerat. Om du använt för stor mängd av Tevagrastim ska du kontakta din läkare eller apotekspersonal så snart som möjligt.

Om du har glömt att använda Tevagrastim
Om du har missat en injektion, eller har injicerat för lite, kontakta din läkare så snart som möjligt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Viktiga biverkningar

Det är viktigt att du omedelbart talar om för läkaren
- Om du får en allergisk reaktion med svaghet, blodtrycksfall, andningssvårigheter, svullnad av ansiktet (anafylaxi), hudutslag, kliande utslag (nässelutslag), svullnad av ansikte, läppar, mun, tunga eller svalg (angioödem) och andfåddhet (dyspné).
- Om du får hosta, feber och svårt att andas (dyspné). Detta kan vara ett tecken på akut andnödssyndrom (ARDS).
- Om du får en njurskada (glomerulonefrit). Njurskador har observerats hos patienter som får filgrastim. Kontakta läkaren omedelbart om du blir uppsvullen i ansiktet eller kring fotlederna, får blod i urinen eller brunfärgad urin, eller märker att du inte kissar lika ofta som vanligt.
- Om du får någon eller några av följande biverkningar:
  - Svullnader eller vätskeansamlingar, vilket kan vara förknippat med att urineringen sker mer sällan än vanligt, andningssvårigheter, svullen buk och en känsla av övermättnad, samt en allmän trötthetskänsla. Dessa symtom utvecklas ofta i snabb takt.

  Dessa symtom kan vara tecken på en biverkning som kallas ”kapillärläckagesyndrom” och som gör att vätska läcker från små blodkärl ut i kroppen. Detta tillstånd måste behandlas omedelbart.
- Om du samtidigt får två eller flera av några av följande symtom:
  - feber, eller frossbrytningar, eller fryser kraftigt, snabba hjärtslag, förvirring eller desorientering, andfåddhet, kraftig smärta eller obehagskänsla samt kallsvettig eller svettig hud.

  Detta kan vara symtom på ett tillstånd som kallas ”sepsis” (eller ”blodförgiftning”), en allvarlig infektion med inflammation i hela kroppen, vilket kan vara livshotande och kräver omedelbar läkarvård.
- Om du får ont i övre vänstra delen av magen (buken), smärta under revbenen på vänster sida, eller vid skulderbladets spets, eftersom det kan tyda på problem med mjälten (förstorad mjälte (splenomegali) eller brusten mjälte).
- Om du behandlas för allvarlig kronisk neutropeni och har blod i urinen (hematuri). Läkaren kan behöva kontrollera din urin regelbundet om du drabbas av denna biverkning eller om du har protein (äggvita) i urinen (proteinuri).

En vanlig biverkning av Tevagrastim är värk i muskler och skelett (muskuloskeletal smärta), som kan lindras med vanliga smärtstillande medel (analgetika). Patienter som genomgår en stamcells- eller benmärgstransplantation kan drabbas av så kallad transplantat-mot-värd-sjukdom (GvHD). Detta är en reaktion hos de donerade cellerna riktad mot patienten som får transplantatet. Tecken och symtom på detta tillstånd är utslag i handflatorna eller på fotsulorna, sår i munhålan, tarmen, levern, huden, eller i ögonen, lungor, vagina och leder.

Hos friska stamcellsdonatorer kan en ökning av antalet vita blodkroppar (leukocytos) och minskning av antalet blodplättar ske. Detta kommer att övervakas av läkaren.

Du kan uppleva följande biverkningar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):
- minskat antal blodplättar, vilket minskar blodets förmåga att levra sig (trombocytopeni)

- lågt antal röda blodkroppar (anemi)
- huvudvärk
- diarré
- kräkningar
- illamående
- onormalt håravfall eller hårförtunning (alopeci)
- trötthet (utmattning)
- ömhet och svullnad i slemhinnan på insidan av matsmältningskanalen, som löper från munnen till anus (mukosit)
- feber (pyrexi).

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):
- inflammation i lungorna (bronkit)
- övre luftvägsinfektion
- urinvägsinfektion
- minskad aptit
- svårt att sova (insomni)
- yrsel
- minskad känslighet för beröring, i synnerhet hudstimulering (hypestesi)
- stickningar eller domningar i händer eller fötter (parestesi)
- lågt blodtryck (hypotoni)
- högt blodtryck (hypertoni)
- hosta
- blodiga upphostningar (hemoptys)
- smärta i munnen och svalget (orofaryngeal smärta)
- näsblod (epistaxis)
- förstoppning
- smärta i munnen
- förstorad lever (hepatomegali)
- utslag
- hudrodnad (erytem)
- muskelspasmer
- smärta i samband med urinering (dysuri)
- bröstsmärta
- smärta
- allmän svaghetskänsla (asteni)
- allmän sjukdomskänsla
- svullnad i händer och fötter (perifert ödem)
- förhöjda nivåer av vissa enzymer i blodet
- förändringar i blodkemin
- transfusionsreaktioner.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):
- ökat antal vita blodkroppar (leukocytos)
- allergisk reaktion (överkänslighet)
- avstötning av transplanterad benmärg (transplantat-mot-värd-sjukdom)
- höga halter urinsyra i blodet, vilket kan orsaka gikt (hyperurikemi) (förhöjd nivå av urinsyra i blodet)
- leverskada som orsakas av blockering av de tunna venerna inuti levern (veno-ocklusiv sjukdom)
- försämrad lungfunktion som leder till andfåddhet (andningssvikt)
- svullnad och/eller vätskeansamling i lungorna (lungödem)
- inflammation i lungorna (interstitiell lungsjukdom)
- onormal röntgenbild av lungorna (lunginfiltrat)
- blödning från lungorna (pulmonell blödning)
- minskat syreupptag i lungorna (hypoxi)
- upphöjda hudutslag (makulopapulära utslag)

- sjukdom som gör att skelettet blir skörare, vilket gör att skelettet blir svagare och lättare kan brytas (osteoporos)
- reaktion vid injektionsstället.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer):
- svår smärta i skelettet, bröstet, tarmarna eller lederna (sicklecellanemi med kris)
- plötslig livshotande allergisk reaktion (anafylaktisk reaktion)
- giktliknande smärta och svullnader i leder (pseudogikt)
- förändringar av vätskeregleringen i kroppen, vilket kan leda till svullnader (vätskevolymrubbningar)
- inflammation i hudens blodkärl (kutan vaskulit)
- plommonfärgade, upphöjda, smärtsamma sår på armar och ben och ibland i ansiktet och på halsen, med feber (Sweets syndrom)
- förvärrad reumatoid artrit
- ovanliga förändringar i urinen
- minskad bentäthet
- inflammation i aortan (det stora blodkärl som transporterar blod från hjärtat och ut i kroppen), se avsnitt 2.

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Tevagrastim ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på yttre förpackningen och den förfyllda sprutan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Vid användning i miljöer utan tillgång till kylskåp inom hållbarhetstiden kan läkemedlet tas ut ur kylskåpet (2 °C-8 °C) och förvaras i temperaturer upp till 25 °C under en sammanhängande period på upp till 4 dagar. Om det inte används inom 4 dagar, kan läkemedlet åter förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C) fram till utgångsdatumet. Sprutor som har förvarats vid över 8 °C i mer än 4 dagar ska kasseras.

Använd inte detta läkemedel om det är grumligt eller innehåller partiklar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration
- Den aktiva substansen är filgrastim. En ml injektions-/infusionsvätska innehåller 60 miljoner internatinella enheter [MIE] (600 mikrogram) filgrastim
  Tevagrastim 30 MIE/0,5 ml: En förfylld spruta innehåller 30 miljoner internationella enheter [MIE] (300 mikrogram) filgrastim i 0,5 ml vätska.
  Tevagrastim 48 MIE/0,8 ml: En förfylld spruta innehåller 48 miljoner internationella enheter [MIE] (480 mikrogram) filgrastim i 0,8 ml vätska.
- Övriga innehållsämnen är natriumhydroklorid, ättiksyra, sorbitol, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
Tevagrastim är en injektions-/infusionsvätska, lösning, i en förfylld spruta. Tevagrastim är en klar och färglös lösning. Varje förfyllda spruta innehåller antingen 0,5 ml eller 0,8 ml vätska.

Tevagrastim levereras i förpackningar med 1, 5 eller 10 förfyllda sprutor eller i multipelförpackningar med 10 (2 paket med 5) förfyllda sprutor med injektionsnål och med eller utan nålskydd.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning
TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

Tillverkare
Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

Merckle GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

България
Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

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

Danmark
Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland
TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti
UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Lietuva
UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

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

Magyarország
Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta
Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland
Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

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

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu/.

7. Information om hur du ger dig själv en injektion

Detta avsnitt innehåller information om hur du ger dig själv en injektion med Tevagrastim. Det är viktigt att du inte försöker ge dig själv en injektion utan att först ha fått särskild träning av din läkare eller sköterska. Om du inte är säker på hur du ger dig själv en injektion, eller om du har frågor, kontakta din läkare eller sköterska för att få hjälp.

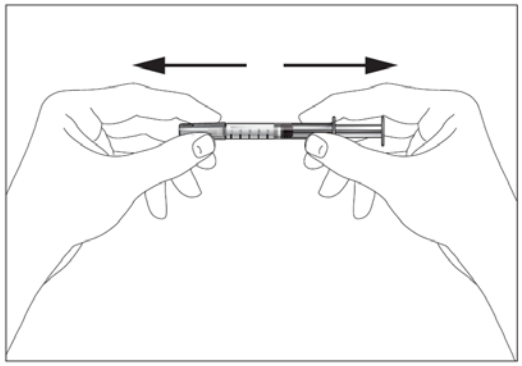
Det är viktigt att du kastar använda sprutor i en punkteringssäker behållare.

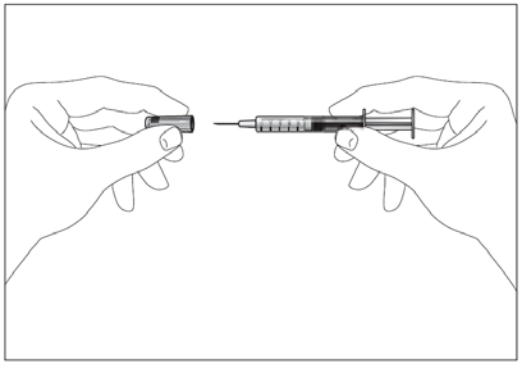
Hur ger jag mig själv en injektion med Tevagrastim?
Injektionen ska ges i vävnaden strax under huden. Detta kallas en subkutan injektion. Injektionerna ska tas ungefär samma tid varje dag.

Utrustning som du behöver
För att ge dig själv en subkutan injektion behöver du följande:
- en förfylld spruta med Tevagrastim
- spritkompresser eller liknande
- en punkteringssäker behållare (plastbehållare från sjukhuset eller apoteket) så att du kan kasta använda sprutor säkert.

Vad bör jag göra innan jag ger mig själv en subkutan injektion med Tevagrastim?
1. Försök att ta injektionen ungefär samma tid varje dag.
2. Ta din förfyllda spruta med Tevagrastim ur kylskåpet.
3. Kontrollera utgångsdatum på den förfyllda sprutans etikett (EXP). Använd den inte om datumet har passerat den sista dagen i den månad som anges.
4. Kontrollera utseendet hos Tevagrastim. Det måste vara en klar och färglös vätska. Om den innehåller partiklar ska du inte använda den.
5. Injektionen känns behagligare om du låter den förfyllda sprutan ligga i 30 minuter för att uppnå rumstemperatur eller håller den försiktigt i din hand under några minuter. Värm inte upp Tevagrastim på något annat sätt (värm t.ex. ***inte*** upp sprutan i mikrovågsugn eller i hett vatten).
6. ***Ta inte*** bort skyddet på sprutan förrän du är färdig att injicera.
7. ***Tvätta händerna noggrant.***
8. Sök upp en bekväm och väl upplyst plats och ställ allt du behöver inom räckhåll (den förfyllda sprutan med Tevagrastim, spritkompresser och den punkteringssäkra behållaren).

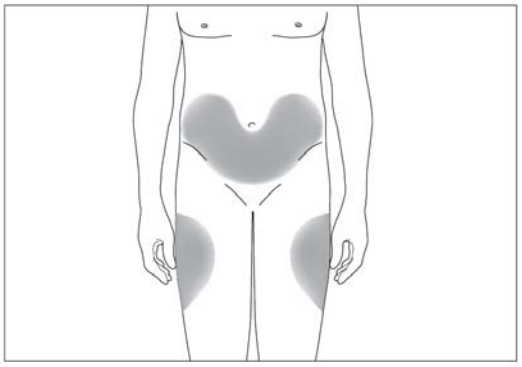
Hur förbereder jag min injektion med Tevagrastim?
Innan du injicerar Tevagrastim skall du göra följande:
1. Håll i sprutan och ta varsamt skyddet av nålen utan att vrida. Dra rakt ut på det sätt som visas i bild 1 och bild 2. Rör inte nålen och tryck inte på sprutkolven.


1

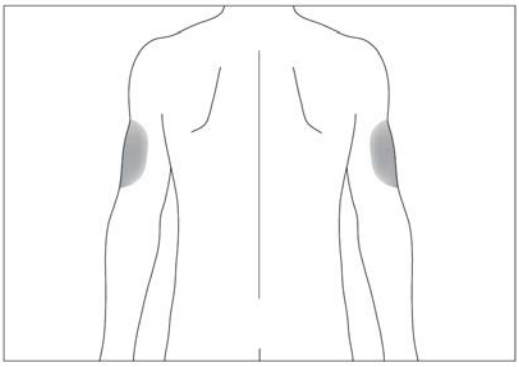

2

2. Du kan se en liten luftbubbla i den förfyllda sprutan. Om det finns luftbubblor i sprutan knackar du försiktigt på sprutan med fingrarna tills luftbubblorna stiger till sprutans spets. Håll sprutan så att nålen pekar uppåt och ta ut all luft från sprutan genom att trycka kolven uppåt.
3. Sprutan har en skala på cylinderbehållaren. Tryck in kolven till den siffra (ml) på sprutan som motsvarar den dos av Tevagrastim som din läkare har ordinerat.
4. Kontrollera igen för att förvissa dig om att sprutan innehåller rätt dos Tevagrastim.
5. Nu kan du använda den förfyllda sprutan.

Var skall jag ta injektionen?
De lämpligaste injektionsställena är följande:
- högst upp på låren
- buken, utom området kring naveln (se bild 3).



3



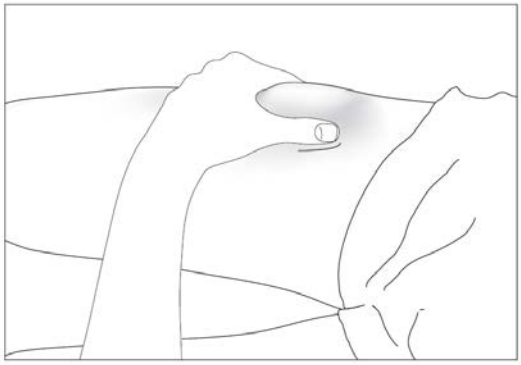
4

Om någon annan ger dig injektionen kan hon eller han också använda baksidan på dina armar (se bild 4).

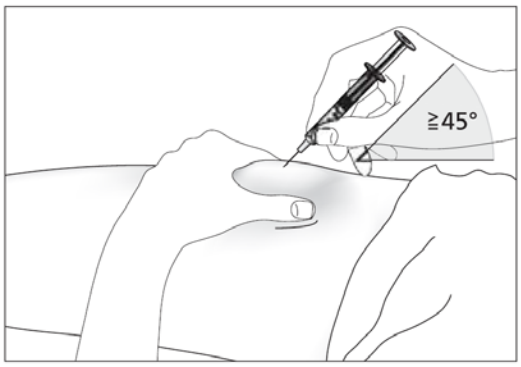
Det är bättre att växla injektionsställe varje dag för att undvika risken för smärtor på ett ställe.

Hur ger jag mig själv injektionen?

1. Desinficera injektionsstället med en spritkompress och nyp ihop huden mellan tummen och pekfingret, utan att klämma (se bild 5).
2. Stick in nålen helt genom huden så som visats av din sköterska eller läkare (se bild 6).
3. Dra ut kolven lite för att kontrollera att nålen inte har punkterat ett blodkärl. Om du ser blod i sprutan, ta ut nålen och stick in den på ett nytt ställe.
4. Injicera vätskan långsamt och jämnt utan att släppa greppet om huden.
5. Injicera endast den dos din läkare har ordinerat.
6. När du har injicerat vätskan, ta ut nålen och släpp huden.
7. En spruta skall endast användas till en injektion. Använd inte Tevagrastim som eventuellt blivit kvar i sprutan.



5



6

Kom ihåg

Om du får problem, tveka inte att be din läkare eller sköterska om hjälp och råd.

Kassering av använda sprutor

- Sätt inte tillbaka skyddet på använda nålar.
- Sätt använda sprutor i den punkteringssäkra behållaren och håll den utom syn- och räckhåll för barn.
- Kasta den fulla punkteringssäkra behållaren enligt föreskrifterna från läkaren, sköterskan eller apotekspersonalen.
- Kasta aldrig använda sprutor bland vanligt hushållsavfall.

8. Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal

Tevagrastim innehåller inget konserveringsmedel. Beroende på risken för mikrobiell kontaminering är Tevagrastim i förfyllda sprutor endast avsedda för engångsbruk.

Oavsiktlig nedfrysning påverkar inte stabiliteten hos Tevagrastim negativt.

Tevagrastim bör inte spädas ut i natriumkloridlösning. Detta läkemedel bör inte blandas med andra läkemedel förrutom de som nämns nedan. Ifall filgrastim späds ut på annat sätt än de nedannämnda kan det absorberas av glas och plast.

Vid behov kan Tevagrastim spädas i 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för infusion. Spädning till en slutkoncentration mindre än 0,2 MIE (2 mikrog) per ml rekommenderas aldrig. Lösningen skall inspekteras visuellt före användning. Bara klara lösningar utan partiklar skall användas. För patienter som behandlas med filgrastim spätt till en koncentration lägre än 1,5 MIE (15 mikrog) per ml bör humant serumalbumin (HSA) tillföras till en slutkoncentration av 2 mg/ml. Exempel: Vid en slutlig injektionsvolym av 20 ml då totaldosen av filgrastim är lägre än 30 MIE (300 mikrog) skall man tillsätta 0,2 ml 20 % human serumalbuminlösning. Utspädd i 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för infusion är Tevagrastim kompatibelt med glas och flera olika plaster, så som PVC, polyolefin (kopolymer av polypropen och polyeten) och polypropen.

Efter utspädning: Kemiska och fysiska hållbarhetsstudier för den utspädda lösningen har gjorts för 24 timmar i 2 °C till 8 °C. För att undvika risken för mikrobiell kontaminering bör produkten användas omedelbart. Ifall den inte används omedelbart är användaren ansvarig för förhållanden innan användningen och hållbarhetstiden, som vanligen inte är längre än 24 timmar i 2 °C till 8 °C, om inte utspädningen gjorts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

<u>Användning av förfylld spruta utan nålskydd</u>

Administrera dosen på brukligt sätt.

<u>Destruktion</u>

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

Bipacksedel: Information till användaren

Tevagrastim 30 MIE/0,5 ml injektions-/infusionsvätska, lösning
Tevagrastim 48 MIE/0,8 ml injektions-/infusionsvätska, lösning

filgrastim

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande

1. Vad Tevagrastim är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Tevagrastim
3. Hur du använder Tevagrastim
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Tevagrastim ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
7. Information om hur du ger dig själv en injektion
8. Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal

1. Vad Tevagrastim är och vad det används för

Vad Tevagrastim är
Tevagrastim är en tillväxtfaktor för vita blodkroppar (granulocytkolonistimulerande faktor) och tillhör en grupp läkemedel som kallas cytokiner. Tillväxtfaktorer är proteiner som produceras naturligt i kroppen, men de kan även tillverkas genom bioteknik för att användas som läkemedel. Tevagrastim verkar genom att stimulera benmärgen till att producera fler vita blodkroppar.

Vad Tevagrastim används för
Antalet vita blodkroppar kan vara lågt (neutropeni) av olika anledningar och det gör att kroppen får svårare att bekämpa infektioner. Tevagrastim stimulerar benmärgen till att snabbt producera nya vita blodkroppar.

Tevagrastim kan användas till följande:
- För att öka antalet vita blodkroppar efter behandling med kemoterapi för att bidra till att förhindra infektioner.
- För att öka antalet vita blodkroppar efter benmärgstransplantation för att bidra till att förhindra infektioner.
- Före kemoterapi i höga doser för att göra så att benmärgen producerar fler stamceller som kan samlas in och ges tillbaka till dig efter behandlingen. Stamcellerna kan tas från dig eller från en donator. De återförs sedan till benmärgen där de producerar blodkroppar.
- För att öka antalet vita blodkroppar om du lider av svår kronisk neutropeni, för att bidra till att förhindra infektioner.
- Till patienter med långt gången HIV-infektion, för att bidra till att minska risken för infektioner.

2. Vad du behöver veta innan du använder Tevagrastim

Använd inte Tevagrastim

- om du är allergisk mot filgrastim eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet
Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Tevagrastim.

Tala om för läkaren innan behandlingen påbörjas **om du har**
- sicklecellanemi, eftersom detta läkemedel kan orsaka sicklecellkris
- osteoporos (benskörhet).

Tala omedelbart om för läkaren under behandlingen med Tevagrastim, **om du**
- drabbas av plötsliga tecken på allergi, som utslag, klåda eller nässelutslag, svullnader i ansiktet, läpparna, tungan eller andra kroppsdelar, andnöd, väsljud eller andningssvårigheter eftersom dessa kan vara tecken på en allvarlig allergisk reaktion (överkänslighet).
- drabbas av svullnad i ansiktet eller fotlederna, blod i urinen eller brunfärgad urin eller om du tycker att du kissar mindre än vanligt (glomerulonefrit).
- får ont i övre vänstra delen av magen, nedanför revbenen på vänster sida eller vid spetsen på vänster skulderblad (detta kan vara symtom på förstorad mjälte (s.k. splenomegali) eller eventuellt brusten mjälte).
- blöder eller får blåmärken ovanligt lätt (det kan vara symtom på lågt antal blodplättar (trombocytopeni), som gör att blodet inte koagulerar som det ska).
- har symtom som tyder på inflammation i aortan (det stora blodkärl som transporterar blod från hjärtat och ut i kroppen). Detta har rapporterats med frekvensen ”sällsynt” hos cancerpatienter och friska donatorer. Symtomen kan innefatta feber, buksmärta, sjukdomskänsla, ryggsmärta och ökade inflammatoriska markörer. Tala om för din läkare om du upplever dessa symtom.

Otillfredsställande behandlingssvar

Om du svarar sämre eller slutar att svara på filgrastimbehandlingen kommer läkaren att undersöka vad som orsakar detta. Läkaren kommer bland annat att kontrollera om du har utvecklat antikroppar som neutraliserar filgrastims aktivitet.

Läkaren kan vilja övervaka dig noggrant, se avsnitt 4 i denna bipacksedel.
Om du är patient och har svår kronisk neutropeni kan det finnas en risk att du får cancer i blodet (leukemi, myelodysplastiskt syndrom (MDS)). Tala med din läkare om riskerna för att få cancer i blodet och vilka undersökningar som bör göras. Om du får cancer eller det finns en sannolikhet för att du kan få cancer i blodet ska du inte använda Tevagrastim, om inte läkaren sagt åt dig att göra det.

Om du är stamcellsdonator måste du vara mellan 16 och 60 år.

Var särskilt försiktig med andra läkemedel som stimulerar de vita blodkropparna
Tevagrastim hör till en grupp läkemedel som stimulerar produktionen av vita blodkroppar. Hälso- och sjukvårdspersonalen ska alltid notera i journalen exakt vilket läkemedel du använder.

Andra läkemedel och Tevagrastim
Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Graviditet och amning
Tevagrastim har inte undersökts på gravida eller ammande kvinnor.

Tevagrastim rekommenderas inte under graviditet.

Det är viktigt att du talar om för läkaren om du:
- är gravid eller ammar
- tror att du kan vara gravid, eller
- planerar att skaffa barn.

Tala om för läkaren om du blir gravid under tiden du behandlas med Tevagrastim. Om inte läkaren säger något annat ska du sluta amma om du använder Tevagrastim.

Körförmåga och användning av maskiner
Tevagrastim kan ha mindre effekt på förmågan att köra bil och använda maskiner. Detta läkemedel kan orsaka yrsel. Du bör vänta och se hur du mår efter att du använt detta läkemedel, innan du kör bil eller använder maskiner.

Tevagrastim innehåller sorbitol
Detta läkemedel innehåller 50 mg sorbitol per ml.
För intravenös användning
Sorbitol är en källa till fruktos. Om du (eller ditt barn) har hereditär fruktosintolerans, en sällsynt, ärftlig sjukdom, ska du (eller ditt barn) inte använda detta läkemedel. Patienter med hereditär fruktosintolerans kan inte bryta ner fruktos, vilket kan orsaka allvarliga biverkningar. Kontakta läkare innan du använder detta läkemedel om du (eller ditt barn) har hereditär fruktosintolerans, eller om ditt barn inte längre kan äta söt mat eller dryck utan att må illa, kräks eller känner obehag så som uppblåsthet, magkramper eller diarré.

Tevagrastim innehåller natrium
Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per förfylld spruta, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du använder Tevagrastim

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur får jag Tevagrastim och hur stor är dosen?

Tevagrastim ges oftast som en daglig injektion i vävnaden precis under huden (en så kallad subkutan injektion). Det kan också ges som en daglig, långsam injektion i en ven (en så kallad intravenös infusion). Hur stor dos du får beror på din sjukdom och din vikt. Läkaren berättar hur mycket Tevagrastim du ska ta.

Patenter som genomgår benmärgstransplantaion efter kemoterapi:
I normala fall får du den första dosen Tevagrastim när det har gått minst 24 timmar efter kemoterapibehandlingen och minst 24 timmar efter att du fått ditt benmärgstransplantat.

Du, eller personer som sköter om dig, kan få undervisning i hur man ger subkutana injektioner så att du kan fortsätta din behandling hemma. Du bör dock inte pröva detta själv om du inte fått tillräckligt med undervisning först av din vårdgivare.

Hur länge behöver jag ta Tevagrastim?
Du kommer att behöva ta Tevagrastim tills antalet vita blodkroppar är normalt. Man kommer att ta blodprover regelbundet för att kontrollera antalet vita blodkroppar i din kropp. Din läkare berättar hur länge du behöver ta Tevagrastim.

Användning för barn
Tevagrastim används för att behandla barn som får kemoterapi eller som har lågt antal vita blodkroppar (neutropeni). Dosering till barn som får kemoterapi är densamma som till vuxna.

Om du har använt för stor mängd av Tevagrastim
Öka inte dosen som läkaren har ordinerat. Om du använt för stor mängd av Tevagrastim ska du kontakta din läkare eller apotekspersonal så snart som möjligt.

Om du har glömt att använda Tevagrastim

Om du har missat en injektion, eller har injicerat för lite, kontakta din läkare så snart som möjligt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Viktiga biverkningar

Det är viktigt att du omedelbart talar om för läkaren
- Om du får en allergisk reaktion med svaghet, blodtrycksfall, andningssvårigheter, svullnad av ansiktet (anafylaxi), hudutslag, kliande utslag (nässelutslag), svullnad av ansikte, läppar, mun, tunga eller svalg (angioödem) och andfåddhet (dyspné).
- Om du får hosta, feber och svårt att andas (dyspné). Detta kan vara ett tecken på akut andnödssyndrom (ARDS).
- Om du får en njurskada (glomerulonefrit). Njurskador har observerats hos patienter som får filgrastim. Kontakta läkaren omedelbart om du blir uppsvullen i ansiktet eller kring fotlederna, får blod i urinen eller brunfärgad urin, eller märker att du inte kissar lika ofta som vanligt.
- Om du får någon eller några av följande biverkningar:
  - Svullnader eller vätskeansamlingar, vilket kan vara förknippat med att urineringen sker mer sällan än vanligt, andningssvårigheter, svullen buk och en känsla av övermättnad, samt en allmän trötthetskänsla. Dessa symtom utvecklas ofta i snabb takt.

  Dessa symtom kan vara tecken på en biverkning som kallas ”kapillärläckagesyndrom” och som gör att vätska läcker från små blodkärl ut i kroppen. Detta tillstånd måste behandlas omedelbart.
- Om du samtidigt får två eller flera av några av följande symtom:
  - feber, eller frossbrytningar, eller fryser kraftigt, snabba hjärtslag, förvirring eller desorientering, andfåddhet, kraftig smärta eller obehagskänsla samt kallsvettig eller svettig hud.

  Detta kan vara symtom på ett tillstånd som kallas ”sepsis” (eller ”blodförgiftning”), en allvarlig infektion med inflammation i hela kroppen, vilket kan vara livshotande och kräver omedelbar läkarvård.
- Om du får ont i övre vänstra delen av magen (buken), smärta under revbenen på vänster sida, eller vid skulderbladets spets, eftersom det kan tyda på problem med mjälten (förstorad mjälte (splenomegali) eller brusten mjälte).
- Om du behandlas för allvarlig kronisk neutropeni och har blod i urinen (hematuri). Läkaren kan behöva kontrollera din urin regelbundet om du drabbas av denna biverkning eller om du har protein (äggvita) i urinen (proteinuri).

En vanlig biverkning av Tevagrastim är värk i muskler och skelett (muskuloskeletal smärta), som kan lindras med vanliga smärtstillande medel (analgetika). Patienter som genomgår en stamcells- eller benmärgstransplantation kan drabbas av så kallad transplantat-mot-värd-sjukdom (GvHD). Detta är en reaktion hos de donerade cellerna riktad mot patienten som får transplantatet. Tecken och symtom på detta tillstånd är utslag i handflatorna eller på fotsulorna, sår i munhålan, tarmen, levern, huden, eller i ögonen, lungor, vagina och leder.

Hos friska stamcellsdonatorer kan en ökning av antalet vita blodkroppar (leukocytos) och minskning av antalet blodplättar ske. Detta kommer att övervakas av läkaren.

Du kan uppleva följande biverkningar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):
- minskat antal blodplättar, vilket minskar blodets förmåga att levra sig (trombocytopeni)

- lågt antal röda blodkroppar (anemi)
- huvudvärk
- diarré
- kräkningar
- illamående
- onormalt håravfall eller hårförtunning (alopeci)
- trötthet (utmattning)
- ömhet och svullnad i slemhinnan på insidan av matsmältningskanalen, som löper från munnen till anus (mukosit)
- feber (pyrexi).

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):
- inflammation i lungorna (bronkit)
- övre luftvägsinfektion
- urinvägsinfektion
- minskad aptit
- svårt att sova (insomni)
- yrsel
- minskad känslighet för beröring, i synnerhet hudstimulering (hypestesi)
- stickningar eller domningar i händer eller fötter (parestesi)
- lågt blodtryck (hypotoni)
- högt blodtryck (hypertoni)
- hosta
- blodiga upphostningar (hemoptys)
- smärta i munnen och svalget (orofaryngeal smärta)
- näsblod (epistaxis)
- förstoppning
- smärta i munnen
- förstorad lever (hepatomegali)
- utslag
- hudrodnad (erytem)
- muskelspasmer
- smärta i samband med urinering (dysuri)
- bröstsmärta
- smärta
- allmän svaghetskänsla (asteni)
- allmän sjukdomskänsla
- svullnad i händer och fötter (perifert ödem)
- förhöjda nivåer av vissa enzymer i blodet
- förändringar i blodkemin
- transfusionsreaktioner.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):
- ökat antal vita blodkroppar (leukocytos)
- allergisk reaktion (överkänslighet)
- avstötning av transplanterad benmärg (transplantat-mot-värd-sjukdom)
- höga halter urinsyra i blodet, vilket kan orsaka gikt (hyperurikemi) (förhöjd nivå av urinsyra i blodet)
- leverskada som orsakas av blockering av de tunna venerna inuti levern (veno-ocklusiv sjukdom)
- försämrad lungfunktion som leder till andfåddhet (andningssvikt)
- svullnad och/eller vätskeansamling i lungorna (lungödem)
- inflammation i lungorna (interstitiell lungsjukdom)
- onormal röntgenbild av lungorna (lunginfiltrat)
- blödning från lungorna (pulmonell blödning)
- minskat syreupptag i lungorna (hypoxi)
- upphöjda hudutslag (makulopapulära utslag)

- sjukdom som gör att skelettet blir skörare, vilket gör att skelettet blir svagare och lättare kan brytas (osteoporos)
- reaktion vid injektionsstället.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer):
- svår smärta i skelettet, bröstet, tarmarna eller lederna (sicklecellanemi med kris)
- plötslig livshotande allergisk reaktion (anafylaktisk reaktion)
- giktliknande smärta och svullnader i leder (pseudogikt)
- förändringar av vätskeregleringen i kroppen, vilket kan leda till svullnader (vätskevolymrubbningar)
- inflammation i hudens blodkärl (kutan vaskulit)
- plommonfärgade, upphöjda, smärtsamma sår på armar och ben och ibland i ansiktet och på halsen, med feber (Sweets syndrom)
- förvärrad reumatoid artrit
- ovanliga förändringar i urinen
- minskad bentäthet
- inflammation i aortan (det stora blodkärl som transporterar blod från hjärtat och ut i kroppen), se avsnitt 2.

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Tevagrastim ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på yttre förpackningen och den förfyllda sprutan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Vid användning i miljöer utan tillgång till kylskåp inom hållbarhetstiden kan läkemedlet tas ut ur kylskåpet (2 °C-8 °C) och förvaras i temperaturer upp till 25 °C under en sammanhängande period på upp till 4 dagar. Om det inte används inom 4 dagar, kan läkemedlet åter förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C) fram till utgångsdatumet. Sprutor som har förvarats vid över 8 °C i mer än 4 dagar ska kasseras.

Använd inte detta läkemedel om det är grumligt eller innehåller partiklar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration
- Den aktiva substansen är filgrastim. En ml injektions-/infusionsvätska innehåller 60 miljoner internatinella enheter [MIE] (600 mikrogram) filgrastim
  Tevagrastim 30 MIE/0,5 ml: En förfylld spruta innehåller 30 miljoner internationella enheter [MIE] (300 mikrogram) filgrastim i 0,5 ml vätska.
  Tevagrastim 48 MIE/0,8 ml: En förfylld spruta innehåller 48 miljoner internationella enheter [MIE] (480 mikrogram) filgrastim i 0,8 ml vätska.
- Övriga innehållsämnen är natriumhydroklorid, ättiksyra, sorbitol, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
Tevagrastim är en injektions-/infusionsvätska, lösning, i en förfylld spruta. Tevagrastim är en klar och färglös lösning. Varje förfyllda spruta innehåller antingen 0,5 ml eller 0,8 ml vätska.

Tevagrastim levereras i förpackningar med 1, 5 eller 10 förfyllda sprutor eller i multipelförpackningar med 10 (2 paket med 5) förfyllda sprutor med injektionsnål och med eller utan nålskydd. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning
Teva GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

Tillverkare
Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

Merckle GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

България
Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

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

Danmark
Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland
TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti
UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα
TEVA HELLAS A.E.

Lietuva
UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

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

Magyarország
Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta
Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland
Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH

Τηλ: +30 2118805000

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

Tel: +43 1970070

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu/.

7. Information om hur du ger dig själv en injektion

Detta avsnitt innehåller information om hur du ger dig själv en injektion med Tevagrastim. Det är viktigt att du inte försöker ge dig själv en injektion utan att först ha fått särskild träning av din läkare eller sköterska. Om du inte är säker på hur du ger dig själv en injektion, eller om du har frågor, kontakta din läkare eller sköterska för att få hjälp.

Hur ger jag mig själv en injektion med Tevagrastim?
Injektionen ska ges i vävnaden strax under huden. Detta kallas en subkutan injektion. Injektionerna ska tas ungefär samma tid varje dag.

Utrustning som du behöver
För att ge dig själv en subkutan injektion behöver du följande:
- en förfylld spruta med Tevagrastim

- spritkompresser eller liknande

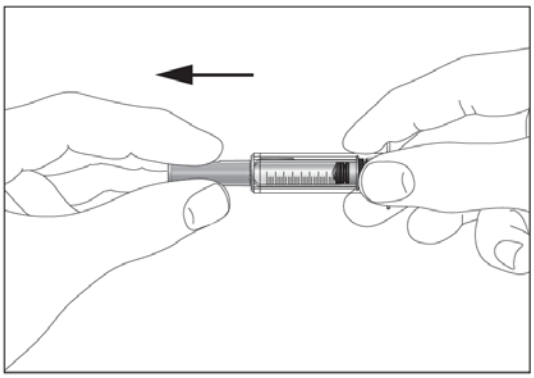
Vad bör jag göra innan jag ger mig själv en subkutan injektion med Tevagrastim?

1. Försök att ta injektionen ungefär samma tid varje dag.
2. Ta din förfyllda spruta med Tevagrastim ur kylskåpet.
3. Kontrollera utgångsdatum på den förfyllda sprutans etikett (EXP). Använd den inte om datumet har passerat den sista dagen i den månad som anges.
4. Kontrollera utseendet hos Tevagrastim. Det måste vara en klar och färglös vätska. Om den innehåller partiklar ska du inte använda den.
5. Injektionen känns behagligare om du låter den förfyllda sprutan ligga i 30 minuter för att uppnå rumstemperatur eller håller den försiktigt i din hand under några minuter. Värm inte upp Tevagrastim på något annat sätt (värm t.ex. ***inte*** upp sprutan i mikrovågsugn eller i hett vatten).
6. Ta ***inte*** bort skyddet på sprutan förrän du är färdig att injicera.
7. ***Tvätta händerna noggrant.***
8. Sök upp en bekväm och väl upplyst plats och ställ allt du behöver inom räckhåll (den förfyllda sprutan med Tevagrastim och spritkompresser).

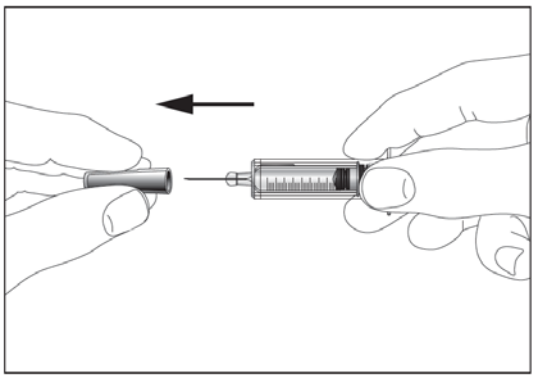
Hur förbereder jag min injektion med Tevagrastim?

Innan du injicerar Tevagrastim skall du göra följande:

1. Håll i sprutan och ta varsamt skyddet av nålen utan att vrida. Dra rakt ut på det sätt som visas i bild 1 och bild 2. Rör inte nålen och tryck inte på sprutkolven.



1



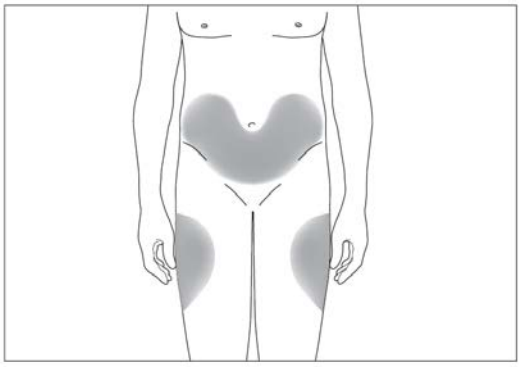
2

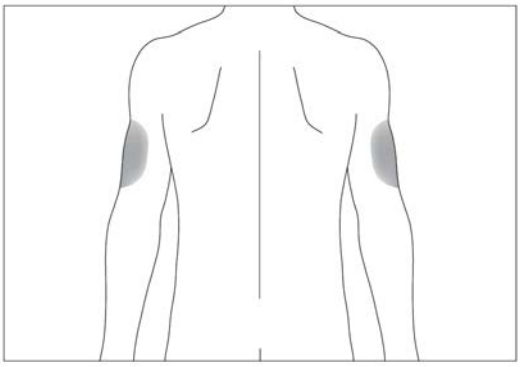
2. Du kan se en liten luftbubbla i den förfyllda sprutan. Om det finns luftbubblor i sprutan knackar du försiktigt på sprutan med fingrarna tills luftbubblorna stiger till sprutans spets. Håll sprutan så att nålen pekar uppåt och ta ut all luft från sprutan genom att trycka kolven uppåt.
3. Sprutan har en skala på cylinderbehållaren. Tryck in kolven till den siffra (ml) på sprutan som motsvarar den dos av Tevagrastim som din läkare har ordinerat.
4. Kontrollera igen för att förvissa dig om att sprutan innehåller rätt dos Tevagrastim.
5. Nu kan du använda den förfyllda sprutan.

Var skall jag ta injektionen?

De lämpligaste injektionsställena är följande:

- högst upp på låren
- buken, utom området kring naveln (se bild 3).


3

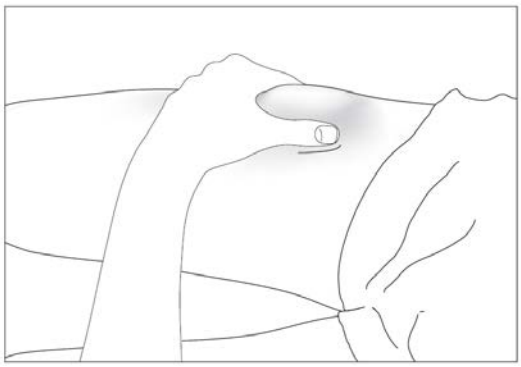

4

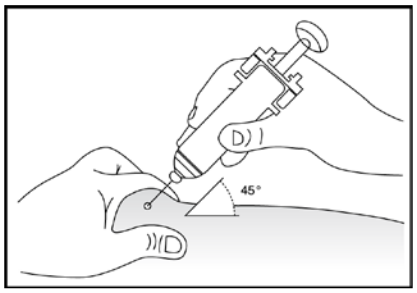
Om någon annan ger dig injektionen kan hon eller han också använda baksidan på dina armar (se bild 4).

Det är bättre att växla injektionsställe varje dag för att undvika risken för smärtor på ett ställe.

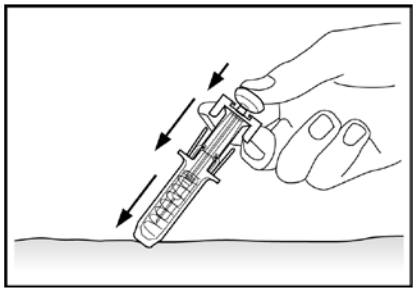
Hur ger jag mig själv injektionen?

1. Desinficera injektionsstället med en spritkompress och nyp ihop huden mellan tummen och pekfingret, utan att klämma (se bild 5).
2. Stick in nålen helt genom huden så som visats av din sköterska eller läkare (se bild 6).
3. Dra ut kolven lite för att kontrollera att nålen inte har punkterat ett blodkärl. Om du ser blod i sprutan, ta ut nålen och stick in den på ett nytt ställe.
4. Håll huden hopnypt hela tiden. Tryck in kolven långsamt och jämnt till dess att hela dosen har givits och det inte går att pressa in kolven längre. Fortsätt att hålla kolven intryckt.
5. Injicera endast den dos din läkare har ordinerat.
6. När all vätska har injicerats, dra ut nålen samtidigt som du håller kolven intryckt och släpp sedan greppet om huden
7. Släpp trycket på kolven. Nålskyddet aktiveras snabbt och täcker nålen (se bild 7).


5



6



7

Kom ihåg
Om du får problem, tveka inte att be din läkare eller sköterska om hjälp och råd.

Destruktion av använda sprutor
- Nålskyddet förhindrar nålstickssskador efter användning och därför behövs inga särskilda försiktighetsåtgärder vid destruktion. Kasta sprutan enligt föreskrifterna från läkaren, sköterskan eller apotekspersonalen.

8. Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal

Tevagrastim innehåller inget konserveringsmedel. Beroende på risken för mikrobiell kontaminering är Tevagrastim i förfyllda sprutor endast avsedda för engångsbruk.

Oavsiktlig nedfrysning påverkar inte stabiliteten hos Tevagrastim negativt.

Tevagrastim bör inte spädas ut i natriumkloridlösning. Detta läkemedel bör inte blandas med andra läkemedel förrutom de som nämns nedan. Ifall filgrastim späds ut på annat sätt än de nedannämnda kan det absorberas av glas och plast.

Vid behov kan Tevagrastim spädas i 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för infusion. Spädning till en slutkoncentration mindre än 0,2 MIE (2 mikrog) per ml rekommenderas aldrig. Lösningen skall inspekteras visuellt före användning. Bara klara lösningar utan partiklar skall användas. För patienter som behandlas med filgrastim spätt till en koncentration lägre än 1,5 MIE (15 mikrog) per ml bör humant serumalbumin (HSA) tillföras till en slutkoncentration av 2 mg/ml. Exempel: Vid en slutlig injektionsvolym av 20 ml då totaldosen av filgrastim är lägre än 30 MIE (300 mikrog) skall man tillsätta 0,2 ml 20 % human serumalbuminlösning. Utspädd i 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för infusion är Tevagrastim kompatibelt med glas och flera olika plaster, så som PVC, polyolefin (kopolymer av polypropen och polyeten) och polypropen.

Efter utspädning: Kemiska och fysiska hållbarhetsstudier för den utspädda lösningen har gjorts för 24 timmar i 2 °C till 8 °C. För att undvika risken för mikrobiell kontaminering bör produkten användas omedelbart. Ifall den inte används omedelbart är användaren ansvarig för förhållanden innan användningen och hållbarhetstiden, som vanligen inte är längre än 24 timmar i 2 °C till 8 °C, om inte utspädningen gjorts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

<u>Användning av förfylld spruta med nålskydd</u>

Nålens säkerhetsskydd täcker nålen efter injektion för att förhindra nålstickskada. Detta påverkar inte normal hantering av sprutan. Tryck in kolven långsamt och jämnt tills hela dosen har injicerats och kolven inte kan tryckas in ytterligare. Samtidigt som trycket på kolven bibehålls, avlägsnas sprutan från patienten. Nålens säkerhetsskydd täcker nålen när kolven släpps.

<u>Destruktion</u>

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.