

**ANEKS I**

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tevagrastim 30 mln IU/0,5 mL roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy mL roztworu do wstrzykiwań lub infuzji zawiera 60 milionów jednostek międzynarodowych [mln IU] (600 µg) filgrastymu.

Każda ampułko-strzykawka zawiera 30 mln IU (300 µg) filgrastymu w 0,5 mL roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.

Filgrastym (rekombinowany metionylowany ludzki czynnik wzrostu kolonii granulocytów) jest wytwarzany przez szczep K802 bakterii *Escherichia coli* techniką rekombinacji DNA.

*Substancja pomocnicza o znanym działaniu*

Każdy ml roztworu zawiera 50 mg sorbitolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

Klarowny, bezbarwny roztwór.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Tevagrastim jest wskazany w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości występowania neutropenii z gorączką u pacjentów otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi z powodu stwierdzonego nowotworu złośliwego (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych) oraz w celu skrócenia czasu trwania neutropenii u pacjentów poddanych leczeniu mieloablacyjnemu przed przeszczepieniem szpiku, u których występuje zwiększone ryzyko przedłużonej ciężkiej neutropenii. Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania filgrastymu są podobne u dorosłych i dzieci otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi.

Tevagrastim jest wskazany w celu mobilizacji komórek progenitorowych krwi obwodowej (ang. peripheral blood progenitor cells, PBPC).

U pacjentów, dzieci lub dorosłych z ciężką wrodzoną, cykliczną lub idiopatyczną neutropenią z bezwzględną liczbą neutrofilów (ANC)  $\leq 0,5 \times 10^9/L$  oraz ciężkimi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie, przewlekłe podawanie preparatu Tevagrastim jest wskazane w celu zwiększenia liczby neutrofilów oraz zmniejszenia częstości i czasu trwania objawów związanych z zakażeniem.

Tevagrastim jest wskazany w leczeniu przewlekłej neutropenii (ANC  $\leq 1,0 \times 10^9/L$ ) u pacjentów z zaawansowanym zakażeniem wirusem HIV, w celu zmniejszenia ryzyka zakażeń bakteryjnych, gdy nie można zastosować innych metod leczenia neutropenii.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

### Szczególne wymagania

Leczenie filgrastymem należy stosować wyłącznie we współpracy ze specjalistycznym ośrodkiem onkologicznym, posiadającym doświadczenie w leczeniu czynnikiem wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) oraz w leczeniu zaburzeń hematologicznych i wyposażonym w odpowiedni sprzęt diagnostyczny. Zabiegi mobilizacji i aferezy należy przeprowadzać we współpracy z ośrodkiem onkologiczno-hematologicznym, posiadającym odpowiednie doświadczenie w tej dziedzinie oraz wyposażonym w sprzęt do prawidłowego monitorowania krwiotwórczych komórek progenitorowych.

### Chemioterapia lekami cytotoksycznymi

Zalecana dawka filgrastymu wynosi 0,5 mln IU (5 µg)/kg mc./dobę. Pierwszej dawki filgrastymu nie należy podawać przed upływem 24 godzin od chemioterapii. Filgrastym można podawać codziennie we wstrzyknięciu podskórnym lub w 30 minutowej infuzji dożylniej po uprzednim rozcieńczeniu w roztworze glukozy o stężeniu 50 mg/mL (5%) (instrukcja rozcieńczenia, patrz punkt 6.6).

W większości przypadków preferowaną drogą podania jest wstrzyknięcie podskórne. Istnieją pewne dowody pochodzące z badania z zastosowaniem dawki pojedynczej, że infuzja dożylna może skracać czas działania leku. Znaczenie kliniczne tej obserwacji w przypadku podawania dawek wielokrotnych jest niejasne. Wybór drogi podania preparatu powinien zależeć od indywidualnej sytuacji klinicznej. W randomizowanych badaniach klinicznych stosowano dawkę 23 mln IU (230 µg)/m<sup>2</sup> pc./dobę (4,0 do 8,4 µg/kg mc./dobę) podawaną podskórnie.

Filgrastym należy podawać codziennie, aż do ustąpienia stanu maksymalnego zmniejszenia (nadir) ilości neutrofilów oraz powrotu ich liczby do wartości prawidłowych. Po chemioterapii stosowanej w leczeniu guzów litych, chłoniaków i białaczek limfatycznych przewiduje się, że czas trwania leczenia spełniający wymienione wyżej kryteria wyniesie do 14 dni. Po indukcji i konsolidacji leczenia ostrej białaczki szpikowej czas trwania leczenia może być znacznie dłuższy (do 38 dni) w zależności od rodzaju, dawki i schematu chemioterapii.

U pacjentów otrzymujących chemioterapię, zazwyczaj 1-2 dni po rozpoczęciu leczenia filgrastymem występuje przejściowe zwiększenie ilości neutrofilów. Jednak, aby uzyskać trwałą reakcję kliniczną, nie należy przerywać podawania filgrastymu przed ustąpieniem przewidywanego nadiru i powrotem liczby neutrofilów do wartości prawidłowych. Przedwczesne przerwanie leczenia filgrastymem przed osiągnięciem spodziewanego nadiru liczby neutrofilów nie jest zalecane.

### Pacjenci otrzymujący leczenie mieloablacyjne poprzedzające przeszczepienie szpiku

Zalecana dawka początkowa filgrastymu wynosi 1,0 mln IU (10 µg)/kg mc./dobę, podawana w 30 minutowej lub 24-godzinnej infuzji dożylniej bądź 1,0 mln IU (10 µg)/kg mc./dobę, podawana w ciągłej 24-godzinnej infuzji podskórnej. Filgrastym należy rozcieńczyć w 20 mL roztworu glukozy o stężeniu 50 mg/mL (5%) (instrukcja rozcieńczenia, patrz punkt 6.6).

Pierwszej dawki filgrastymu nie należy podawać przed upływem 24 godzin od chemioterapii oraz w ciągu 24 godzin od infuzji szpiku kostnego.

Po ustąpieniu nadiru liczby neutrofilów, dobową dawkę filgrastymu należy dostosować w zależności od zmian liczby neutrofilów, wg następującego schematu:

<b>Liczba neutrofilów</b>	<b>Dostosowanie dawki filgrastymu</b>
> 1,0 x 10 <sup>9</sup> /L przez 3 kolejne dni	Zmniejszyć dawkę do 0,5 mln IU (5 µg)/kg mc./dobę
Następnie, jeśli ANC pozostaje > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /L przez następne 3 dni z rzędu	Przerwać podawanie filgrastymu
Jeśli ANC zmniejszy się do < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /L w okresie leczenia, dawkę filgrastymu należy ponownie zwiększyć zgodnie z podanymi wyżej wskazówkami	

### Mobilizacja PBPC u pacjentów poddanych leczeniu mielosupresyjnemu lub mieloablacyjnemu przed przeszczepem autologicznych komórek progenitorowych krwi obwodowej

Zalecana dawka filgrastymu w celu mobilizacji PBPC, gdy lek stosowany jest w monoterapii wynosi 1,0 mln IU (10 µg)/kg mc./dobę, podawana w 24-godzinnej ciągłej infuzji podskórnej lub pojedynczym codziennym wstrzyknięciu podskórnym przez 5-7 kolejnych dni. W przypadku infuzji, filgrastym należy rozcieńczyć w 20 mL roztworu glukozy o stężeniu 50 mg/mL (5%) (instrukcja rozcieńczenia, patrz punkt 6.6). Czas wykonania leukaferazy: 1 lub 2 zabiegi leukaferazy w dniu 5 i 6 są często wystarczające. W innych sytuacjach konieczne może być wykonanie dodatkowych zabiegów leukaferazy. Podawanie filgrastymu należy kontynuować aż do ostatniej leukaferazy.

Zalecana dawka filgrastymu w mobilizacji PBPC po chemioterapii mielosupresyjnej wynosi 0,5 mln IU (5 µg)/kg mc./dobę podawana codziennie w postaci wstrzyknięcia podskórnego począwszy od pierwszego dnia po zakończeniu chemioterapii, aż do ustąpienia przewidywanego nadiru liczby neutrofilów i jej normalizacji. Leukaferazę należy wykonać w okresie, gdy ANC wzrośnie z  $< 0,5 \times 10^9/L$  do  $> 5,0 \times 10^9/L$ . U pacjentów, którzy nie byli w przeszłości poddani intensywnej chemioterapii, jednorazowa leukaferaza jest często wystarczająca. W innych sytuacjach zaleca się wykonanie dodatkowych zabiegów leukaferazy.

### Mobilizacja PBPC u zdrowych dawców przed alogenicznym przeszczepem komórek progenitorowych krwi obwodowej

W celu mobilizacji PBPC u zdrowych dawców, filgrastym należy podawać podskórnie w dawce 1,0 mln IU (10 µg)/kg mc./dobę przez 4-5 kolejnych dni. Leukaferazę należy rozpocząć w dniu 5 i kontynuować do dnia 6, jeśli jest to konieczne, tak, by możliwe było pobranie  $4 \times 10^6$  komórek CD34<sup>+</sup>/kg masy ciała biorcy.

### Pacjenci z ciężką przewlekłą neutropenią (SCN)

#### *Neutropenia wrodzona*

Zalecana dawka początkowa wynosi 1,2 mln IU (12 µg)/kg mc./dobę podskórnie jako dawka pojedyncza lub dawki podzielone.

#### *Neutropenia idiopatyczna lub cykliczna*

Zalecana dawka początkowa wynosi 0,5 mln IU (5 µg)/kg mc./dobę podskórnie jako dawka pojedyncza lub dawki podzielone.

#### *Dostosowanie dawki*

Filgrastym należy podawać codziennie we wstrzyknięciu podskórnym, aż liczba neutrofilów zwiększy się i będzie się utrzymywać na poziomie przekraczającym  $1,5 \times 10^9/L$ . Po uzyskaniu reakcji na leczenie należy ustalić minimalną skuteczną dawkę leku, zapewniającą utrzymanie tego efektu. Aby utrzymać odpowiednią liczbę neutrofilów konieczne jest przewlekłe codzienne podawanie leku. Po 1-2 tygodniach leczenia dawkę początkową można podwoić lub zmniejszyć o połowę w zależności od reakcji danego pacjenta na leczenie. Następnie dawkę można indywidualnie dostosowywać co 1-2 tygodnie, tak by przeciętna liczba neutrofilów utrzymywała się pomiędzy  $1,5 \times 10^9/L$  a  $10 \times 10^9/L$ . U pacjentów z ciężkimi zakażeniami można rozważyć szybsze zwiększanie dawki. W badaniach klinicznych u 97% pacjentów z reakcją na leczenie pełna odpowiedź wystąpiła po zastosowaniu dawki  $\leq 2,4$  mln IU (24 µg)/kg mc./dobę. Bezpieczeństwo przewlekłego stosowania filgrastymu w dawce większej niż 2,4 mln IU (24 µg)/kg mc./dobę u pacjentów z SCN nie zostało ustalone.

### Pacjenci zakażeni wirusem HIV

#### *Odwrócenie neutropenii*

Zalecana dawka początkowa filgrastymu wynosi 0,1 mln IU (1 µg)/kg mc./dobę podawana codziennie we wstrzyknięciu podskórnym i może być zwiększona maksymalnie do 0,4 mln IU (4 µg)/kg mc./dobę. Lek należy podawać do chwili, gdy liczba neutrofilów osiągnie wartości prawidłowe i może być utrzymana na tym poziomie ( $ANC > 2,0 \times 10^9/L$ ). W badaniach klinicznych u

ponad 90% pacjentów uzyskano odpowiedź na leczenie tymi dawkami, a odwrócenie neutropenii nastąpiło średnio po 2 dniach.

U niewielkiej liczby pacjentów (< 10%) dla odwrócenia neutropenii konieczne było podanie dawek do 1,0 mln IU (10 µg)/kg mc./dobę.

#### *Utrzymanie prawidłowej liczby neutrofilów*

Po odwróceniu neutropenii należy ustalić minimalną skuteczną dawkę leku pozwalającą na utrzymanie prawidłowej liczby neutrofilów. Zaleca się dostosowanie dawki początkowej i podawanie co drugą dobę 30 mln IU (300 µg)/dobę we wstrzyknięciu podskórnym. Może zająć konieczność dalszego dostosowania dawki, w zależności od bezwzględnej liczby neutrofilów, tak by utrzymywała się ona powyżej wartości  $2,0 \times 10^9/L$ . W badaniach klinicznych konieczne było podawanie dawki 30 mln IU (300 µg)/dobę przez 1-7 dni w tygodniu, by utrzymać ANC powyżej  $2,0 \times 10^9/L$ , a średnia częstość podawania leku wynosiła 3 dni w tygodniu. W celu utrzymania wartości ANC  $> 2,0 \times 10^9/L$  może zająć konieczność długoterminowego podawania leku.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

W badaniach klinicznych z filgrastymem uczestniczyła niewielka liczba pacjentów w podeszłym wieku, jednak nie przeprowadzono specjalnych badań z udziałem tej grupy wiekowej i dlatego nie można sformułować specjalnych zaleceń dotyczących dawkowania.

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek*

Badania z zastosowaniem filgrastymu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby wykazują, że profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny jest podobny jak u osób z prawidłową czynnością tych narządów. W tej sytuacji nie ma konieczności dostosowywania dawki leku.

##### *Stosowanie u dzieci z SCN i nowotworem złośliwym*

Sześćdziesiąt pięć procent pacjentów uczestniczących w programie badawczym dotyczącym SCN stanowiły osoby w wieku poniżej 18 lat. Skuteczność leczenia była wyraźna w tej grupie wiekowej, której większość stanowili pacjenci z wrodzoną neutropenią. Nie stwierdzono różnic w profilu bezpieczeństwa leku u dzieci leczonych z powodu ciężkiej przewlekłej neutropenii.

Dane z badań klinicznych prowadzonych z udziałem dzieci wskazują, że bezpieczeństwo i skuteczność stosowania filgrastymu są podobne u dorosłych i dzieci otrzymujących chemioterapię środkami cytotoksycznymi.

Zalecenia dotyczące dawkowania leku u dzieci są takie same jak u dorosłych otrzymujących mielosupresyjną chemioterapię cytotoksyczną.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Specjalne ostrzeżenia

Filgrastymu nie należy stosować w celu zwiększenia dawki chemioterapii lekami cytotoksycznymi poza ustalone schematy dawkowania (patrz poniżej).

Filgrastymu nie należy podawać pacjentom z ciężką wrodzoną neutropenią (zespołem Kostmana) z zaburzeniami cytogenetycznymi (patrz niżej).

### Szczególne środki ostrożności u pacjentów z ostrą białaczką szpikową

#### *Wzrost komórek nowotworowych*

Czynnik wzrostu kolonii granulocytów może stymulować wzrost komórek szpikowych *in vitro*. Podobny efekt może wystąpić *in vitro* w stosunku do niektórych komórek pozaszpikowych.

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania filgrastymu u pacjentów z zespołem mielodysplastycznym lub przewlekłą białaczką szpikową nie zostały ustalone. Dlatego nie zaleca się podawania filgrastymu w leczeniu tych chorób. Należy zwrócić szczególną uwagę na zróżnicowanie przemiany blastycznej w przewlekłej białaczce szpikowej od przemiany blastycznej w ostrej białaczce szpikowej.

Biorąc pod uwagę ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku u pacjentów z wtórną AML, podawanie filgrastymu wymaga zachowania ostrożności.

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania filgrastymu u pacjentów w wieku < 55 lat z ostrą białaczką szpikową *de novo* i dobrze rokującymi zmianami cytogenetycznymi [t(8;21), t(15;17), i inv(16)] nie zostały ustalone.

#### *Inne szczególne środki ostrożności*

U pacjentów ze współistniejącymi chorobami kości o typie osteoporozy otrzymujących ciągle leczenie filgrastymem przez ponad 6 miesięcy może być wskazane monitorowanie gęstości kości.

Po podaniu czynnika wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) zgłaszano rzadkie przypadki działań niepożądanych dotyczących płuc, zwłaszcza śródmiąższowe zapalenie płuc. Pacjenci z naciekami w płucach lub zapaleniem płuc w niedalekiej przeszłości mogą być w grupie większego ryzyka. Wystąpienie takich objawów płucnych jak kaszel, gorączka i duszność wraz z objawami radiologicznymi świadczącymi o naciekach w płucach i pogorszeniem czynności płuc mogą świadczyć o rozwijającym się zespole ostrej niewydolności oddechowej dorosłych (ARDS). W takich przypadkach należy przerwać podawanie filgrastymu i zastosować odpowiednie leczenie.

Po podaniu G-CSF odnotowano występowanie zespołu przesiąkania włośniczek, który charakteryzuje się następującymi objawami: niedociśnienie tętnicze, niedobory albumin we krwi, obrzęki i zagęszczenie krwi. Pacjentów, u których wystąpią objawy zespołu przesiąkania włośniczek należy uważnie obserwować i zapewnić im standardowe leczenie objawowe, które może obejmować intensywną opiekę medyczną (patrz punkt 4.8).

### Szczególne środki ostrożności u pacjentów z nowotworami złośliwymi

#### *Leukocytoza*

U mniej niż 5% pacjentów otrzymujących filgrastym w dawkach większych niż 0,3 mln IU/kg mc./dobę (3 µg/kg mc./dobę) obserwowano ilość białych krwinek wynoszącą 100 x 10<sup>9</sup>/L lub więcej. Nie zgłaszano działań niepożądanych związanych bezpośrednio z leukocytozą tego stopnia. Biorąc jednak pod uwagę ryzyko związane z ciężką leukocytozą, podczas leczenia filgrastymem należy regularnie oznaczać liczbę białych krwinek. Jeśli liczba leukocytów będzie większa niż 50 x 10<sup>9</sup>/L po wystąpieniu przewidywanego nadiru, należy natychmiast przerwać podawanie filgrastymu. Jednak w okresie podawania filgrastymu w celu mobilizacji PBPC, preparat należy odstawić lub zmniejszyć dawkę, jeśli liczba leukocytów będzie większa niż > 70 x 10<sup>9</sup>/L.

#### *Ryzyko związane ze zwiększeniem dawki chemioterapii*

Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów otrzymujących chemioterapię w dużych dawkach, ponieważ nie wykazano, by takie postępowanie dało lepsze wyniki leczenia nowotworu, a zwiększenie dawki chemioterapeutyków może prowadzić do nasilenia działań toksycznych, w tym na serce, płuca, układ nerwowy i skórę (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego poszczególnych chemioterapeutyków).

Leczenie filgrastymem w monoterapii nie wyklucza wystąpienia trombocytopenii i niedokrwistości wywołanych stosowaniem chemioterapii substancjami o działaniu mielosupresyjnym. Z uwagi na

możliwość zwiększenia dawki chemioterapii (np. otrzymywania pełnych dawek zgodnie z zaleconym schematem dawkowania) pacjent może podlegać zwiększonemu ryzyku wystąpienia trombocytopenii i niedokrwistości. Zaleca się regularne monitorowanie liczby płytek krwi i hematokrytu. Należy zachować szczególną ostrożność podczas monoterapii lub leczenia skojarzonego środkami chemioterapeutycznymi, o których wiadomo, że wywołują ciężką trombocytopenię.

Wykazano, że zastosowanie komórek progenitorowych krwi obwodowej zmobilizowanych filgrastymem zmniejsza nasilenie i czas trwania trombocytopenii po chemioterapii mielosupresyjnej lub mieloablacyjnej.

#### *Inne szczególne środki ostrożności*

Działanie filgrastymu u pacjentów ze znacznie zmniejszoną liczbą mieloidalnych komórek progenitorowych nie zostało zbadane. Filgrastym działa głównie na prekursorów neutrofilów, powodując zwiększenie liczby neutrofilów. Dlatego u pacjentów ze zmniejszoną liczbą prekursorów reakcja na leczenie może być słabsza (np. u osób otrzymujących intensywną radioterapię lub chemioterapię, bądź u pacjentów z naciekami nowotworowymi szpiku).

Zgłaszano przypadki wystąpienia choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi” (ang. *Graft versus Host Disease*, GvHD) i zgonów u pacjentów otrzymujących G-CSF po alogenicznym przeszczepie szpiku kostnego (patrz punkt 5.1).

Zwiększenie aktywności krwiotwórczej szpiku w odpowiedzi na leczenie czynnikiem wzrostu było związane z przemijającym gromadzeniem znacznika w obrazowaniu kości. Należy brać to pod uwagę podczas interpretowania wyników badań obrazowych kości.

#### *Specjalne środki ostrożności u pacjentów poddanych mobilizacji komórek progenitorowych krwi obwodowej*

##### *Mobilizacja*

Brak prospektywnych, randomizowanych badań porównujących dwie zalecane metody mobilizacji (filgrastym w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią lekami mielosupresyjnymi) w tej samej populacji pacjentów. Stopień zróżnicowania pomiędzy poszczególnymi pacjentami oraz pomiędzy wynikami badań laboratoryjnych komórek CD34<sup>+</sup> utrudnia bezpośrednie porównanie wyników różnych badań. Z tego względu trudno jest zalecić optymalną metodę. Wybór metody mobilizacji należy rozważyć w kontekście ogólnych celów leczenia dla każdego pacjenta.

##### *Wczesniejsze leczenie preparatami cytotoksycznymi*

Pacjenci, którzy wcześniej przebyli bardzo intensywne leczenie mielosupresyjne mogą nie wykazywać wystarczającej mobilizacji komórek PBPC, pozwalającej na uzyskanie zalecanego minimalnego uzysku komórek (2,0 x 10<sup>6</sup> komórek CD34<sup>+</sup>/kg mc.) lub przyspieszenia regeneracji płytek krwi w tym samym stopniu.

Niektóre środki cytotoksyczne wykazują szczególne działanie toksyczne na pulę krwiotwórczych komórek progenitorowych i mogą negatywnie wpływać na mobilizację komórek progenitorowych. Leki, takie jak melfalan, karmustyna (BCNU) i karboplatyna podawane przez dłuższy czas przed próbami mobilizacji komórek progenitorowych mogą zmniejszać uzysk tych komórek. Wykazano jednak, że podawanie melfalanu, karboplatyny lub BCNU razem z filgrastymem powoduje skuteczną mobilizację komórek progenitorowych. W przypadku przewidywanego przeszczepu komórek progenitorowych krwi obwodowej zaleca się, by zabieg mobilizacji komórek macierzystych planować na wczesnym etapie leczenia. U tych pacjentów należy zwrócić szczególną uwagę na liczbę zmobilizowanych komórek progenitorowych przed zastosowaniem chemioterapii w dużych dawkach. Jeśli uzysk komórek progenitorowych jest niewystarczający, zgodnie z podanymi wyżej kryteriami, należy rozważyć alternatywne metody leczenia bez udziału komórek progenitorowych.

##### *Ocena uzysku komórek progenitorowych*

Podczas oceny liczby pobranych komórek progenitorowych u pacjentów leczonych filgrastymem należy zwrócić szczególną uwagę na metodę oceny ilościowej. Wyniki analizy metodą cytometrii

przepływową ilość komórek CD34<sup>+</sup> różnią się w zależności od dokładnej metody liczenia komórek i dlatego zalecenia dotyczące liczby komórek oparte na wynikach badań uzyskanych w innych laboratoriach należy interpretować z zachowaniem ostrożności.

Analiza statystyczna związku pomiędzy liczbą przeszczepionych komórek CD34<sup>+</sup> a szybkością regeneracji płytek krwi po chemioterapii w dużych dawkach wskazuje na istnienie złożonej, lecz ciągłej zależności.

Zalecenie minimalnego uzysku  $2,0 \times 10^6$  komórek CD34<sup>+</sup>/kg zostało sformułowane na podstawie opublikowanych wyników doświadczeń opisujących zadowalającą odnowę hematologiczną. Uzyskanie komórek w ilości większej niż to minimum wydaje się korelować z szybszą regeneracją, a w ilości mniejszej – z wolniejszą regeneracją.

#### Szczególne środki ostrożności u zdrowych dawców poddanych mobilizacji komórek progenitorowych krwi obwodowej

Mobilizacja PBPC nie zapewnia bezpośrednich korzyści klinicznych dla zdrowych dawców i należy ją rozważyć wyłącznie w przypadku alogenicznego przeszczepu komórek macierzystych.

Mobilizację PBPC należy rozważyć wyłącznie u dawców, którzy spełniają prawidłowe kliniczne i laboratoryjne kryteria dla dawców komórek macierzystych. Należy zwrócić szczególną uwagę na wyniki badań hematologicznych i choroby zakaźne.

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania filgrastymu nie zostały ocenione u dawców w wieku < 16 lat lub > 60 lat.

U 35% analizowanych pacjentów obserwowano przejściową trombocytopenię (płytki krwi <  $100 \times 10^9/L$ ) po podaniu filgrastymu i wykonaniu leukaferazy. Wśród tych pacjentów zgłoszono dwa przypadki, w których liczba płytek krwi wyniosła mniej niż  $50 \times 10^9/L$ , co przypisywano zabiegowi leukaferazy.

Jeśli konieczne jest wykonanie więcej niż jednego zabiegu leukaferazy należy zwrócić szczególną uwagę na dawców z liczbą płytek krwi <  $100 \times 10^9/L$  przed wykonaniem leukaferazy; w zasadzie leukaferazy nie należy przeprowadzać, jeśli liczba płytek krwi wynosi mniej niż  $75 \times 10^9/L$ .

Leukaferazy nie należy wykonywać u dawców, którzy przyjmują leki przeciwzakrzepowe lub u osób ze znanymi zaburzeniami hemostazy.

Podawanie filgrastymu należy przerwać lub zmniejszyć jego dawkę, jeśli liczba białych krwinek zwiększy się do wartości powyżej  $70 \times 10^9/L$ .

Dawców otrzymujących czynniki wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) w celu mobilizacji PBPC należy monitorować do czasu normalizacji wskaźników hematologicznych.

U zdrowych dawców po zastosowaniu G-CSF obserwowano przejściowe zmiany cytogenetyczne. Znaczenie tych zmian dla rozwoju nowotworów złośliwych krwi nie jest znane. Trwa długoterminowa obserwacja dawców w celu oceny bezpieczeństwa stosowania leku. Nie można wykluczyć ryzyka pobudzenia złośliwego klonu mieloidalnego. Zaleca się, by ośrodek wykonujący aferazę prowadził systematyczną rejestrację i monitorowanie dawców komórek macierzystych przynajmniej przez 10 lat, kontrolując w ten sposób długoterminowe bezpieczeństwo stosowania leku.

U zdrowych dawców i pacjentów otrzymujących G-CSF zgłaszano częste, lecz zazwyczaj bezobjawowe przypadki powiększenia śledziona oraz bardzo rzadkie przypadki pęknięcia śledziona, z których część zakończyła się zgonem pacjenta. Dlatego należy starannie monitorować wielkość śledziona (np. podczas badania klinicznego, badaniem ultrasonograficznym). Należy wziąć pod uwagę możliwość pęknięcia śledziona u dawców i (lub) pacjentów zgłaszających ból w lewej górnej części brzucha lub w górnej części ramienia.



Po wprowadzeniu produktu do obrotu bardzo rzadko zgłaszano u zdrowych dawców działania niepożądane dotyczące płuc (krwioplucie, krwotok płucny, nacieki w płucach, duszność i hipoksja). W przypadku podejrzenia lub potwierdzenia działań niepożądanych dotyczących płuc należy rozważyć przerwanie leczenia filgrastymem oraz udzielić odpowiedniej pomocy medycznej.

#### Szczególne środki ostrożności u biorców alogenicznych PBPC zmobilizowanych filgrastymem

Obecnie dostępne dane wskazują, że interakcje immunologiczne pomiędzy alogenicznym przeszczepem PBPC a biorcą mogą mieć związek ze zwiększonym – w porównaniu do przeszczepu szpiku kostnego - ryzykiem wystąpienia ostrej i przewlekłej choroby GvHD.

#### Specjalne środki ostrożności u pacjentów z SCN

##### *Morfologia krwi*

Należy ściśle monitorować liczbę płytek krwi, zwłaszcza w pierwszych kilku tygodniach leczenia filgrastymem. Jeśli u pacjenta wystąpi małopłytkowość, tzn. utrzymujące się zmniejszenie liczby płytek krwi do wartości poniżej  $100\ 000/\text{mm}^3$  należy rozważyć czasowe przerwanie podawania filgrastymu lub zmniejszenie jego dawki.

Występują również inne zmiany dotyczące komórek krwi, w tym niedokrwistość i przejściowe zwiększenie liczby komórek progenitorowych mieloidalnych, wymagające ścisłego monitorowania ilościowego.

##### *Przekształcenie w białaczkę lub zespół mielodysplastyczny*

Należy zachować szczególną ostrożność podczas diagnozowania ciężkich przewlekłych neutropenii, różnicując je od innych zaburzeń układu krwiotwórczego, takich jak niedokrwistość aplastyczna, mielodysplazja i białaczka szpikowa. Przed leczeniem należy wykonać pełną morfologię krwi z rozmazem i określeniem liczby płytek oraz mielogram i badanie kariotypu.

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z SCN leczonych filgrastymem odnotowano niewielką częstość występowania (około 3%) zespołów mielodysplastycznych (MDS) lub białaczki. Obserwacja ta dotyczyła wyłącznie pacjentów z wrodzoną neutropenią. MDS i białaczki są naturalnym powikłaniem choroby podstawowej, a ich związek z leczeniem filgrastymem jest niepewny. W podgrupie około 12% pacjentów z prawidłowym wynikiem badań cytogenetycznych przed rozpoczęciem leczenia powtórne rutynowe badanie wykazało nieprawidłowości, w tym monosomię 7. Jeśli u pacjentów z SCN badania wykażą nieprawidłowości cytogenetyczne, należy dokonać uważnej oceny ryzyka względem korzyści związanych z kontynuowaniem leczenia filgrastymem; podawanie filgrastymu należy przerwać w przypadku wystąpienia MDS lub białaczki. Obecnie nie jest jasne, czy długotrwałe leczenie pacjentów z SCN predysponuje do wystąpienia anomalii cytogenetycznych, przejścia w MDS lub białaczkę. Zaleca się regularne morfologiczne i cytogenetyczne badania szpiku kostnego (co około 12 miesięcy).

##### *Inne specjalne środki ostrożności*

Należy wykluczyć takie przyczyny przejściowej neutropenii jak zakażenia wirusowe.

Powiększenie śledziony jest bezpośrednim następstwem leczenia filgrastymem. Udokumentowano palpacyjnie wyczuwalne powiększenie śledziony u 31% pacjentów biorących udział w badaniach. Zwiększenie objętości, mierzonej w badaniach radiograficznych, występowało na wczesnym etapie leczenia filgrastymem, a następnie osiągało plateau. Zmniejszenie dawki powodowało spowolnienie lub zatrzymanie dalszego powiększania śledziony, a 3% pacjentów wymagało wykonania splenektomii. Należy regularnie oceniać wielkość śledziony. Badanie palpacyjne jamy brzusznej powinno być wystarczające dla wykrycia nieprawidłowego powiększenia śledziony.

U niewielkiej liczby pacjentów występował krwimocz/białkomocz. Z tego względu należy regularnie wykonywać badanie moczu.

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania leku u noworodków i pacjentów z neutropenią autoimmunologiczną nie zostały ustalone.

#### Specjalne środki ostrożności u pacjentów zakażonych wirusem HIV

##### *Morfologia krwi*

Należy ściśle monitorować ANC, zwłaszcza podczas kilku pierwszych tygodni leczenia filgrastymem. U niektórych pacjentów następuje bardzo szybka reakcja na leczenie, ze znacznym zwiększeniem liczby neutrofilów po podaniu początkowej dawki filgrastymu. Zaleca się, by przez pierwsze 2-3 dni podawania filgrastymu ANC oznaczać codziennie. W późniejszym okresie zaleca się, by ANC było oznaczane co najmniej dwa razy w tygodniu przez pierwsze dwa tygodnie, a następnie raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie w okresie leczenia podtrzymującego. Podczas stosowania przerywanych dawek wynoszących 30 mln IU (300 µg) filgrastymu na dobę mogą z czasem wystąpić znaczne wahania ANC. Aby stwierdzić wartości minimalne lub nadir ANC u danego pacjenta zaleca się pobieranie krwi do badań bezpośrednio przed podaniem zaplanowanej dawki filgrastymu.

##### *Ryzyko związane ze zwiększeniem dawki leków mielosupresyjnych*

Leczenie filgrastymem w monoterapii nie wyklucza wystąpienia trombocytopenii i niedokrwistości wywołanych przyjmowaniem leków mielosupresyjnych. Z uwagi na możliwość zwiększenia dawki lub liczby preparatów podczas leczenia filgrastymem pacjenci mogą podlegać większemu ryzyku wystąpienia trombocytopenii i niedokrwistości. Zaleca się regularne monitorowanie morfologii krwi (patrz wyżej).

##### *Zakażenia i nowotwory złośliwe powodujące mielosupresję*

Neutropenia może być skutkiem naciekania szpiku przez infekcje oportunistyczne, takie jak infekcje wywołane przez *Mycobacterium avium complex* lub przez nowotwory złośliwe, takie jak chłoniaki. U pacjentów z zakażeniami lub nowotworami złośliwymi naciekającymi szpik kostny, oprócz podawania filgrastymu w leczeniu neutropenii należy rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia choroby podstawowej. Wpływ filgrastymu na neutropenię wywołaną zakażeniami lub nowotworami złośliwymi naciekającymi szpik kostny nie został dobrze ustalony.

#### Specjalne środki ostrożności u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową

U pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową zgłaszano występowanie przełomów sierpowatokrwinkowych, prowadzących niekiedy do zgonu. Lekarze powinni starannie rozważyć zastosowanie filgrastymu u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową, a decyzję podjąć po dokonaniu uważnej oceny potencjalnego ryzyka względem korzyści.

##### Substancje pomocnicze

Tevagrastim zawiera sorbitol. Nie stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ampulko-strzykawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania filgrastymu podawanego w tym samym dniu co chemioterapia mielosupresyjna nie zostały ostatecznie ustalone. Biorąc pod uwagę wrażliwość szybko dzielących się komórek mieloidalnych na chemioterapię cytotoksyczną o działaniu mielosupresyjnym, nie zaleca się stosowania filgrastymu w okresie od 24 godzin przed do 24 godzin po chemioterapii. Wstępne dane pochodzące od niewielkiej liczby pacjentów leczonych jednocześnie filgrastymem i 5-fluorouracylem wskazują, że może dojść do pogłębienia neutropenii.

Dotychczas nie przeprowadzono jeszcze badań klinicznych nad możliwymi interakcjami z innymi krwiotwórczymi czynnikami wzrostu i cytokinami.

Lit sprzyja uwalnianiu neutrofilów i dlatego może nasilać działanie filgrastymu. Mimo że nie przeprowadzono jeszcze formalnych badań nad tą interakcją, brak dowodów na jej szkodliwość.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania filgrastymu u kobiet w okresie ciąży. Istnieją doniesienia w literaturze o przenikaniu filgrastymu przez łożysko. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla ludzi nie jest znane. Filgrastymu nie stosować w okresie ciąży, chyba że jest to wyraźnie konieczne.

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy filgrastym przenika do mleka ludzkiego. Nie zbadano przenikania filgrastymu do mleka karmiących zwierząt. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie filgrastymu, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia filgrastymem dla matki.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Filgrastym wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeżeli pacjent odczuwa zmęczenie zaleca się zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych Tevagrastim podawano 541 pacjentom z nowotworem złośliwym i 188 zdrowym ochotnikom. Profil bezpieczeństwa preparatu Tevagrastim obserwowany w tych badaniach klinicznych był zgodny z profilem bezpieczeństwa produktu referencyjnego używanego w tych badaniach.

U pacjentów z nowotworem złośliwym poddawanych chemioterapii i zdrowych dawców poddawanych mobilizacji komórek progenitorowych krwi obwodowej po podaniu G-CSF odnotowano niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ) występowanie zespołu przeziębienia włóścików, który może zagrażać życiu w przypadku opóźnienia leczenia, patrz punkt 4.4 i podpunkt „Opis wybranych działań niepożądanych” w punkcie 4.8.

Na podstawie opublikowanych informacji podczas leczenia filgrastymem odnotowano następujące działania niepożądane i częstości ich występowania.

Ocena działań niepożądanych uwzględnia następującą częstość występowania:

Bardzo często:	$\geq 1/10$
Często:	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Niezbyt często:	$\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$
Rzadko:	$\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$
Bardzo rzadko:	$< 1/10\ 000$
Częstość nieznana:	częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

### Pacjenci z nowotworem złośliwym

W badaniach klinicznych najczęstszymi działaniami niepożądanymi przypisywanymi filgrastymowi podawanemu w zalecanych dawkach był łagodny lub umiarkowany ból mięśniowo-szkieletowy, występujący u 10% pacjentów oraz silny ból mięśniowo-szkieletowy występujący u 3% pacjentów. Ból mięśniowo-szkieletowy jest na ogół możliwy do opanowania przy pomocy standardowych leków przeciwbólowych. Do rzadziej występujących działań niepożądanych należą zaburzenia układu moczowego, zwłaszcza łagodne lub umiarkowane dolegliwości dyzuryczne.

W randomizowanych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo filgrastym nie zwiększał częstości występowania działań niepożądanych związanych z chemioterapią. Do działań niepożądanych zgłaszanych z równą częstością występowania u pacjentów otrzymujących filgrastym/chemioterapię oraz placebo/chemioterapię należały nudności i wymioty, łysienie, biegunka, uczucie zmęczenia, brak apetytu, zapalenie błony śluzowej, ból głowy, kaszel, wysypka skórna, ból w klatce piersiowej, uogólnione osłabienie, ból gardła, zaparcia i niespecyficzne dolegliwości bólowe.

Po zastosowaniu filgrastymu w zalecanych dawkach odpowiednio u 50%, 35%, 25% i 10% pacjentów wystąpiło odwracalne, zależne od dawki oraz zazwyczaj łagodne lub umiarkowane zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH), fosfatazy alkalicznej, stężenia kwasu moczowego w surowicy oraz aktywności gamma-glutamylotransferazy (GGT).

Sporadycznie zgłaszano przejściowe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, nie wymagające leczenia klinicznego.

Zgłaszano przypadki wystąpienia choroby GvHD i zgonów u pacjentów otrzymujących G-CSF po alogenicznym przeszczepie szpiku kostnego (patrz punkt 5.1).

U pacjentów otrzymujących chemioterapię w dużych dawkach poprzedzającą autologiczny przeszczep szpiku kostnego zgłaszano niekiedy zaburzenia naczyń, w tym chorobę zarostową żył i zaburzenia objętości płynów. Zależność przyczynowa z filgrastymem nie została ustalona.

U pacjentów leczonych filgrastymem zgłaszano bardzo rzadkie przypadki zapalenia naczyń krwionośnych skóry. Mechanizm zapalenia naczyń u pacjentów otrzymujących filgrastym nie jest znany.

Sporadycznie donoszono o występowaniu zespołu Sweeta (ostrej dermatozy z gorączką). Ponieważ, jednak, u znacznego odsetka tych pacjentów występowała białaczka, której związek z występowaniem zespołu Sweeta jest znany, zależność przyczynowa z leczeniem filgrastymem nie została ustalona.

W pojedynczych przypadkach obserwowano nasilenie reumatoidalnego zapalenia stawów.

U pacjentów z nowotworem złośliwym leczonych filgrastymem zgłaszano występowanie dny rzekomej.

Zgłaszano występowanie rzadkich działań niepożądanych na płuca, w tym śródmiąższowe zapalenie płuc, obrzęk płuc oraz nacieki w płucach, w niektórych przypadkach prowadzące do wystąpienia niewydolności oddechowej lub zespołu ostrej niewydolności oddechowej dorosłych (ARDS), które mogą być śmiertelne (patrz punkt 4.4).

Reakcje alergiczne: U pacjentów otrzymujących filgrastym zgłaszano reakcje typu alergicznego, w tym anafilaksję, wysypkę skórą, pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, duszność i niedociśnienie tętnicze, występujące po rozpoczęciu lub podczas trwania leczenia. Zgłoszenia tych działań były częstsze po podaniu dożylnym. W niektórych przypadkach nawrót objawów obserwowano po ponownym podaniu leku, co sugeruje związek przyczynowy. Filgrastym należy ostatecznie odstawić u pacjentów z ciężką reakcją alergiczną na lek.

U pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową zgłaszano pojedyncze przypadki przełomów sierpowatokrwinkowych (patrz punkt 4.4).

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Bardzo często	Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, LDH (dehydrogenazy mleczanowej), stężenia kwasu moczowego
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Często	Ból głowy
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	Rzadko	Zaburzenia naczyniowe
	Niezbyt często	Zespół przesiąkania włóściczek*
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Często	Kaszel, ból gardła
	Bardzo rzadko	Nacieki w płucach
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Bardzo często	Nudności / wymioty
	Często	Zaparcie, brak apetytu, biegunka, zapalenie błony śluzowej
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	Bardzo często	Zwiększenie aktywności GGT
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Często	Łysienie, wysypka skórna
	Bardzo rzadko	Zespół Sweeta, zapalenie naczyń krwionośnych skóry
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	Bardzo często	Ból w klatce piersiowej, ból mięśniowo-szkieletowy
	Bardzo rzadko	Nasilenie reumatoidalnego zapalenia stawów
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	Bardzo rzadko	Zaburzenia układu moczowego
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Często	Uczucie zmęczenia, uogólnione osłabienie
	Niezbyt często	Niespecyficzne dolegliwości bólowe
	Bardzo rzadko	Reakcja alergiczna

\*Patrz podpunkt „Opis wybranych działań niepożądanych” w punkcie 4.8

#### Mobilizacja komórek progenitorowych krwi obwodowej u zdrowych dawców

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym był łagodny lub umiarkowany ból mięśniowo-szkieletowy o charakterze przejściowym. U 41% dawców obserwowano leukocytozę ( $WBC > 50 \times 10^9/L$ ), a przejściowa trombocytopenia (płytki krwi  $< 100 \times 10^9/L$ ) po podaniu filgrastymu i wykonaniu leukaferazy wystąpiła u 35% dawców.

U zdrowych dawców otrzymujących filgrastym zgłaszano przejściowe, niewielkie zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, LDH, SGOT (transaminazy glutaminowo-szczawianowej w surowicy) oraz stężenia kwasu moczowego; działania te nie miały następstw klinicznych.

Bardzo rzadko obserwowano nasilenie objawów zapalenia stawów.

Bardzo rzadko zgłaszano występowanie objawów sugerujących ciężkie reakcje alergiczne.

W badaniach z udziałem dawców PBPC zgłaszano występowanie bólu głowy, uważanego za wywoływany przez filgrastym.

Po podaniu G-CSF u zdrowych dawców i pacjentów obserwowano częste, choć na ogół bezobjawowe przypadki powiększenia śledziony oraz bardzo rzadkie przypadki pęknięcia śledziony (patrz punkt 4.4).

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano u zdrowych dawców działania niepożądane dotyczące płuc (krwioplucie, krwotok płucny, nacieki w płucach, duszność i hipoksja) (patrz punkt 4.4).

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	Bardzo często	Leukocytoza, trombocytopenia
	Niezbyt często	Zaburzenia śledziony
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Często	Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, LDH
	Niezbyt często	Zwiększenie aktywności SGOT, hiperurykemia
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Bardzo często	Ból głowy
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	Niezbyt często	Zespół przesiąkania włóściczek*
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	Bardzo często	Ból mięśniowo-szkieletowy
	Niezbyt często	Nasilenie reumatoidalnego zapalenia stawów
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Niezbyt często	Ciężka reakcja alergiczna
*Patrz podpunkt „Opis wybranych działań niepożądanych” w punkcie 4.8		

### Pacjenci z SCN

U pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią zgłaszano występowanie działań niepożądanych związanych z leczeniem filgrastymem, a częstość występowania niektórych z tych działań zmniejszała się w miarę upływu czasu.

Najczęstszym działaniem niepożądanym przypisywanym leczeniu filgrastymem był ból kości i ogólny ból mięśniowo-szkieletowy.

Do innych obserwowanych działań niepożądanych należy powiększenie śledziony, które w niewielu przypadkach może mieć charakter postępujący oraz trombocytopenia. W krótkim czasie po rozpoczęciu leczenia filgrastymem zgłaszano występowanie bólu głowy i biegunki, zazwyczaj u mniej niż 10% pacjentów. Donoszono również o występowaniu niedokrwistości i krwawienia z nosa.

Obserwowano przejściowe zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy oraz aktywności dehydrogenazy mleczanowej i fosfatazy alkalicznej, bez objawów klinicznych. Odnotowano również przejściowe, umiarkowane zmniejszenie stężenia glukozy we krwi nie na czczo.

Do działań niepożądanych o możliwym związku z leczeniem filgrastymem i zazwyczaj występujących u < 2% pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią należały reakcje w miejscu wstrzyknięcia, ból głowy, powiększenie wątroby, ból stawów, łysienie, osteoporoza i wysypka.

Podczas długotrwałego stosowania, u 2% pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią zgłaszano występowanie zapalenia naczyń krwionośnych skóry. Odnotowano bardzo niewiele przypadków białkomoczu/krwiomoczu.

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	Bardzo często	Niedokrwistość, powiększenie śledziony
	Często	Trombocytopenia
	Niezbyt często	Zaburzenia śledziony
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Bardzo często	Zmniejszenie stężenia glukozy, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, LDH, hiperurykemia
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Często	Ból głowy
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Bardzo często	Krwawienie z nosa
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Często	Biegunka
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	Często	Powiększenie wątroby
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Często	Łysienie, zapalenie naczyń krwionośnych skóry, ból w miejscu wstrzyknięcia, wysypka
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	Bardzo często	Ból mięśniowo-szkieletowy
	Często	Osteoporoza
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	Niezbyt często	Krwiomocz, białkomocz

#### Pacjenci z HIV

W badaniach klinicznych jedynymi działaniami niepożądanymi konsekwentnie uważanymi za związane z podawaniem filgrastymu były bóle mięśniowo-szkieletowe, przeważnie łagodny do umiarkowanego ból kości oraz ból mięśniowy. Częstość występowania tych działań była podobna do częstości występowania zgłaszanej w grupie pacjentów z nowotworem złośliwym.

U < 3% pacjentów zgłaszano związek leczenia filgrastymem z powiększeniem śledziony. We wszystkich przypadkach badanie fizykalne wykazało, że powiększenie śledziony było niewielkie lub umiarkowane, a przebieg kliniczny był łagodny; u żadnego pacjenta nie rozpoznano hipersplenizmu i żaden pacjent nie był poddany splenektomii. Powiększenie śledziony występuje często u pacjentów z zakażeniem HIV i jest w różnym stopniu rozpoznawane u większości pacjentów z AIDS, dlatego jego związek przyczynowy z leczeniem filgrastymem jest niejasny.

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	Często	Zaburzenia śledziony
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	Bardzo często	Ból mięśniowo-szkieletowy

#### Opis wybranych działań niepożądanych

Przypadki występowania zespołu przesiąkania włóścinek w związku ze stosowaniem G-CSF zgłaszano po wprowadzeniu produktu do obrotu. Na ogół dotyczyło to pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową, posocznicą, przyjmujących wielokrotnie chemioterapię lub pacjentów, u których jest wykonywana afereza (patrz punkt 4.4).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

#### 4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

Przerwanie leczenia filgrastymem powoduje zazwyczaj 50% obniżenie liczby neutrofilów krążących w ciągu 1-2 dni, a następnie normalizację w ciągu 1-7 dni.

### 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

#### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: immunostymulatory, czynniki wzrostu kolonii komórkowych, kod ATC: L03AA02

Tevagrastim jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Ludzki czynnik wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) jest glikoproteiną regulującą wytwarzanie i uwalnianie neutrofilów ze szpiku kostnego. Tevagrastim zawierający r-metHuG-CSF (filgrastym) powoduje znaczny wzrost liczby neutrofilów we krwi obwodowej w ciągu 24 godzin, przy niewielkim wzroście liczby monocytów. U niektórych pacjentów z SCN filgrastym może również wywoływać niewielki wzrost liczby granulocytów eozynochłonnych i bazofilów względem wartości wyjściowych; u niektórych z tych pacjentów przed leczeniem może wystąpić eozynofilia lub bazofilia. W zalecanym zakresie dawek wzrost liczby neutrofilów jest zależny od dawki. Neutrofile wytwarzane w odpowiedzi na leczenie filgrastymem wykazują prawidłową lub zwiększoną aktywność, co wykazały badania chemotaksji i fagocytozy. Po zakończeniu leczenia filgrastymem liczba krążących neutrofilów zmniejsza się o 50% w ciągu 1-2 dni, a następnie wraca do wartości prawidłowych w ciągu 1-7 dni.

Zastosowanie filgrastymu u pacjentów otrzymujących chemioterapię prowadzi do znacznego zmniejszenia częstości występowania, nasilenia i czasu trwania neutropenii i neutropenii z gorączką. Leczenie filgrastymem znacznie skraca czas trwania neutropenii z gorączką, ogranicza stosowanie antybiotyków i skraca hospitalizację po chemioterapii indukcyjnej w ostrej białaczce szpikowej lub po leczeniu mieloablacyjnym poprzedzającym przeszczep szpiku kostnego. Nie dotyczy to zmniejszenia częstości występowania gorączki i udokumentowanych zakażeń. Czas trwania gorączki nie uległ skróceniu u pacjentów przechodzących leczenie mieloablacyjne poprzedzające przeszczep szpiku kostnego.

Zastosowanie filgrastymu, w monoterapii lub po chemioterapii, mobilizuje komórki progenitorowe we krwi obwodowej. Te autologiczne komórki PBPC można pobrać i podać w infuzji po chemioterapii dużymi dawkami, zamiast lub dodatkowo do przeszczepu szpiku. Podanie PBPC przyspiesza regenerację hematopoezy, skracając czas zagrożenia wystąpieniem powikłań krwotocznych i zmniejszając konieczność transfuzji płytek krwi.

U biorców alogenicznych komórek PBPC zmobilizowanych przy pomocy filgrastymu odnowa hematologiczna była znacznie szybsza, pozwalając na istotne skrócenie czasu do samoistnej regeneracji płytek krwi, w porównaniu z alogenicznym przeszczepem szpiku kostnego.

W jednym retrospektywnym europejskim badaniu, oceniającym zastosowanie G-CSF po alogenicznym przeszczepie szpiku kostnego u pacjentów z ostrymi białaczkami, wskazano na zwiększenie ryzyka wystąpienia GvHD, śmiertelności związanej z leczeniem (ang. *treatment related*



mortality, TRM) i śmiertelności związanej z podawaniem G-CSF. W odrębnym retrospektywnym badaniu międzynarodowym z udziałem pacjentów z ostrymi lub przewlekłymi białaczkami szpikowymi nie zaobserwowano wpływu na ryzyko GvHD, TRM ani śmiertelności. Metaanaliza badań przeszczepów alogenicznych, w tym wyniki 9 prospektywnych, randomizowanych badań, 8 badań retrospektywnych i 1 badania kliniczno-kontrolnego, nie wykryła wpływu na ryzyko ostrej GvHD, przewlekłej GvHD ani wczesnej śmiertelności związanej z leczeniem.

<b>Ryzyko względne (95% CI) GvHD i TRM po leczeniu G-CSF po przeszczepieniu szpiku kostnego</b>					
<i>Publikacja</i>	<i>Czas trwania badania</i>	<i>N</i>	<i>Ostra GvHD stopnia II-IV</i>	<i>Przewlekła GvHD</i>	<i>TRM</i>
Metaanaliza (2003)	1986 - 2001 <sup>a</sup>	1 198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Europejskie badanie retrospektywne (2004)	1992 - 2002 <sup>b</sup>	1 789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Międzynarodowe badanie retrospektywne (2006)	1995 - 2000 <sup>b</sup>	2 110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)
<sup>a</sup> Analiza obejmuje badania dotyczące przeszczepu szpiku kostnego w tym okresie; w niektórych badaniach stosowano GM-CSF (czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów)					
<sup>b</sup> Analiza obejmuje pacjentów poddawanych przeszczepowi szpiku kostnego w tym okresie					

Przed alogenicznym przeszczepem PBPC, u większości dawców stosowanie filgrastymu w celu mobilizacji PBPC pozwala na pobranie po dwóch leukafarezach  $4 \times 10^6$  komórek CD34<sup>+</sup>/kg mc. biorcy. Zdrowi dawcy otrzymują dawkę 10 µg/kg mc./dobę podawaną podskórnie przez 4-5 kolejne dni.

Stosowanie filgrastymu u pacjentów, dorosłych lub dzieci, z ciężką przewlekłą neutropenią (ciężką wrodzoną, cykliczną i idiopatyczną neutropenią) wywołuje utrzymujący się wzrost bezwzględnej liczby neutrofilów we krwi obwodowej oraz zmniejszenie występowania zakażeń i związanych z nimi powikłań.

Stosowanie filgrastymu u pacjentów z zakażeniem HIV pozwala na utrzymanie prawidłowej liczby neutrofilów umożliwiając podawanie zaplanowanych dawek leków przeciwwirusowych i (lub) innych produktów leczniczych o działaniu mielosupresyjnym. Brak jest dowodów, by pacjenci z zakażeniem HIV leczeni filgrastymem wykazywali wzrost replikacji wirusa HIV.

Podobnie jak w przypadku innych krwiotwórczych czynników wzrostu, G-CSF wykazuje *in vitro* właściwości pobudzające względem ludzkich komórek śródbłonna.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania preparatu Tevagrastim oceniano w randomizowanych, kontrolowanych badaniach III fazy u pacjentów z rakiem piersi, rakiem płuc i chłoniakiem nieziarniczym. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy preparatem Tevagrastim a produktem referencyjnym w odniesieniu do czasu trwania ciężkiej neutropenii i częstości występowania neutropenii z gorączką.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W randomizowanym, pojedynczo-ślepy, badaniu krzyżowym z zastosowaniem pojedynczej dawki, z udziałem 196 zdrowych ochotników wykazano, że po podaniu podskórnym i dożylnym, profil farmakokinetyczny preparatu Tevagrastim był porównywalny do profilu farmakokinetycznego produktu referencyjnego.

Wykazano, że klirens filgrastymu charakteryzuje się farmakokinetyką liniową zarówno po podaniu podskórnym jak i dożylnym. Okres półtrwania w fazie eliminacji filgrastymu z surowicy wynosi około

3,5 godziny, a klirens – około 0,6 mL/min/kg. Wlew ciągły filgrastymu przez okres do 28 dni u pacjentów po autologicznym przeszczepie szpiku nie dał żadnych dowodów na kumulację leku i wykazał porównywalne okresy półtrwania eliminacji. Istnieje dodatnia korelacja liniowa pomiędzy wysokością dawki a stężeniem filgrastymu w surowicy, niezależnie od tego czy lek podaje się dożylnie czy podskórnym. Po podskórnym podaniu zalecanych dawek stężenia w surowicy utrzymywały się powyżej 10 ng/mL przez 8-16 godzin. Objętość dystrybucji we krwi wynosi około 150 mL/kg.

U pacjentów z nowotworem złośliwym profil farmakokinetyczny preparatu Tevagrastim i produktu referencyjnego był porównywalny po pojedynczym i wielokrotnym podskórnym podaniu leku.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, genotoksyczności i tolerancji miejscowej, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Dane przedkliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, wykazały przewidywane działania farmakologiczne, w tym wzrost liczby leukocytów, rozrost szpiku, pozaszpikowe procesy krwiotwórcze i powiększenie śledziony.

Nie obserwowano żadnego wpływu na płodność samców i samic szczura lub na przebieg ciąży u szczurów. Badania na szczurach i królikach nie dostarczyły dowodów na teratogenne działanie filgrastymu. U królików stwierdzono wzrost częstości występowania utraty zarodka, jednak nie odnotowano żadnych wad wrodzonych.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Kwas octowy lodowaty  
Sodu wodorotlenek  
Sorbitol (E420)  
Polisorbat 80  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Produktu Tevagrastim nie należy rozcieńczać roztworami chlorku sodu.

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

Rozcieńczony filgrastym może ulegać adsorpcji na szkło i tworzywach sztucznych, z wyjątkiem rozcieńczeń opisanych w punkcie 6.6.

### **6.3 Okres ważności**

30 miesięcy.

Po rozcieńczeniu: Wykazano, że rozcieńczony roztwór zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze 2°C - 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy natychmiast wykorzystać. W przeciwnym razie użytkownik ponosi odpowiedzialność za warunki i czas przechowywania produktu, który nie powinien zazwyczaj przekraczać 24 godzin w temperaturze 2°C - 8°C, chyba, że rozcieńczenia dokonano w kontrolowanych warunkach aseptycznych.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Ampułko-strzykawka (ze szkła typu I) z igłą iniekcyjną (ze stali nierdzewnej), z osłoną zabezpieczającą igłę lub bez osłony.

Opakowanie zawierające 1, 5 lub 10 ampułko-strzykawkę z 0,5 mL roztworu lub opakowanie zbiorcze zawierające 10 (2 opakowania po 5) ampułko-strzykawkę z 0,5 mL roztworu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

W razie potrzeby Tevagrastim można rozcieńczać roztworem glukozy o stężeniu 50 mg/mL przeznaczonym do infuzji.

Rozcieńczanie do końcowego stężenia poniżej 0,2 mln IU (2 µg) na mL nie jest nigdy zalecane.

Przed użyciem należy uważnie obejrzeć roztwór. Tylko klarowne roztwory, bez wytrąconych cząstek nadają się do użytku.

W przypadku pacjentów leczonych filgrastymem w stężeniu poniżej 1,5 mln IU (15 µg) na mL, do roztworu należy dodać ludzkiej albuminy osocza (HSA) tak, by uzyskać stężenie końcowe 2 mg/mL.

Przykład: W przypadku końcowej objętości wynoszącej 20 mL do całkowitej dawki filgrastymu mniejszej niż 30 mln IU (300 µg) należy dodać 0,2 mL 200 mg/mL (20%) roztworu ludzkiej albuminy.

Po rozcieńczeniu (5%) roztworem glukozy do infuzji, o stężeniu 50 mg/mL, Tevagrastim wykazuje zgodność ze szkłem i wieloma materiałami plastikowymi, w tym PCW, poliolefinami (kopolimerem polipropylenu i polietylenu) oraz polipropylenem.

Tevagrastim nie zawiera żadnych środków konserwujących. Z uwagi na możliwe ryzyko zanieczyszczeń mikrobiologicznych, strzykawki z preparatem Tevagrastim przeznaczone są wyłącznie do jednorazowego użytku.

Przypadkowe narażenie leku na działanie temperatur zamarzania nie ma negatywnego wpływu na stabilność preparatu Tevagrastim.

##### Stosowanie ampułko-strzykawki z osłoną zabezpieczającą igłę

Osłona zabezpieczająca igłę zakrywa igłę po wykonaniu wstrzyknięcia, co zapobiega ukłuciu igłą. Nie ma to wpływu na normalne działanie strzykawki. Powoli i równomiernie naciskać tłok, aż do podania całej dawki i braku możliwości dalszego wciśnięcia tłoka. Nadal naciskając tłok strzykawki wyjąć igłę z ciała pacjenta. Osłona zabezpieczająca zakrywa igłę po zwolnieniu tłoka.

##### Stosowanie ampułko-strzykawki bez osłony zabezpieczającej igłę

Podać dawkę zgodnie ze standardowym protokołem.

##### Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

TEVA GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
89079 Ulm  
Niemcy

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/08/445/001  
EU/1/08/445/002  
EU/1/08/445/003  
EU/1/08/445/004  
EU/1/08/445/009  
EU/1/08/445/010  
EU/1/08/445/011

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 września 2008.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 lipca 2013.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tevagrastim 48 mln IU/0,8 mL roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy mL roztworu do wstrzykiwań lub infuzji zawiera 60 milionów jednostek międzynarodowych [mln IU] (600µg) filgrastymu.

Każda ampułko-strzykawka zawiera 48 mln IU (480 µg) filgrastymu w 0,8 mL roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.

Filgrastym (rekombinowany metionylowany ludzki czynnik wzrostu kolonii granulocytów) jest wytwarzany przez szczep K802 bakterii *Escherichia coli* techniką rekombinacji DNA.

*Substancja pomocnicza o znanym działaniu*

Każdy mL roztworu zawiera 50 mg sorbitolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

Klarowny, bezbarwny roztwór.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Tevagrastim jest wskazany w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości występowania neutropenii z gorączką u pacjentów otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi z powodu stwierdzonego nowotworu złośliwego (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych) oraz w celu skrócenia czasu trwania neutropenii u pacjentów poddanych leczeniu mieloablacyjnemu przed przeszczepieniem szpiku, u których występuje zwiększone ryzyko przedłużonej ciężkiej neutropenii. Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania filgrastymu są podobne u dorosłych i dzieci otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi.

Tevagrastim jest wskazany w celu mobilizacji komórek progenitorowych krwi obwodowej (ang. peripheral blood progenitor cells, PBPC).

U pacjentów, dzieci lub dorosłych z ciężką wrodzoną, cykliczną lub idiopatyczną neutropenią z bezwzględną liczbą neutrofilów (ANC)  $\leq 0,5 \times 10^9/L$  oraz ciężkimi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie, przewlekłe podawanie preparatu Tevagrastim jest wskazane w celu zwiększenia liczby neutrofilów oraz zmniejszenia częstości i czasu trwania objawów związanych z zakażeniem.

Tevagrastim jest wskazany w leczeniu przewlekłej neutropenii (ANC  $\leq 1,0 \times 10^9/L$ ) u pacjentów z zaawansowanym zakażeniem wirusem HIV, w celu zmniejszenia ryzyka zakażeń bakteryjnych, gdy nie można zastosować innych metod leczenia neutropenii.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

### Szczególne wymagania

Leczenie filgrastymem należy stosować wyłącznie we współpracy ze specjalistycznym ośrodkiem onkologicznym, posiadającym doświadczenie w leczeniu czynnikiem wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) oraz w leczeniu zaburzeń hematologicznych i wyposażonym w odpowiedni sprzęt diagnostyczny. Zabiegi mobilizacji i aferezy należy przeprowadzać we współpracy z ośrodkiem onkologiczno-hematologicznym, posiadającym odpowiednie doświadczenie w tej dziedzinie oraz wyposażonym w sprzęt do prawidłowego monitorowania krwiotwórczych komórek progenitorowych.

### Chemioterapia lekami cytotoksycznymi

Zalecana dawka filgrastymu wynosi 0,5 mln IU (5 µg)/kg mc./dobę. Pierwszej dawki filgrastymu nie należy podawać przed upływem 24 godzin od chemioterapii. Filgrastym można podawać codziennie we wstrzyknięciu podskórnym lub w 30 minutowej infuzji dożylniej po uprzednim rozcieńczeniu w roztworze glukozy o stężeniu 50 mg/mL (5%) (instrukcja rozcieńczenia, patrz punkt 6.6).

W większości przypadków preferowaną drogą podania jest wstrzyknięcie podskórne. Istnieją pewne dowody pochodzące z badania z zastosowaniem dawki pojedynczej, że infuzja dożylna może skracać czas działania leku. Znaczenie kliniczne tej obserwacji w przypadku podawania dawek wielokrotnych jest niejasne. Wybór drogi podania preparatu powinien zależeć od indywidualnej sytuacji klinicznej. W randomizowanych badaniach klinicznych stosowano dawkę 23 mln IU (230 µg)/m<sup>2</sup> pc./dobę (4,0 do 8,4 µg/kg mc./dobę) podawaną podskórnie.

Filgrastym należy podawać codziennie, aż do ustąpienia stanu maksymalnego zmniejszenia (nadir) ilości neutrofilów oraz powrotu ich liczby do wartości prawidłowych. Po chemioterapii stosowanej w leczeniu guzów litych, chłoniaków i białaczek limfatycznych przewiduje się, że czas trwania leczenia spełniający wymienione wyżej kryteria wyniesie do 14 dni. Po indukcji i konsolidacji leczenia ostrej białaczki szpikowej czas trwania leczenia może być znacznie dłuższy (do 38 dni) w zależności od rodzaju, dawki i schematu chemioterapii.

U pacjentów otrzymujących chemioterapię, zazwyczaj 1-2 dni po rozpoczęciu leczenia filgrastymem występuje przejściowe zwiększenie ilości neutrofilów. Jednak, aby uzyskać trwałą reakcję kliniczną, nie należy przerywać podawania filgrastymu przed ustąpieniem przewidywanego nadiru i powrotem liczby neutrofilów do wartości prawidłowych. Przedwczesne przerwanie leczenia filgrastymem przed osiągnięciem spodziewanego nadiru liczby neutrofilów nie jest zalecane.

### Pacjenci otrzymujący leczenie mieloablacyjne poprzedzające przeszczepienie szpiku

Zalecana dawka początkowa filgrastymu wynosi 1,0 mln IU (10 µg)/kg mc./dobę, podawana w 30 minutowej lub 24-godzinnej infuzji dożylniej bądź 1,0 mln IU (10 µg)/kg mc./dobę, podawana w ciągłej 24-godzinnej infuzji podskórnej. Filgrastym należy rozcieńczyć w 20 mL roztworu glukozy o stężeniu 50 mg/mL (5%) (instrukcja rozcieńczenia, patrz punkt 6.6).

Pierwszej dawki filgrastymu nie należy podawać przed upływem 24 godzin od chemioterapii oraz w ciągu 24 godzin od infuzji szpiku kostnego.

Po ustąpieniu nadiru liczby neutrofilów, dobową dawkę filgrastymu należy dostosować w zależności od zmian liczby neutrofilów, wg następującego schematu:

<b>Liczba neutrofilów</b>	<b>Dostosowanie dawki filgrastymu</b>
> 1,0 x 10 <sup>9</sup> /L przez 3 kolejne dni	Zmniejszyć dawkę do 0,5 mln IU (5 µg)/kg mc./dobę
Następnie, jeśli ANC pozostaje > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /L przez następne 3 dni z rzędu	Przerwać podawanie filgrastymu
Jeśli ANC zmniejszy się do < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /L w okresie leczenia, dawkę filgrastymu należy ponownie zwiększyć zgodnie z podanymi wyżej wskazówkami	

### Mobilizacja PBPC u pacjentów poddanych leczeniu mielosupresyjnemu lub mieloablacyjnemu przed przeszczepem autologicznych komórek progenitorowych krwi obwodowej

Zalecana dawka filgrastymu w celu mobilizacji PBPC, gdy lek stosowany jest w monoterapii wynosi 1,0 mln IU (10 µg)/kg mc./dobę, podawana w 24-godzinnej ciągłej infuzji podskórnej lub pojedynczym codziennym wstrzyknięciu podskórnym przez 5-7 kolejnych dni. W przypadku infuzji, filgrastym należy rozcieńczyć w 20 mL roztworu glukozy o stężeniu 50 mg/mL (5%) (instrukcja rozcieńczenia, patrz punkt 6.6). Czas wykonania leukaferazy: 1 lub 2 zabiegi leukaferazy w dniu 5 i 6 są często wystarczające. W innych sytuacjach konieczne może być wykonanie dodatkowych zabiegów leukaferazy. Podawanie filgrastymu należy kontynuować aż do ostatniej leukaferazy.

Zalecana dawka filgrastymu w mobilizacji PBPC po chemioterapii mielosupresyjnej wynosi 0,5 mln IU (5 µg)/kg mc./dobę podawana codziennie w postaci wstrzyknięcia podskórnego począwszy od pierwszego dnia po zakończeniu chemioterapii, aż do ustąpienia przewidywanego nadiru liczby neutrofilów i jej normalizacji. Leukaferazę należy wykonać w okresie, gdy ANC wzrośnie z  $< 0,5 \times 10^9/L$  do  $> 5,0 \times 10^9/L$ . U pacjentów, którzy nie byli w przeszłości poddani intensywnej chemioterapii, jednorazowa leukaferaza jest często wystarczająca. W innych sytuacjach zaleca się wykonanie dodatkowych zabiegów leukaferazy.

### Mobilizacja PBPC u zdrowych dawców przed alogenicznym przeszczepem komórek progenitorowych krwi obwodowej

W celu mobilizacji PBPC u zdrowych dawców, filgrastym należy podawać podskórnie w dawce 1,0 mln IU (10 µg)/kg mc./dobę przez 4-5 kolejnych dni. Leukaferazę należy rozpocząć w dniu 5 i kontynuować do dnia 6, jeśli jest to konieczne, tak, by możliwe było pobranie  $4 \times 10^6$  komórek CD34<sup>+</sup>/kg masy ciała biorcy.

### Pacjenci z ciężką przewlekłą neutropenią (SCN)

#### *Neutropenia wrodzona*

Zalecana dawka początkowa wynosi 1,2 mln IU (12 µg)/kg mc./dobę podskórnie jako dawka pojedyncza lub dawki podzielone.

#### *Neutropenia idiopatyczna lub cykliczna*

Zalecana dawka początkowa wynosi 0,5 mln IU (5 µg)/kg mc./dobę podskórnie jako dawka pojedyncza lub dawki podzielone.

#### *Dostosowanie dawki*

Filgrastym należy podawać codziennie we wstrzyknięciu podskórnym, aż liczba neutrofilów zwiększy się i będzie się utrzymywać na poziomie przekraczającym  $1,5 \times 10^9/L$ . Po uzyskaniu reakcji na leczenie należy ustalić minimalną skuteczną dawkę leku, zapewniającą utrzymanie tego efektu. Aby utrzymać odpowiednią liczbę neutrofilów konieczne jest przewlekłe codzienne podawanie leku. Po 1-2 tygodniach leczenia dawkę początkową można podwoić lub zmniejszyć o połowę w zależności od reakcji danego pacjenta na leczenie. Następnie dawkę można indywidualnie dostosowywać co 1-2 tygodnie, tak by przeciętna liczba neutrofilów utrzymywała się pomiędzy  $1,5 \times 10^9/L$  a  $10 \times 10^9/L$ . U pacjentów z ciężkimi zakażeniami można rozważyć szybsze zwiększanie dawki. W badaniach klinicznych u 97% pacjentów z reakcją na leczenie pełna odpowiedź wystąpiła po zastosowaniu dawki  $\leq 2,4$  mln IU (24 µg)/kg mc./dobę. Bezpieczeństwo przewlekłego stosowania filgrastymu w dawce większej niż 2,4 mln IU (24 µg)/kg mc./dobę u pacjentów z SCN nie zostało ustalone.

### Pacjenci zakażeni wirusem HIV

#### *Odwrócenie neutropenii*

Zalecana dawka początkowa filgrastymu wynosi 0,1 mln IU (1 µg)/kg mc./dobę podawana codziennie we wstrzyknięciu podskórnym i może być zwiększona maksymalnie do 0,4 mln IU (4 µg)/kg mc./dobę. Lek należy podawać do chwili, gdy liczba neutrofilów osiągnie wartości prawidłowe i może być utrzymana na tym poziomie ( $ANC > 2,0 \times 10^9/L$ ). W badaniach klinicznych u

ponad 90% pacjentów uzyskano odpowiedź na leczenie tymi dawkami, a odwrócenie neutropenii nastąpiło średnio po 2 dniach.

U niewielkiej liczby pacjentów (< 10%) dla odwrócenia neutropenii konieczne było podanie dawek do 1,0 mln IU (10 µg)/kg mc./dobę.

#### *Utrzymanie prawidłowej liczby neutrofilów*

Po odwróceniu neutropenii należy ustalić minimalną skuteczną dawkę leku pozwalającą na utrzymanie prawidłowej liczby neutrofilów. Zaleca się dostosowanie dawki początkowej i podawanie co drugą dobę 30 mln IU (300 µg)/dobę we wstrzyknięciu podskórnym. Może zająć konieczność dalszego dostosowania dawki, w zależności od bezwzględnej liczby neutrofilów, tak by utrzymywała się ona powyżej wartości  $2,0 \times 10^9/L$ . W badaniach klinicznych konieczne było podawanie dawki 30 mln IU (300 µg)/dobę przez 1-7 dni w tygodniu, by utrzymać ANC powyżej  $2,0 \times 10^9/L$ , a średnia częstość podawania leku wynosiła 3 dni w tygodniu. W celu utrzymania wartości ANC  $> 2,0 \times 10^9/L$  może zająć konieczność długoterminowego podawania leku.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

W badaniach klinicznych z filgrastymem uczestniczyła niewielka liczba pacjentów w podeszłym wieku, jednak nie przeprowadzono specjalnych badań z udziałem tej grupy wiekowej i dlatego nie można sformułować specjalnych zaleceń dotyczących dawkowania.

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek*

Badania z zastosowaniem filgrastymu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby wykazują, że profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny jest podobny jak u osób z prawidłową czynnością tych narządów. W tej sytuacji nie ma konieczności dostosowywania dawki leku.

##### *Stosowanie u dzieci z SCN i nowotworem złośliwym*

Sześćdziesiąt pięć procent pacjentów uczestniczących w programie badawczym dotyczącym SCN stanowiły osoby w wieku poniżej 18 lat. Skuteczność leczenia była wyraźna w tej grupie wiekowej, której większość stanowili pacjenci z wrodzoną neutropenią. Nie stwierdzono różnic w profilu bezpieczeństwa leku u dzieci leczonych z powodu ciężkiej przewlekłej neutropenii.

Dane z badań klinicznych prowadzonych z udziałem dzieci wskazują, że bezpieczeństwo i skuteczność stosowania filgrastymu są podobne u dorosłych i dzieci otrzymujących chemioterapię środkami cytotoksycznymi.

Zalecenia dotyczące dawkowania leku u dzieci są takie same jak u dorosłych otrzymujących mielosupresyjną chemioterapię cytotoksyczną.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Specjalne ostrzeżenia

Filgrastymu nie należy stosować w celu zwiększenia dawki chemioterapii lekami cytotoksycznymi poza ustalone schematy dawkowania (patrz poniżej).

Filgrastymu nie należy podawać pacjentom z ciężką wrodzoną neutropenią (zespołem Kostmana) z zaburzeniami cytogenetycznymi (patrz niżej).



### Szczególne środki ostrożności u pacjentów z ostrą białaczką szpikową

#### *Wzrost komórek nowotworowych*

Czynnik wzrostu kolonii granulocytów może stymulować wzrost komórek szpikowych *in vitro*. Podobny efekt może wystąpić *in vitro* w stosunku do niektórych komórek pozaszpikowych.

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania filgrastymu u pacjentów z zespołem mielodysplastycznym lub przewlekłą białaczką szpikową nie zostały ustalone. Dlatego nie zaleca się podawania filgrastymu w leczeniu tych chorób. Należy zwrócić szczególną uwagę na zróżnicowanie przemiany blastycznej w przewlekłej białaczce szpikowej od przemiany blastycznej w ostrej białaczce szpikowej.

Biorąc pod uwagę ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku u pacjentów z wtórną AML, podawanie filgrastymu wymaga zachowania ostrożności.

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania filgrastymu u pacjentów w wieku < 55 lat z ostrą białaczką szpikową *de novo* i dobrze rokującymi zmianami cytogenetycznymi [t(8;21), t(15;17), i inv(16)] nie zostały ustalone.

#### *Inne szczególne środki ostrożności*

U pacjentów ze współistniejącymi chorobami kości o typie osteoporozy otrzymujących ciągle leczenie filgrastymem przez ponad 6 miesięcy może być wskazane monitorowanie gęstości kości.

Po podaniu czynnika wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) zgłaszano rzadkie przypadki działań niepożądanych dotyczących płuc, zwłaszcza śródmiąższowe zapalenie płuc. Pacjenci z naciekami w płucach lub zapaleniem płuc w niedawnej przeszłości mogą być w grupie większego ryzyka. Wystąpienie takich objawów płucnych jak kaszel, gorączka i duszność wraz z objawami radiologicznymi świadczącymi o naciekach w płucach i pogorszeniem czynności płuc mogą świadczyć o rozwijającym się zespole ostrej niewydolności oddechowej dorosłych (ARDS). W takich przypadkach należy przerwać podawanie filgrastymu i zastosować odpowiednie leczenie.

Po podaniu G-CSF odnotowano występowanie zespołu przesiąkania włośniczek, który charakteryzuje się następującymi objawami: niedociśnienie tętnicze, niedobory albumin we krwi, obrzęki i zagęszczenie krwi. Pacjentów, u których wystąpią objawy zespołu przesiąkania włośniczek należy uważnie obserwować i zapewnić im standardowe leczenie objawowe, które może obejmować intensywną opiekę medyczną (patrz punkt 4.8).

### Szczególne środki ostrożności u pacjentów z nowotworami złośliwymi

#### *Leukocytoza*

U mniej niż 5% pacjentów otrzymujących filgrastym w dawkach większych niż 0,3 mln IU/kg mc./dobę (3 µg/kg mc./dobę) obserwowano ilość białych krwinek wynoszącą 100 x 10<sup>9</sup>/L lub więcej. Nie zgłaszano działań niepożądanych związanych bezpośrednio z leukocytozą tego stopnia. Biorąc jednak pod uwagę ryzyko związane z ciężką leukocytozą, podczas leczenia filgrastymem należy regularnie oznaczać liczbę białych krwinek. Jeśli liczba leukocytów będzie większa niż 50 x 10<sup>9</sup>/L po wystąpieniu przewidywanego nadiru, należy natychmiast przerwać podawanie filgrastymu. Jednak w okresie podawania filgrastymu w celu mobilizacji PBPC, preparat należy odstawić lub zmniejszyć dawkę, jeśli liczba leukocytów będzie większa niż > 70 x 10<sup>9</sup>/L.

#### *Ryzyko związane ze zwiększeniem dawki chemioterapii*

Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów otrzymujących chemioterapię w dużych dawkach, ponieważ nie wykazano, by takie postępowanie dało lepsze wyniki leczenia nowotworu, a zwiększenie dawki chemioterapeutyków może prowadzić do nasilenia działań toksycznych, w tym na serce, płuca, układ nerwowy i skórę (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego poszczególnych chemioterapeutyków).

Leczenie filgrastymem w monoterapii nie wyklucza wystąpienia trombocytopenii i niedokrwistości wywołanych stosowaniem chemioterapii substancjami o działaniu mielosupresyjnym. Z uwagi na

możliwość zwiększenia dawki chemioterapii (np. otrzymywania pełnych dawek zgodnie z zaleconym schematem dawkowania) pacjent może podlegać zwiększonemu ryzyku wystąpienia trombocytopenii i niedokrwistości. Zaleca się regularne monitorowanie liczby płytek krwi i hematokrytu. Należy zachować szczególną ostrożność podczas monoterapii lub leczenia skojarzonego środkami chemioterapeutycznymi, o których wiadomo, że wywołują ciężką trombocytopenię.

Wykazano, że zastosowanie komórek progenitorowych krwi obwodowej zmobilizowanych filgrastymem zmniejsza nasilenie i czas trwania trombocytopenii po chemioterapii mielosupresyjnej lub mieloablacyjnej.

#### *Inne szczególne środki ostrożności*

Działanie filgrastymu u pacjentów ze znacznie zmniejszoną liczbą mieloidalnych komórek progenitorowych nie zostało zbadane. Filgrastym działa głównie na prekursorów neutrofilów, powodując zwiększenie liczby neutrofilów. Dlatego u pacjentów ze zmniejszoną liczbą prekursorów reakcja na leczenie może być słabsza (np. u osób otrzymujących intensywną radioterapię lub chemioterapię, bądź u pacjentów z naciekami nowotworowymi szpiku).

Zgłaszano przypadki wystąpienia choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi” (ang. *Graft versus Host Disease*, GvHD) i zgonów u pacjentów otrzymujących G-CSF po alogenicznym przeszczepie szpiku kostnego (patrz punkt 5.1).

Zwiększenie aktywności krwiotwórczej szpiku w odpowiedzi na leczenie czynnikiem wzrostu było związane z przemijającym gromadzeniem znacznika w obrazowaniu kości. Należy brać to pod uwagę podczas interpretowania wyników badań obrazowych kości.

#### *Specjalne środki ostrożności u pacjentów poddanych mobilizacji komórek progenitorowych krwi obwodowej*

##### *Mobilizacja*

Brak prospektywnych, randomizowanych badań porównujących dwie zalecane metody mobilizacji (filgrastym w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią lekami mielosupresyjnymi) w tej samej populacji pacjentów. Stopień zróżnicowania pomiędzy poszczególnymi pacjentami oraz pomiędzy wynikami badań laboratoryjnych komórek CD34<sup>+</sup> utrudnia bezpośrednie porównanie wyników różnych badań. Z tego względu trudno jest zalecić optymalną metodę. Wybór metody mobilizacji należy rozważyć w kontekście ogólnych celów leczenia dla każdego pacjenta.

##### *Wczesniejsze leczenie preparatami cytotoksycznymi*

Pacjenci, którzy wcześniej przebyli bardzo intensywne leczenie mielosupresyjne mogą nie wykazywać wystarczającej mobilizacji komórek PBPC, pozwalającej na uzyskanie zalecanego minimalnego uzysku komórek (2,0 x 10<sup>6</sup> komórek CD34<sup>+</sup>/kg mc.) lub przyspieszenia regeneracji płytek krwi w tym samym stopniu.

Niektóre środki cytotoksyczne wykazują szczególne działanie toksyczne na pulę krwiotwórczych komórek progenitorowych i mogą negatywnie wpływać na mobilizację komórek progenitorowych. Leki, takie jak melfalan, karmustyna (BCNU) i karboplatyna podawane przez dłuższy czas przed próbami mobilizacji komórek progenitorowych mogą zmniejszać uzysk tych komórek. Wykazano jednak, że podawanie melfalanu, karboplatyny lub BCNU razem z filgrastymem powoduje skuteczną mobilizację komórek progenitorowych. W przypadku przewidywanego przeszczepu komórek progenitorowych krwi obwodowej zaleca się, by zabieg mobilizacji komórek macierzystych planować na wczesnym etapie leczenia. U tych pacjentów należy zwrócić szczególną uwagę na liczbę zmobilizowanych komórek progenitorowych przed zastosowaniem chemioterapii w dużych dawkach. Jeśli uzysk komórek progenitorowych jest niewystarczający, zgodnie z podanymi wyżej kryteriami, należy rozważyć alternatywne metody leczenia bez udziału komórek progenitorowych.

##### *Ocena uzysku komórek progenitorowych*

Podczas oceny liczby pobranych komórek progenitorowych u pacjentów leczonych filgrastymem należy zwrócić szczególną uwagę na metodę oceny ilościowej. Wyniki analizy metodą cytometrii

przepływową ilość komórek CD34<sup>+</sup> różnią się w zależności od dokładnej metody liczenia komórek i dlatego zalecenia dotyczące liczby komórek oparte na wynikach badań uzyskanych w innych laboratoriach należy interpretować z zachowaniem ostrożności.

Analiza statystyczna związku pomiędzy liczbą przeszczepionych komórek CD34<sup>+</sup> a szybkością regeneracji płytek krwi po chemioterapii w dużych dawkach wskazuje na istnienie złożonej, lecz ciągłej zależności.

Zalecenie minimalnego uzysku  $2,0 \times 10^6$  komórek CD34<sup>+</sup>/kg zostało sformułowane na podstawie opublikowanych wyników doświadczeń opisujących zadowalającą odnowę hematologiczną. Uzyskanie komórek w ilości większej niż to minimum wydaje się korelować z szybszą regeneracją, a w ilości mniejszej – z wolniejszą regeneracją.

#### Szczególne środki ostrożności u zdrowych dawców poddanych mobilizacji komórek progenitorowych krwi obwodowej

Mobilizacja PBPC nie zapewnia bezpośrednich korzyści klinicznych dla zdrowych dawców i należy ją rozważyć wyłącznie w przypadku alogenicznego przeszczepu komórek macierzystych.

Mobilizację PBPC należy rozważyć wyłącznie u dawców, którzy spełniają prawidłowe kliniczne i laboratoryjne kryteria dla dawców komórek macierzystych. Należy zwrócić szczególną uwagę na wyniki badań hematologicznych i choroby zakaźne.

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania filgrastymu nie zostały ocenione u dawców w wieku < 16 lat lub > 60 lat.

U 35% analizowanych pacjentów obserwowano przejściową trombocytopenię (płytki krwi <  $100 \times 10^9/L$ ) po podaniu filgrastymu i wykonaniu leukaferazy. Wśród tych pacjentów zgłoszono dwa przypadki, w których liczba płytek krwi wyniosła mniej niż  $50 \times 10^9/L$ , co przypisywano zabiegowi leukaferazy.

Jeśli konieczne jest wykonanie więcej niż jednego zabiegu leukaferazy należy zwrócić szczególną uwagę na dawców z liczbą płytek krwi <  $100 \times 10^9/L$  przed wykonaniem leukaferazy; w zasadzie leukaferazy nie należy przeprowadzać, jeśli liczba płytek krwi wynosi mniej niż  $75 \times 10^9/L$ .

Leukaferazy nie należy wykonywać u dawców, którzy przyjmują leki przeciwzakrzepowe lub u osób ze znanymi zaburzeniami hemostazy.

Podawanie filgrastymu należy przerwać lub zmniejszyć jego dawkę, jeśli liczba białych krwinek zwiększy się do wartości powyżej  $70 \times 10^9/L$ .

Dawców otrzymujących czynniki wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) w celu mobilizacji PBPC należy monitorować do czasu normalizacji wskaźników hematologicznych.

U zdrowych dawców po zastosowaniu G-CSF obserwowano przejściowe zmiany cytogenetyczne. Znaczenie tych zmian dla rozwoju nowotworów złośliwych krwi nie jest znane. Trwa długoterminowa obserwacja dawców w celu oceny bezpieczeństwa stosowania leku. Nie można wykluczyć ryzyka pobudzenia złośliwego klonu mieloidalnego. Zaleca się, by ośrodek wykonujący aferazę prowadził systematyczną rejestrację i monitorowanie dawców komórek macierzystych przynajmniej przez 10 lat, kontrolując w ten sposób długoterminowe bezpieczeństwo stosowania leku.

U zdrowych dawców i pacjentów otrzymujących G-CSF zgłaszano częste, lecz zazwyczaj bezobjawowe przypadki powiększenia śledziona oraz bardzo rzadkie przypadki pęknięcia śledziona, z których część zakończyła się zgonem pacjenta. Dlatego należy starannie monitorować wielkość śledziona (np. podczas badania klinicznego, badaniem ultrasonograficznym). Należy wziąć pod uwagę możliwość pęknięcia śledziona u dawców i (lub) pacjentów zgłaszających ból w lewej górnej części brzucha lub w górnej części ramienia.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu bardzo rzadko zgłaszano u zdrowych dawców działania niepożądane dotyczące płuc (krwioplucie, krwotok płucny, nacieki w płucach, duszność i hipoksja). W przypadku podejrzenia lub potwierdzenia działań niepożądanych dotyczących płuc należy rozważyć przerwanie leczenia filgrastymem oraz udzielić odpowiedniej pomocy medycznej.

#### Szczególne środki ostrożności u biorców alogenicznych PBPC zmobilizowanych filgrastymem

Obecnie dostępne dane wskazują, że interakcje immunologiczne pomiędzy alogenicznym przeszczepem PBPC a biorcą mogą mieć związek ze zwiększonym – w porównaniu do przeszczepu szpiku kostnego - ryzykiem wystąpienia ostrej i przewlekłej choroby GvHD.

#### Specjalne środki ostrożności u pacjentów z SCN

##### *Morfologia krwi*

Należy ściśle monitorować liczbę płytek krwi, zwłaszcza w pierwszych kilku tygodniach leczenia filgrastymem. Jeśli u pacjenta wystąpi małopłytkowość, tzn. utrzymujące się zmniejszenie liczby płytek krwi do wartości poniżej  $100\ 000/\text{mm}^3$  należy rozważyć czasowe przerwanie podawania filgrastymu lub zmniejszenie jego dawki.

Występują również inne zmiany dotyczące komórek krwi, w tym niedokrwistość i przejściowe zwiększenie liczby komórek progenitorowych mieloidalnych, wymagające ścisłego monitorowania ilościowego.

##### *Przekształcenie w białaczkę lub zespół mielodysplastyczny*

Należy zachować szczególną ostrożność podczas diagnozowania ciężkich przewlekłych neutropenii, różnicując je od innych zaburzeń układu krwiotwórczego, takich jak niedokrwistość aplastyczna, mielodysplazja i białaczka szpikowa. Przed leczeniem należy wykonać pełną morfologię krwi z rozmazem i określeniem liczby płytek oraz mielogram i badanie kariotypu.

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z SCN leczonych filgrastymem odnotowano niewielką częstość występowania (około 3%) zespołów mielodysplastycznych (MDS) lub białaczki. Obserwacja ta dotyczyła wyłącznie pacjentów z wrodzoną neutropenią. MDS i białaczki są naturalnym powikłaniem choroby podstawowej, a ich związek z leczeniem filgrastymem jest niepewny. W podgrupie około 12% pacjentów z prawidłowym wynikiem badań cytogenetycznych przed rozpoczęciem leczenia powtórne rutynowe badanie wykazało nieprawidłowości, w tym monosomię 7. Jeśli u pacjentów z SCN badania wykażą nieprawidłowości cytogenetyczne, należy dokonać uważnej oceny ryzyka względem korzyści związanych z kontynuowaniem leczenia filgrastymem; podawanie filgrastymu należy przerwać w przypadku wystąpienia MDS lub białaczki. Obecnie nie jest jasne, czy długotrwałe leczenie pacjentów z SCN predysponuje do wystąpienia anomalii cytogenetycznych, przejścia w MDS lub białaczkę. Zaleca się regularne morfologiczne i cytogenetyczne badania szpiku kostnego (co około 12 miesięcy).

##### *Inne specjalne środki ostrożności*

Należy wykluczyć takie przyczyny przejściowej neutropenii jak zakażenia wirusowe.

Powiększenie śledziona jest bezpośrednim następstwem leczenia filgrastymem. Udokumentowano palpacyjnie wyczuwalne powiększenie śledziona u 31% pacjentów biorących udział w badaniach. Zwiększenie objętości, mierzonej w badaniach radiograficznych, występowało na wczesnym etapie leczenia filgrastymem, a następnie osiągało plateau. Zmniejszenie dawki powodowało spowolnienie lub zatrzymanie dalszego powiększania śledziona, a 3% pacjentów wymagało wykonania splenektomii. Należy regularnie oceniać wielkość śledziona. Badanie palpacyjne jamy brzusznej powinno być wystarczające dla wykrycia nieprawidłowego powiększenia śledziona.

U niewielkiej liczby pacjentów występował krwimocz/białkomocz. Z tego względu należy regularnie wykonywać badanie moczu.

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania leku u noworodków i pacjentów z neutropenią autoimmunologiczną nie zostały ustalone.

#### Specjalne środki ostrożności u pacjentów zakażonych wirusem HIV

##### *Morfologia krwi*

Należy ściśle monitorować ANC, zwłaszcza podczas kilku pierwszych tygodni leczenia filgrastymem. U niektórych pacjentów następuje bardzo szybka reakcja na leczenie, ze znacznym zwiększeniem liczby neutrofilów po podaniu początkowej dawki filgrastymu. Zaleca się, by przez pierwsze 2-3 dni podawania filgrastymu ANC oznaczać codziennie. W późniejszym okresie zaleca się, by ANC było oznaczane co najmniej dwa razy w tygodniu przez pierwsze dwa tygodnie, a następnie raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie w okresie leczenia podtrzymującego. Podczas stosowania przerywanych dawek wynoszących 30 mln IU (300 µg) filgrastymu na dobę mogą z czasem wystąpić znaczne wahania ANC. Aby stwierdzić wartości minimalne lub nadir ANC u danego pacjenta zaleca się pobieranie krwi do badań bezpośrednio przed podaniem zaplanowanej dawki filgrastymu.

##### *Ryzyko związane ze zwiększeniem dawki leków mielosupresyjnych*

Leczenie filgrastymem w monoterapii nie wyklucza wystąpienia trombocytopenii i niedokrwistości wywołanych przyjmowaniem leków mielosupresyjnych. Z uwagi na możliwość zwiększenia dawki lub liczby preparatów podczas leczenia filgrastymem pacjenci mogą podlegać większemu ryzyku wystąpienia trombocytopenii i niedokrwistości. Zaleca się regularne monitorowanie morfologii krwi (patrz wyżej).

##### *Zakażenia i nowotwory złośliwe powodujące mielosupresję*

Neutropenia może być skutkiem naciekania szpiku przez infekcje oportunistyczne, takie jak infekcje wywołane przez *Mycobacterium avium complex* lub przez nowotwory złośliwe, takie jak chłoniaki. U pacjentów z zakażeniami lub nowotworami złośliwymi naciekającymi szpik kostny, oprócz podawania filgrastymu w leczeniu neutropenii należy rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia choroby podstawowej. Wpływ filgrastymu na neutropenię wywołaną zakażeniami lub nowotworami złośliwymi naciekającymi szpik kostny nie został dobrze ustalony.

#### Specjalne środki ostrożności u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową

U pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową zgłaszano występowanie przełomów sierpowatokrwinkowych, prowadzących niekiedy do zgonu. Lekarze powinni starannie rozważyć zastosowanie filgrastymu u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową, a decyzję podjąć po dokonaniu uważnej oceny potencjalnego ryzyka względem korzyści.

##### Substancje pomocnicze

Tevagrastim zawiera sorbitol. Nie stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ampulko-strzykawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania filgrastymu podawanego w tym samym dniu co chemioterapia mielosupresyjna nie zostały ostatecznie ustalone. Biorąc pod uwagę wrażliwość szybko dzielących się komórek mieloidalnych na chemioterapię cytotoksyczną o działaniu mielosupresyjnym, nie zaleca się stosowania filgrastymu w okresie od 24 godzin przed do 24 godzin po chemioterapii. Wstępne dane pochodzące od niewielkiej liczby pacjentów leczonych jednocześnie filgrastymem i 5-fluorouracylem wskazują, że może dojść do pogłębienia neutropenii.

Dotychczas nie przeprowadzono jeszcze badań klinicznych nad możliwymi interakcjami z innymi krwiotwórczymi czynnikami wzrostu i cytokinami.

Lit sprzyja uwalnianiu neutrofilów i dlatego może nasilać działanie filgrastymu. Mimo że nie przeprowadzono jeszcze formalnych badań nad tą interakcją, brak dowodów na jej szkodliwość.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania filgrastymu u kobiet w okresie ciąży. Istnieją doniesienia w literaturze o przenikaniu filgrastymu przez łożysko. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla ludzi nie jest znane. Filgrastymu nie stosować w okresie ciąży, chyba że jest to wyraźnie konieczne.

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy filgrastym przenika do mleka ludzkiego. Nie zbadano przenikania filgrastymu do mleka karmiących zwierząt. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie filgrastymu, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia filgrastymem dla matki.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Filgrastym wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeżeli pacjent odczuwa zmęczenie zaleca się zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych Tevagrastim podawano 541 pacjentom z nowotworem złośliwym i 188 zdrowym ochotnikom. Profil bezpieczeństwa preparatu Tevagrastim obserwowany w tych badaniach klinicznych był zgodny z profilem bezpieczeństwa produktu referencyjnego używanego w tych badaniach.

U pacjentów z nowotworem złośliwym poddawanych chemioterapii i zdrowych dawców poddawanych mobilizacji komórek progenitorowych krwi obwodowej po podaniu G-CSF odnotowano niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ) występowanie zespołu przeziębienia włóścików, który może zagrażać życiu w przypadku opóźnienia leczenia, patrz punkt 4.4 i podpunkt „Opis wybranych działań niepożądanych” w punkcie 4.8.

Na podstawie opublikowanych informacji podczas leczenia filgrastymem odnotowano następujące działania niepożądane i częstości ich występowania.

Ocena działań niepożądanych uwzględnia następującą częstość występowania:

Bardzo często:	$\geq 1/10$
Często:	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Niezbyt często:	$\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$
Rzadko:	$\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$
Bardzo rzadko:	$< 1/10\ 000$
Częstość nieznana:	częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

### Pacjenci z nowotworem złośliwym

W badaniach klinicznych najczęstszymi działaniami niepożądanymi przypisywanymi filgrastymowi podawanemu w zalecanych dawkach był łagodny lub umiarkowany ból mięśniowo-szkieletowy, występujący u 10% pacjentów oraz silny ból mięśniowo-szkieletowy występujący u 3% pacjentów. Ból mięśniowo-szkieletowy jest na ogół możliwy do opanowania przy pomocy standardowych leków przeciwbólowych. Do rzadziej występujących działań niepożądanych należą zaburzenia układu moczowego, zwłaszcza łagodne lub umiarkowane dolegliwości dyzuryczne.

W randomizowanych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo filgrastym nie zwiększał częstości występowania działań niepożądanych związanych z chemioterapią. Do działań niepożądanych zgłaszanych z równą częstością występowania u pacjentów otrzymujących filgrastym/chemioterapię oraz placebo/chemioterapię należały nudności i wymioty, łysienie, biegunka, uczucie zmęczenia, brak apetytu, zapalenie błony śluzowej, ból głowy, kaszel, wysypka skórna, ból w klatce piersiowej, uogólnione osłabienie, ból gardła, zaparcia i niespecyficzne dolegliwości bólowe.

Po zastosowaniu filgrastymu w zalecanych dawkach odpowiednio u 50%, 35%, 25% i 10% pacjentów wystąpiło odwracalne, zależne od dawki oraz zazwyczaj łagodne lub umiarkowane zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH), fosfatazy alkalicznej, stężenia kwasu moczowego w surowicy oraz aktywności gamma-glutamylotransferazy (GGT).

Sporadycznie zgłaszano przejściowe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, nie wymagające leczenia klinicznego.

Zgłaszano przypadki wystąpienia choroby GvHD i zgonów u pacjentów otrzymujących G-CSF po alogenicznym przeszczepie szpiku kostnego (patrz punkt 5.1).

U pacjentów otrzymujących chemioterapię w dużych dawkach poprzedzającą autologiczny przeszczep szpiku kostnego zgłaszano niekiedy zaburzenia naczyń, w tym chorobę zarostową żył i zaburzenia objętości płynów. Zależność przyczynowa z filgrastymem nie została ustalona.

U pacjentów leczonych filgrastymem zgłaszano bardzo rzadkie przypadki zapalenia naczyń krwionośnych skóry. Mechanizm zapalenia naczyń u pacjentów otrzymujących filgrastym nie jest znany.

Sporadycznie donoszono o występowaniu zespołu Sweeta (ostrej dermatozy z gorączką). Ponieważ, jednak, u znacznego odsetka tych pacjentów występowała białaczka, której związek z występowaniem zespołu Sweeta jest znany, zależność przyczynowa z leczeniem filgrastymem nie została ustalona.

W pojedynczych przypadkach obserwowano nasilenie reumatoidalnego zapalenia stawów.

U pacjentów z nowotworem złośliwym leczonych filgrastymem zgłaszano występowanie dny rzekomej.

Zgłaszano występowanie rzadkich działań niepożądanych na płuca, w tym śródmiąższowe zapalenie płuc, obrzęk płuc oraz nacieki w płucach, w niektórych przypadkach prowadzące do wystąpienia niewydolności oddechowej lub zespołu ostrej niewydolności oddechowej dorosłych (ARDS), które mogą być śmiertelne (patrz punkt 4.4).

Reakcje alergiczne: U pacjentów otrzymujących filgrastym zgłaszano reakcje typu alergicznego, w tym anafilaksję, wysypkę skórą, pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, duszność i niedociśnienie tętnicze, występujące po rozpoczęciu lub podczas trwania leczenia. Zgłoszenia tych działań były częstsze po podaniu dożylnym. W niektórych przypadkach nawrót objawów obserwowano po ponownym podaniu leku, co sugeruje związek przyczynowy. Filgrastym należy ostatecznie odstawić u pacjentów z ciężką reakcją alergiczną na lek.

U pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową zgłaszano pojedyncze przypadki przełomów sierpowatokrwinkowych (patrz punkt 4.4).

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Bardzo często	Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, LDH (dehydrogenazy mleczanowej), stężenia kwasu moczowego
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Często	Ból głowy
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	Rzadko	Zaburzenia naczyniowe
	Niezbyt często	Zespół przeziąkania włóściczek*
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Często	Kaszel, ból gardła
	Bardzo rzadko	Nacieki w płucach
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Bardzo często	Nudności / wymioty
	Często	Zaparcie, brak apetytu, biegunka, zapalenie błony śluzowej
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	Bardzo często	Zwiększenie aktywności GGT
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Często	Łysienie, wysypka skórna
	Bardzo rzadko	Zespół Sweeta, zapalenie naczyń krwionośnych skóry
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	Bardzo często	Ból w klatce piersiowej, ból mięśniowo-szkieletowy
	Bardzo rzadko	Nasilenie reumatoidalnego zapalenia stawów
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	Bardzo rzadko	Zaburzenia układu moczowego
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Często	Uczucie zmęczenia, uogólnione osłabienie
	Niezbyt często	Niespecyficzne dolegliwości bólowe
	Bardzo rzadko	Reakcja alergiczna

\*Patrz podpunkt „Opis wybranych działań niepożądanych” w punkcie 4.8

#### Mobilizacja komórek progenitorowych krwi obwodowej u zdrowych dawców

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym był łagodny lub umiarkowany ból mięśniowo-szkieletowy o charakterze przejściowym. U 41% dawców obserwowano leukocytozę (WBC > 50 x 10<sup>9</sup>/L), a przejściowa trombocytopenia (płytki krwi < 100 x 10<sup>9</sup>/L) po podaniu filgrastymu i wykonaniu leukaferazy wystąpiła u 35% dawców.

U zdrowych dawców otrzymujących filgrastym zgłaszano przejściowe, niewielkie zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, LDH, SGOT (transaminazy glutaminowo-szczawianowej w surowicy) oraz stężenia kwasu moczowego; działania te nie miały następstw klinicznych.

Bardzo rzadko obserwowano nasilenie objawów zapalenia stawów.

Bardzo rzadko zgłaszano występowanie objawów sugerujących ciężkie reakcje alergiczne.

W badaniach z udziałem dawców PBPC zgłaszano występowanie bólu głowy, uważanego za wywoływany przez filgrastym.



Po podaniu G-CSF u zdrowych dawców i pacjentów obserwowano częste, choć na ogół bezobjawowe przypadki powiększenia śledziony oraz bardzo rzadkie przypadki pęknięcia śledziony (patrz punkt 4.4).

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano u zdrowych dawców działania niepożądane dotyczące płuc (krwioplucie, krwotok płucny, nacieki w płucach, duszność i hipoksja) (patrz punkt 4.4).

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	Bardzo często	Leukocytoza, trombocytopenia
	Niezbyt często	Zaburzenia śledziony
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Często	Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, LDH
	Niezbyt często	Zwiększenie aktywności SGOT, hiperurykemia
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Bardzo często	Ból głowy
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	Niezbyt często	Zespół przesiąkania włósniczek*
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	Bardzo często	Ból mięśniowo-szkieletowy
	Niezbyt często	Nasilenie reumatoidalnego zapalenia stawów
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Niezbyt często	Ciężka reakcja alergiczna
*Patrz podpunkt „Opis wybranych działań niepożądanych” w punkcie 4.8		

### Pacjenci z SCN

U pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią zgłaszano występowanie działań niepożądanych związanych z leczeniem filgrastymem, a częstość występowania niektórych z tych działań zmniejszała się w miarę upływu czasu.

Najczęstszym działaniem niepożądanym przypisywanym leczeniu filgrastymem był ból kości i ogólny ból mięśniowo-szkieletowy.

Do innych obserwowanych działań niepożądanych należy powiększenie śledziony, które w niewielu przypadkach może mieć charakter postępujący oraz trombocytopenia. W krótkim czasie po rozpoczęciu leczenia filgrastymem zgłaszano występowanie bólu głowy i biegunki, zazwyczaj u mniej niż 10% pacjentów. Donoszono również o występowaniu niedokrwistości i krwawienia z nosa.

Obserwowano przejściowe zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy oraz aktywności dehydrogenazy mleczanowej i fosfatazy alkalicznej, bez objawów klinicznych. Odnotowano również przejściowe, umiarkowane zmniejszenie stężenia glukozy we krwi nie na czczo.

Do działań niepożądanych o możliwym związku z leczeniem filgrastymem i zazwyczaj występujących u < 2% pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią należały reakcje w miejscu wstrzyknięcia, ból głowy, powiększenie wątroby, ból stawów, łysienie, osteoporoza i wysypka.

Podczas długotrwałego stosowania, u 2% pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią zgłaszano występowanie zapalenia naczyń krwionośnych skóry. Odnotowano bardzo niewiele przypadków białkomoczu/krwiomoczu.

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	Bardzo często	Niedokrwistość, powiększenie śledziony
	Często	Trombocytopenia
	Niezbyt często	Zaburzenia śledziony
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Bardzo często	Zmniejszenie stężenia glukozy, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, LDH, hiperurykemia
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Często	Ból głowy
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Bardzo często	Krwawienie z nosa
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Często	Biegunka
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	Często	Powiększenie wątroby
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Często	Łysienie, zapalenie naczyń krwionośnych skóry, ból w miejscu wstrzyknięcia, wysypka
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	Bardzo często	Ból mięśniowo-szkieletowy
	Często	Osteoporoza
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	Niezbyt często	Krwiomocz, białkomocz

#### Pacjenci z HIV

W badaniach klinicznych jedynymi działaniami niepożądanymi konsekwentnie uważanymi za związane z podawaniem filgrastymu były bóle mięśniowo-szkieletowe, przeważnie łagodny do umiarkowanego ból kości oraz ból mięśniowy. Częstość występowania tych działań była podobna do częstości występowania zgłaszanej w grupie pacjentów z nowotworem złośliwym.

U < 3% pacjentów zgłaszano związek leczenia filgrastymem z powiększeniem śledziony. We wszystkich przypadkach badanie fizykalne wykazało, że powiększenie śledziony było niewielkie lub umiarkowane, a przebieg kliniczny był łagodny; u żadnego pacjenta nie rozpoznano hipersplenizmu i żaden pacjent nie był poddany splenektomii. Powiększenie śledziony występuje często u pacjentów z zakażeniem HIV i jest w różnym stopniu rozpoznawane u większości pacjentów z AIDS, dlatego jego związek przyczynowy z leczeniem filgrastymem jest niejasny.

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	Często	Zaburzenia śledziony
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	Bardzo często	Ból mięśniowo-szkieletowy

#### Opis wybranych działań niepożądanych

Przypadki występowania zespołu przesiąkania włósniczek w związku ze stosowaniem G-CSF zgłaszano po wprowadzeniu produktu do obrotu. Na ogół dotyczyło to pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową, posocznicą, przyjmujących wielokrotnie chemioterapię lub pacjentów, u których jest wykonywana afereza (patrz punkt 4.4).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

#### 4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

Przerwanie leczenia filgrastymem powoduje zazwyczaj 50% obniżenie liczby neutrofilów krążących w ciągu 1-2 dni, a następnie normalizację w ciągu 1-7 dni.

### 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

#### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: immunostymulatory, czynniki wzrostu kolonii komórkowych, kod ATC: L03AA02

Tevagrastim jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Ludzki czynnik wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) jest glikoproteiną regulującą wytwarzanie i uwalnianie neutrofilów ze szpiku kostnego. Tevagrastim zawierający r-metHuG-CSF (filgrastym) powoduje znaczny wzrost liczby neutrofilów we krwi obwodowej w ciągu 24 godzin, przy niewielkim wzroście liczby monocytów. U niektórych pacjentów z SCN filgrastym może również wywoływać niewielki wzrost liczby granulocytów eozynochłonnych i bazofilów względem wartości wyjściowych; u niektórych z tych pacjentów przed leczeniem może wystąpić eozynofilia lub bazofilia. W zalecanym zakresie dawek wzrost liczby neutrofilów jest zależny od dawki. Neutrofile wytwarzane w odpowiedzi na leczenie filgrastymem wykazują prawidłową lub zwiększoną aktywność, co wykazały badania chemotaksji i fagocytozy. Po zakończeniu leczenia filgrastymem liczba krążących neutrofilów zmniejsza się o 50% w ciągu 1-2 dni, a następnie wraca do wartości prawidłowych w ciągu 1-7 dni.

Zastosowanie filgrastymu u pacjentów otrzymujących chemioterapię prowadzi do znacznego zmniejszenia częstości występowania, nasilenia i czasu trwania neutropenii i neutropenii z gorączką. Leczenie filgrastymem znacznie skraca czas trwania neutropenii z gorączką, ogranicza stosowanie antybiotyków i skraca hospitalizację po chemioterapii indukcyjnej w ostrej białaczce szpikowej lub po leczeniu mieloablacyjnym poprzedzającym przeszczep szpiku kostnego. Nie dotyczy to zmniejszenia częstości występowania gorączki i udokumentowanych zakażeń. Czas trwania gorączki nie uległ skróceniu u pacjentów przechodzących leczenie mieloablacyjne poprzedzające przeszczep szpiku kostnego.

Zastosowanie filgrastymu, w monoterapii lub po chemioterapii, mobilizuje komórki progenitorowe we krwi obwodowej. Te autologiczne komórki PBPC można pobrać i podać w infuzji po chemioterapii dużymi dawkami, zamiast lub dodatkowo do przeszczepu szpiku. Podanie PBPC przyspiesza regenerację hematopoezy, skracając czas zagrożenia wystąpieniem powikłań krwotocznych i zmniejszając konieczność transfuzji płytek krwi.

W jednym retrospektywnym europejskim badaniu, oceniającym zastosowanie G-CSF po alogenicznym przeszczepie szpiku kostnego u pacjentów z ostrymi białaczkami, wskazano na zwiększenie ryzyka wystąpienia GvHD, śmiertelności związanej z leczeniem (ang. *treatment related mortality*, TRM) i śmiertelności związanej z podawaniem G-CSF. W odrębnym retrospektywnym badaniu międzynarodowym z udziałem pacjentów z ostrymi lub przewlekłymi białaczkami szpikowymi nie zaobserwowano wpływu na ryzyko GvHD, TRM ani śmiertelności. Metaanaliza badań przeszczepów alogenicznych, w tym wyniki 9 prospektywnych, randomizowanych badań, 8

badan retrospektywnych i 1 badania kliniczno-kontrolnego, nie wykryła wpływu na ryzyko ostrej GvHD, przewlekłej GvHD ani wczesnej śmiertelności związanej z leczeniem.

<b>Ryzyko względne (95% CI) GvHD i TRM po leczeniu G-CSF po przeszczepieniu szpiku kostnego</b>					
<i>Publikacja</i>	<i>Czas trwania badania</i>	<i>N</i>	<i>Ostra GvHD stopnia II-IV</i>	<i>Przewlekła GvHD</i>	<i>TRM</i>
Metaanaliza (2003)	1986 - 2001 <sup>a</sup>	1 198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Europejskie badanie retrospektywne (2004)	1992 - 2002 <sup>b</sup>	1 789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Międzynarodowe badanie retrospektywne (2006)	1995 - 2000 <sup>b</sup>	2 110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)
<sup>a</sup> Analiza obejmuje badania dotyczące przeszczepu szpiku kostnego w tym okresie; w niektórych badaniach stosowano GM-CSF (czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów)					
<sup>b</sup> Analiza obejmuje pacjentów poddawanych przeszczepowi szpiku kostnego w tym okresie					

U biorców alogenicznych komórek PBPC zmobilizowanych przy pomocy filgrastymu odnowa hematologiczna była znacznie szybsza, pozwalając na istotne skrócenie czasu do samostnej regeneracji płytek krwi, w porównaniu z alogenicznym przeszczepem szpiku kostnego.

Przed alogenicznym przeszczepem PBPC, u większości dawców stosowanie filgrastymu w celu mobilizacji PBPC pozwala na pobranie po dwóch leukafarezach  $4 \times 10^6$  komórek CD34<sup>+</sup>/kg mc. biorcy. Zdrowi dawcy otrzymują dawkę 10 µg/kg mc./dobę podawaną podskórną przez 4-5 kolejne dni.

Stosowanie filgrastymu u pacjentów, dorosłych lub dzieci, z ciężką przewlekłą neutropenią (ciężką wrodzoną, cykliczną i idiopatyczną neutropenią) wywołuje utrzymujący się wzrost bezwzględnej liczby neutrofilów we krwi obwodowej oraz zmniejszenie występowania zakażeń i związanych z nimi powikłań.

Stosowanie filgrastymu u pacjentów z zakażeniem HIV pozwala na utrzymanie prawidłowej liczby neutrofilów umożliwiając podawanie zaplanowanych dawek leków przeciwwirusowych i (lub) innych produktów leczniczych o działaniu mielosupresyjnym. Brak jest dowodów, by pacjenci z zakażeniem HIV leczeni filgrastymem wykazywali wzrost replikacji wirusa HIV.

Podobnie jak w przypadku innych krwiotwórczych czynników wzrostu, G-CSF wykazuje *in vitro* właściwości pobudzające względem ludzkich komórek śródbłonna.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania preparatu Tevagrastim oceniano w randomizowanych, kontrolowanych badaniach III fazy u pacjentów z rakiem piersi, rakiem płuc i chłoniakiem nieziarniczym. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy preparatem Tevagrastim a produktem referencyjnym w odniesieniu do czasu trwania ciężkiej neutropenii i częstości występowania neutropenii z gorączką.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W randomizowanym, pojedynczo-ślepy, badaniu krzyżowym z zastosowaniem pojedynczej dawki, z udziałem 196 zdrowych ochotników wykazano, że po podaniu podskórnym i dożylnym, profil farmakokinetyczny preparatu Tevagrastim był porównywalny do profilu farmakokinetycznego produktu referencyjnego.

Wykazano, że klirens filgrastymu charakteryzuje się farmakokinetyką liniową zarówno po podaniu podskórnym jak i dożylnym. Okres półtrwania w fazie eliminacji filgrastymu z surowicy wynosi około

3,5 godziny, a klirens – około 0,6 mL/min/kg. Wlew ciągły filgrastymu przez okres do 28 dni u pacjentów po autologicznym przeszczepie szpiku nie dał żadnych dowodów na kumulację leku i wykazał porównywalne okresy półtrwania eliminacji. Istnieje dodatnia korelacja liniowa pomiędzy wysokością dawki a stężeniem filgrastymu w surowicy, niezależnie od tego czy lek podaje się dożylnie czy podskórnie. Po podskórnym podaniu zalecanych dawek stężenia w surowicy utrzymywały się powyżej 10 ng/mL przez 8-16 godzin. Objętość dystrybucji we krwi wynosi około 150 mL/kg.

U pacjentów z nowotworem złośliwym profil farmakokinetyczny preparatu Tevagrastim i produktu referencyjnego był porównywalny po pojedynczym i wielokrotnym podskórnym podaniu leku.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, genotoksyczności i tolerancji miejscowej, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Dane przedkliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, wykazały przewidywane działania farmakologiczne, w tym wzrost liczby leukocytów, rozrost szpiku, pozaszpikowe procesy krwiotwórcze i powiększenie śledziony.

Nie obserwowano żadnego wpływu na płodność samców i samic szczura lub na przebieg ciąży u szczurów. Badania na szczurach i królikach nie dostarczyły dowodów na teratogenne działanie filgrastymu. U królików stwierdzono wzrost częstości występowania utraty zarodka, jednak nie odnotowano żadnych wad wrodzonych.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Kwas octowy lodowaty  
Sodu wodorotlenek  
Sorbitol (E420)  
Polisorbat 80  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Produktu Tevagrastim nie należy rozcieńczać roztworami chlorku sodu.

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

Rozcieńczony filgrastym może ulegać adsorpcji na szkło i tworzywach sztucznych, z wyjątkiem rozcieńczeń opisanych w punkcie 6.6.

### **6.3 Okres ważności**

30 miesięcy.

Po rozcieńczeniu: Wykazano, że rozcieńczony roztwór zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze 2°C - 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy natychmiast wykorzystać. W przeciwnym razie użytkownik ponosi odpowiedzialność za warunki i czas przechowywania produktu, który nie powinien zazwyczaj przekraczać 24 godzin w temperaturze 2°C - 8°C, chyba, że rozcieńczenia dokonano w kontrolowanych warunkach aseptycznych.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Ampułko-strzykawka (ze szkła typu I) z igłą iniekcyjną (ze stali nierdzewnej), z osłoną zabezpieczającą igłę lub bez osłony.

Opakowanie zawierające 1, 5 lub 10 ampułko-strzykawkę z 0,8 mL roztworu lub opakowanie zbiorcze zawierające 10 (2 opakowania po 5) ampułko-strzykawkę z 0,8 mL roztworu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

W razie potrzeby Tevagrastim można rozcieńczać roztworem glukozy o stężeniu 50 mg/mL przeznaczonym do infuzji.

Rozcieńczanie do końcowego stężenia poniżej 0,2 mln IU (2 µg) na mL nie jest nigdy zalecane.

Przed użyciem należy uważnie obejrzeć roztwór. Tylko klarowne roztwory, bez wytrąconych cząstek nadają się do użytku.

W przypadku pacjentów leczonych filgrastymem w stężeniu poniżej 1,5 mln IU (15 µg) na mL, do roztworu należy dodać ludzkiej albuminy osocza (HSA) tak, by uzyskać stężenie końcowe 2 mg/mL.

Przykład: W przypadku końcowej objętości wynoszącej 20 mL do całkowitej dawki filgrastymu mniejszej niż 30 mln IU (300 µg) należy dodać 0,2 mL 200 mg/mL (20%) roztworu ludzkiej albuminy.

Po rozcieńczeniu (5%) roztworem glukozy do infuzji, o stężeniu 50 mg/mL, Tevagrastim wykazuje zgodność ze szkłem i wieloma materiałami plastikowymi, w tym PCW, poliolefinami (kopolimerem polipropylenu i polietylenu) oraz polipropylenem.

Tevagrastim nie zawiera żadnych środków konserwujących. Z uwagi na możliwe ryzyko zanieczyszczeń mikrobiologicznych, strzykawki z preparatem Tevagrastim przeznaczone są wyłącznie do jednorazowego użytku.

Przypadkowe narażenie leku na działanie temperatur zamarzania nie ma negatywnego wpływu na stabilność preparatu Tevagrastim.

##### Stosowanie ampułko-strzykawki z osłoną zabezpieczającą igłę

Osłona zabezpieczająca igłę zakrywa igłę po wykonaniu wstrzyknięcia, co zapobiega ukłuciu igłą. Nie ma to wpływu na normalne działanie strzykawki. Powoli i równomiernie naciskać tłok, aż do podania całej dawki i braku możliwości dalszego wcisnięcia tłoka. Nadal naciskając tłok strzykawki wyjąć igłę z ciała pacjenta. Osłona zabezpieczająca zakrywa igłę po zwolnieniu tłoka.

##### Stosowanie ampułko-strzykawki bez osłony zabezpieczającej igłę

Podać dawkę zgodnie ze standardowym protokołem.

##### Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

TEVA GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
89079 Ulm  
Niemcy

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 września 2008  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 lipca 2013.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ  
WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO  
OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I  
SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**



## **A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

SICOR Biotech UAB  
Molėtų pl. 5  
08409 Vilnius  
Litwa

### Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

### **• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

### **• Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **Opakowanie zewnętrzne - Ampułko-strzykawka**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tevagrastim 30 mln IU/0,5 mL roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

Filgrastym

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda ampułko-strzykawka zawiera 30 milionów jednostek międzynarodowych [mln IU] (300 mikrogramów) filgrastymu w 0,5 mL (60 mln IU/mL, 600 mikrogramów/mL).

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: sodu wodorotlenek, kwas octowy lodowaty, sorbitol, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

1 ampułko-strzykawka z 0,5 mL

5 ampułko-strzykawk z 0,5 mL

10 ampułko-strzykawk z 0,5 mL

#### **5. SPOSÓB I DROGI PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do podawania podskórnego i dożylnego.

Produkt przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności:

Po rozcieńczeniu zużyć w ciągu 24 godzin.

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

TEVA GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
89079 Ulm  
Niemcy

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/08/445/001 1 ampułko-strzykawka  
EU/1/08/445/002 5 ampułko-strzykawk  
EU/1/08/445/004 10 ampułko-strzykawk

**13. NUMER SERII**

Seria

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Tevagrastim 30 mln IU/0,5 mL

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **Opakowanie zewnętrzne - Ampułko-strzykawka**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tevagrastim 48 mln IU/0,8 mL roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

Filgrastym

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda ampulko-strzykawka zawiera 48 milionów jednostek międzynarodowych [mln IU] (480 mikrogramów) filgrastymu w 0,8 mL (60 mln IU/mL, 600 mikrogramów/mL).

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: sodu wodorotlenek, kwas octowy lodowaty, sorbitol, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

1 ampulko-strzykawka z 0,8 mL

5 ampulko-strzykawk z 0,8 mL

10 ampulko-strzykawk z 0,8 mL

#### **5. SPOSÓB I DROGI PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do podawania podskórnego i dożylnego.

Produkt przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności:

Po rozcieńczeniu zużyć w ciągu 24 godzin.

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

TEVA GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
89079 Ulm  
Niemcy

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/08/445/005 1 ampułko-strzykawka  
EU/1/08/445/006 5 ampułko-strzykawk  
EU/1/08/445/008 10 ampułko-strzykawk

**13. NUMER SERII**

Seria

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Tevagrastim 48 mln IU/0,8 mL

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **Opakowanie zewnętrzne - Ampułko-strzykawka z osłoną zabezpieczającą igłę**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tevagrastim 30 mln IU/0,5 mL roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

Filgrastym

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda ampułko-strzykawka zawiera 30 milionów jednostek międzynarodowych [mln IU] (300 mikrogramów) filgrastymu w 0,5 mL (60 mln IU/mL, 600 mikrogramów/mL).

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: sodu wodorotlenek, kwas octowy lodowaty, sorbitol, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

1 ampułko-strzykawka z 0,5 mL z osłonką zabezpieczającą igłę

5 ampułko-strzykawk z 0,5 mL z osłonką zabezpieczającą igłę

10 ampułko-strzykawk z 0,5 mL z osłonką zabezpieczającą igłę

#### **5. SPOSÓB I DROGI PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

Do podawania podskórnego i dożylnego.

Produkt przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności:



Po rozcieńczeniu zużyć w ciągu 24 godzin.

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

TEVA GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
89079 Ulm  
Niemcy

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/08/445/009 1 ampułko-strzykawka z osłonką zabezpieczającą igłę  
EU/1/08/445/010 5 ampułko-strzykawek z osłonką zabezpieczającą igłę  
EU/1/08/445/011 10 ampułko-strzykawek z osłonką zabezpieczającą igłę

**13. NUMER SERII**

Seria

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Tevagrastim 30 mln IU/0,5 mL

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **Opakowanie zewnętrzne - Ampułko-strzykawka z osłoną zabezpieczającą igłę**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tevagrastim 48 mln IU/0,8 mL roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

Filgrastym

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda ampułko-strzykawka zawiera 48 milionów jednostek międzynarodowych [mln IU] (480 mikrogramów) filgrastymu w 0,8 mL (60 mln IU/mL, 600 mikrogramów/mL).

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: sodu wodorotlenek, kwas octowy lodowaty, sorbitol, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

1 ampułko-strzykawka z 0,8 mL z osłonką zabezpieczającą igłę  
5 ampułko-strzykawk z 0,8 mL z osłonką zabezpieczającą igłę  
10 ampułko-strzykawk z 0,8 mL z osłonką zabezpieczającą igłę

#### **5. SPOSÓB I DROGI PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do podawania podskórnego i dożylnego.

Produkt przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności:

Po rozcieńczeniu zużyć w ciągu 24 godzin.

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

TEVA GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
89079 Ulm  
Niemcy

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/08/445/012 1 ampułko-strzykawka z osłonką zabezpieczającą igłę  
EU/1/08/445/013 5 ampułko-strzykawk z osłonką zabezpieczającą igłę  
EU/1/08/445/014 10 ampułko-strzykawk z osłonką zabezpieczającą igłę

**13. NUMER SERII**

Seria

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Tevagrastim 48 mln IU/0,8 mL

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**Oznakowanie zbiorczego opakowania zewnętrznego z blue box**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tevagrastim 30 mln IU/0,5 mL roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

Filgrastym

### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda ampułko-strzykawka zawiera 30 milionów jednostek międzynarodowych [mln IU] (300 mikrogramów) filgrastymu w 0,5 mL (60 mln IU/mL, 600 mikrogramów/mL).

### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: sodu wodorotlenek, kwas octowy lodowaty, sorbitol, polisorbitat 80, woda do wstrzykiwań. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

Opakowanie zbiorcze: 10 (2 opakowania po 5) ampułko-strzykawek każdym zawierających po 0,5 mL.

### **5. SPOSÓB I DROGI PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do podawania podskórnego i dożylnego.

Produkt przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności:

Po rozcieńczeniu zużyć w ciągu 24 godzin.

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

TEVA GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
89079 Ulm  
Niemcy

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/08/445/003 2 x 5 ampułko-strzykawek

**13. NUMER SERII**

Seria

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **Oznakowanie zbiorczego opakowania zewnętrznego z blue box**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tevagrastim 48 mln IU/0,8 mL roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

Filgrastym

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda ampułko-strzykawka zawiera 48 milionów jednostek międzynarodowych [mln IU] (480 mikrogramów) filgrastymu w 0,8 mL (60 mln IU/mL, 600 mikrogramów/mL).

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: sodu wodorotlenek, kwas octowy lodowaty, sorbitol, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

Opakowanie zbiorcze: 10 (2 opakowania po 5) ampułko-strzykawkę zawierających 0,8 mL.

#### **5. SPOSÓB I DROGI PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do podawania podskórnego i dożylnego.

Produkt przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności:

Po rozcieńczeniu użyć w ciągu 24 godzin.

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

TEVA GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
89079 Ulm  
Niemcy

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/08/445/007 2 x 5 ampułko-strzykawk

**13. NUMER SERII**

Seria

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**Opakowanie zbiorcze – bez blue box**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tevagrastim 30 mln IU/0,5 mL roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

Filgrastym

### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda ampułko-strzykawką zawiera 30 milionów jednostek międzynarodowych [mln IU] (300 mikrogramów) filgrastymu w 0,5 mL (60 mln IU/mL, 600 mikrogramów/mL).

### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: sodu wodorotlenek, kwas octowy lodowaty, sorbitol, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

5 ampułko-strzykawkę zawierających po 0,5 mL. Część opakowania zbiorczego, nie można sprzedawać oddzielnie.

### **5. SPOSÓB I DROGI PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do podawania podskórnego i dożylnego.

Produkt przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności:

Po rozcieńczeniu zużyć w ciągu 24 godzin.



**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

TEVA GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
89079 Ulm  
Niemcy

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/08/445/003 2 x 5 ampułko-strzykawek

**13. NUMER SERII**

Seria

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Tevagrastim 30 mln IU/0,5 mL

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**Opakowanie zbiorcze – bez blue box**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tevagrastim 48 mln IU/0,8 mL roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

Filgrastym

### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda ampułko-strzykawka zawiera 48 milionów jednostek międzynarodowych [mln IU] (480 mikrogramów) filgrastymu w 0,8 mL (60 mln IU/mL, 600 mikrogramów/mL).

### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: sodu wodorotlenek, kwas octowy lodowaty, sorbitol, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

5 ampułko-strzykawkę zawierających po 0,8 mL. Część opakowania zbiorczego, nie można sprzedawać oddzielnie.

### **5. SPOSÓB I DROGI PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do podawania podskórnego i dożylnego.

Produkt przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności:

Po rozcieńczeniu zużyć w ciągu 24 godzin.

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

TEVA GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
89079 Ulm  
Niemcy

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/08/445/007 2 x 5 ampułko-strzykawek

**13. NUMER SERII**

Seria

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Tevagrastim 48 mln IU/0,8 mL

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**Ampulko-strzykawka**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGI PODANIA**

Tevagrastim 30 mln IU/0,5 mL roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

Filgrastym

SC

IV

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności:

**4. NUMER SERII**

Seria

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

0,5 mL

**6. INNE**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**Ampulko-strzykawka**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGAJ PODANIA**

Tevagrastim 48 mln IU/0,8 mL roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

Filgrastym

SC

IV

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**4. NUMER SERII**

Seria

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

0,8 mL

**6. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

**Tevagrastim 30 mln IU/0,5 mL roztwór do wstrzykiwań lub infuzji**  
**Tevagrastim 48 mln IU/0,8 mL roztwór do wstrzykiwań lub infuzji**

Filgrastym

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

### Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Tevagrastim i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tevagrastim
3. Jak stosować lek Tevagrastim
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Tevagrastim
6. Zawartość opakowania i inne informacje
7. Informacje o samodzielnym podawaniu leku
8. Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego

## 1. Co to jest lek Tevagrastim i w jakim celu się go stosuje

### Co to jest Tevagrastim

Tevagrastim zawiera substancję czynną filgrastym. Filgrastym jest białkiem wytwarzanym w biotechnologii przez bakterie zwane *Escherichia coli*. Tevagrastim należy do grupy białek zwanych cytokinami i wykazuje znaczne podobieństwo do białka naturalnego (czynnika pobudzającego wzrost kolonii granulocytów) wytwarzanego przez organizm człowieka. Filgrastym pobudza szpik kostny (tkankę produkującą komórki krwi) do wytwarzania większej liczby krwinek, a zwłaszcza pewnego rodzaju krwinek białych. Białe ciała krwi pełnią ważną rolę, ponieważ pomagają organizmowi zwalczać zakażenia.

### W jakim celu stosuje się Tevagrastim

Lekarz zalecił lek Tevagrastim w celu zwiększenia produkcji białych krwinek przez organizm. Lekarz poinformuje pacjenta o przyczynach zastosowania leku Tevagrastim. Tevagrastim jest przydatny w kilku różnych sytuacjach, takich jak:

- chemioterapia;
- przeszczep szpiku kostnego;
- ciężka przewlekła neutropenia (mała liczba białych krwinek);
- neutropenia u pacjentów zakażonych wirusem HIV;
- mobilizacja komórek macierzystych krwi obwodowej (w celu pobrania komórek macierzystych krwi).

## 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tevagrastim

### Kiedy nie stosować leku Tevagrastim

- jeśli pacjent ma uczulenie na filgrastym lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem stosowania leku Tevagrastim należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką

- jeśli u pacjenta występuje kaszel, gorączka i trudności w oddychaniu. Może to być spowodowane zaburzeniami płuc (patrz punkt „4. Możliwe działania niepożądane”).
- jeśli u pacjenta występuje niedokrwistość sierpowatokrwinkowa (choroba dziedziczna, charakteryzująca się obecnością sierpowatych czerwonych krwinek);
- jeśli u pacjenta wystąpi ból w lewej górnej części brzucha lub ból w górnej części ramienia. Może to być spowodowane zaburzeniami śledziony (patrz punkt „4. Możliwe działania niepożądane”).
- jeśli u pacjenta występują specyficzne zaburzenia krwi (np. zespół Kostmanna, zespół mielodysplastyczny, różne rodzaje białaczki);
- jeśli u pacjenta występuje osteoporoza. Prawdopodobnie lekarz będzie systematycznie sprawdzać gęstość kości.
- jeśli pacjent ma jakąkolwiek inną chorobę, zwłaszcza jeśli przypuszcza, że jest zakażony.

Jeśli pacjent ma być poddany badaniom obrazowym kości, powinien powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarence, że jest leczony lekiem Tevagrastim.

Podczas stosowania leku Tevagrastim konieczne jest wykonywanie regularnych badań krwi dla określenia liczby neutrofilów i innych krwinek białych. Pozwoli to lekarzowi stwierdzić, w jakim stopniu leczenie jest skuteczne oraz czy powinno być kontynuowane.

### **Tevagrastim a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Nie stosować leku Tevagrastim w ciągu 24 godzin przed chemioterapią i w ciągu 24 godzin po chemioterapii.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie badano działania leku Tevagrastim u kobiet ciężarnych. Dlatego lekarz może zdecydować, że pacjentka nie powinna stosować tego leku.

Nie wiadomo, czy filgrastym przenika do mleka ludzkiego. Dlatego lekarz może zdecydować, że pacjentka karmiąca piersią nie powinna przyjmować tego leku.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Jeśli pacjent odczuwa zmęczenie nie należy prowadzić pojazdów, używać żadnych narzędzi i obsługiwać maszyn.

### **Tevagrastim zawiera sorbitol i sól**

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem leku.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ampułko-strzykawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## **3. Jak stosować lek Tevagrastim**

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.



### **Zalecana dawka to ...**

Dawka leku Tevagrastim u pacjenta zależy od rodzaju leczonej choroby oraz od masy ciała pacjenta. Lekarz poinformuje pacjenta, kiedy przerwać stosowanie leku Tevagrastim. Leczenie może składać się z kilku kuracji lekiem Tevagrastim.

#### Tevagrastim i chemioterapia

Zazwyczaj stosowana dawka leku wynosi 0,5 milionów jednostek międzynarodowych (mln IU) na kilogram masy ciała na dobę. Na przykład, dla pacjentów o masie ciała 60 kg dawka dobową wyniesie 30 milionów jednostek międzynarodowych (mln IU). Pierwszą dawkę leku Tevagrastim pacjent otrzyma zazwyczaj co najmniej 24 godziny po chemioterapii. Leczenie zwykle trwa około 14 dni. Jednak w niektórych rodzajach chorób może zająć konieczność zastosowania dłuższego leczenia, trwającego nawet do jednego miesiąca.

#### Tevagrastim i przeszczep szpiku kostnego

Początkowa dawka leku wynosi zazwyczaj 1 milion jednostek międzynarodowych (mln IU) na kilogram masy ciała na dobę. Na przykład, dla pacjentów o masie ciała 60 kg dawka dobową wyniesie 60 milionów jednostek międzynarodowych (mln IU). Pacjent zazwyczaj otrzymuje pierwszą dawkę leku Tevagrastim co najmniej 24 godziny przed chemioterapią, lecz w ciągu 24 godzin od przeszczepu szpiku kostnego. Lekarz wykona badanie krwi, aby ocenić skuteczność leczenia oraz w celu ustalenia odpowiedniej dawki indywidualnej. Leczenie zostanie przerwane, kiedy u pacjenta liczba krwinek białych we krwi będzie odpowiednia.

#### Tevagrastim i ciężka przewlekła neutropenia

Dawka początkowa wynosi zazwyczaj pomiędzy 0,5 miliona a 1,2 miliona jednostek międzynarodowych (mln IU) na kilogram masy ciała na dobę, podawana w dawce pojedynczej lub w dawkach podzielonych. Następnie lekarz zleci wykonanie badania krwi, aby ocenić skuteczność leczenia i określić, jaka dawka jest najlepsza dla każdego pacjenta. W przypadku neutropenii konieczne jest długotrwałe leczenie lekiem Tevagrastim.

#### Tevagrastim i neutropenia u pacjentów zakażonych wirusem HIV

Dawka początkowa wynosi zazwyczaj pomiędzy 0,1 miliona a 0,4 miliona jednostek międzynarodowych (mln IU) na kilogram masy ciała na dobę. Lekarz będzie regularnie kontrolował wyniki badań krwi, aby ocenić skuteczność leczenia. Po unormowaniu się liczby białych krwinek możliwe jest podawanie leku rzadziej niż raz na dobę. Lekarz będzie nadal zlecał regularne badania krwi i ustali optymalną dawkę dla danego pacjenta. Utrzymanie prawidłowej liczby białych krwinek może wymagać długotrwałego leczenia produktem Tevagrastim.

#### Tevagrastim i mobilizacja komórek macierzystych krwi obwodowej

Jeśli pacjent jest sam dla siebie dawką komórek macierzystych, dawka leku wynosi zazwyczaj 0,5 miliona do 1 miliona jednostek międzynarodowych (mln IU) na kilogram masy ciała na dobę. Leczenie lekiem Tevagrastim trwa do 2 tygodni, a w wyjątkowych przypadkach może potrwać dłużej. Lekarz będzie kontrolował wyniki badań krwi, aby wyznaczyć optymalny czas na pobranie komórek macierzystych.

W przypadku osób będących dawcami komórek macierzystych dla innych pacjentów, zazwyczaj stosowana dawka leku wynosi 1 milion jednostek międzynarodowych (mln IU) na kilogram masy ciała na dobę. Leczenie lekiem Tevagrastim trwa 4 do 5 dni.

### **Sposób podania**

Lek podaje się we wstrzyknięciu: w infuzji dożylniej (iv.) (kroplówka) bądź we wstrzyknięciu podskórnym (sc.) (do tkanki znajdującej się bezpośrednio pod skórą). W przypadku pacjentów otrzymujących lek we wstrzyknięciu podskórnym lekarz może zasugerować, by pacjent nauczył się wykonywać wstrzyknięcie samodzielnie. Lekarz lub pielęgniarka pouczą pacjenta jak to zrobić. Nie należy samodzielnie wykonywać wstrzyknięcia leku bez wcześniejszego przeszkolenia. Część niezbędnych informacji na ten temat znajduje się w końcowej części tej ulotki, jednak odpowiednie leczenie danej choroby wymaga ścisłej i stałej współpracy pacjenta z lekarzem prowadzącym.

### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Tevagrastim**

W przypadku zastosowania większej dawki leku Tevagrastim niż to konieczne, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

### **Pominięcie zastosowania leku Tevagrastim**

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętego wstrzyknięcia leku.

### **Przerwanie stosowania leku Tevagrastim**

Przed przerwaniem stosowania leku Tevagrastim należy zasięgnąć porady lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

### **Ważne działania niepożądane**

- Zgłaszano reakcje alergiczne, takie jak wysypka skórna, obrzęki, swędzące miejsca na skórze oraz ciężkie reakcje alergiczne, objawiające się osłabieniem, spadkiem ciśnienia krwi, trudnościami w oddychaniu i obrzękiem twarzy. Jeśli pacjent podejrzewa wystąpienie takiej reakcji, należy przerwać podawanie leku Tevagrastim i natychmiast zgłosić się po pomoc medyczną.
- Zgłaszano powiększenie śledziony i przypadki pęknięcia śledziony. Niektóre przypadki pęknięć śledziony były śmiertelne. Ważne jest, by natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeśli u pacjenta wystąpi **ból w lewej górnej części brzucha lub w lewym ramieniu**, ponieważ może on być objawem zaburzeń śledziony.
- Kaszel, gorączka i trudności lub ból przy oddychaniu mogą być objawami ciężkich działań niepożądanych w obrębie płuc, takich jak zapalenie płuc lub zespół ostrej niewydolności oddechowej, które mogą być śmiertelne. Jeżeli pacjent ma gorączkę lub inne z wymienionych objawów, powinien natychmiast powiadomić lekarza.
- Ważne jest, aby niezwłocznie zwrócić się do lekarza, jeśli u pacjenta wystąpią następujące działania niepożądane lub ich połączenie:  
obrzęk lub opuchnięcie, które może być związane z rzadszym oddawaniem moczu, trudność w oddychaniu, obrzęk brzucha lub uczucie pełności i ogólne uczucie zmęczenia. Na ogół objawy te rozwijają się w szybkim tempie.  
Mogą to być objawy niezbyt częstej (może dotyczyć nie więcej niż 1 na 100 osób) choroby zwanej “zespołem przesiąkania włosniczek”, która powoduje przesiąkanie krwi z małych naczyń krwionośnych do organizmu pacjenta i wymaga natychmiastowej interwencji lekarskiej.
- Pacjenci cierpiący na niedokrwistość sierpowatokrwinkową powinni poinformować o tym fakcie lekarza prowadzącego zanim rozpoczną przyjmowanie leku Tevagrastim. U niektórych pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową przyjmujących filgrastym doszło do przełomu sierpowatokrwinkowego.
- Jako bardzo częste działanie niepożądane (może występować u więcej niż 1 na 10 osób), filgrastym może powodować ból kości lub mięśni. Należy poradzić się lekarza jaki lek można przyjąć aby zmniejszyć ból.

**U pacjenta mogą wystąpić następujące działania niepożądane:**

### Pacjenci z nowotworem złośliwym

*Bardzo często* (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób):

- zwiększenie aktywności niektórych enzymów wątrobowych lub krwi; wysokie stężenie kwasu moczowego we krwi;
- nudności; wymioty;
- ból klatki piersiowej.

*Często* (mogą występować u mniej niż 1 na 10 osób):

- ból głowy;
- kaszel; ból gardła;
- zaparcia; utrata apetytu; biegunka; zapalenie błon śluzowych (bolesne zapalenie i owrzodzenie błon śluzowych układu pokarmowego);
- łysienie; wysypka;
- zmęczenie; ogólne osłabienie

*Niezbyt często* (mogą występować u mniej niż 1 na 100 osób):

- niezdefiniowany ból.

*Rzadko* (mogą występować u mniej niż 1 na 1 000 osób):

- zaburzenia naczyń (mogące powodować ból, zaczerwienienie i obrzęk kończyn)

*Bardzo rzadko* (mogą występować u mniej niż 1 na 10 000 osób):

- występowanie fioletowych, wypukłych bolesnych zmian na kończynach (niekiedy na twarzy i szyi), którym towarzyszy gorączka (zespół Sweeta); zapalenie naczyń krwionośnych, często z wysypką skórą;
- nasilenie chorób reumatycznych;
- ból lub trudności w oddawaniu moczu.

*Nieznana* (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- odrzucenie przeszczepionego szpiku kostnego;
- przemijające niskie ciśnienie krwi;
- ból i obrzęk stawów, podobny do dny.

### U zdrowych dawców komórek macierzystych

*Bardzo często* (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób):

- zwiększenie liczby białych krwinek; zmniejszenie liczby płytek krwi, co zwiększa ryzyko krwawień lub powstawania siniaków;
- ból głowy

*Często* (mogą występować u mniej niż 1 na 10 osób):

- zwiększenie poziomu niektórych enzymów krwi

*Niezbyt często* (mogą występować u mniej niż 1 na 100 osób):

- zwiększenie poziomu niektórych enzymów wątrobowych; wysokie stężenie kwasu moczowego we krwi;
- nasilenie chorób reumatycznych.

*Nieznana* (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- kaszel; gorączka i trudności z oddychaniem lub odkrztuszanie krwi

### U pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią

*Bardzo często* (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób):

- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, co może spowodować bladą skórę, osłabienie, duszność;

- niskie stężenie glukozy we krwi; zwiększenie poziomu niektórych enzymów krwi, wysokie stężenie kwasu moczowego we krwi;
- krwawienie z nosa.

*Często* (mogą występować u mniej niż 1 na 10 osób):

- zmniejszenie liczby płytek krwi, co zwiększa ryzyko krwawień lub powstawania siniaków;
- ból głowy;
- biegunka;
- powiększenie wątroby;
- łysienie; zapalenie naczyń krwionośnych, często z wysypką skórą; ból w miejscu wstrzyknięcia; wysypka;
- utrata wapnia z kości; ból stawów.

*Niezbyt często* (mogą występować u mniej niż 1 na 100 osób):

- krew w moczu; białko w moczu.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Tevagrastim**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i ampułko-strzykawce po {Termin ważności}. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się zmętnienie roztworu i wytrącone cząstki.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Tevagrastim**

- Substancją czynną leku jest filgrastym. Każdy mL roztworu do wstrzykiwań lub infuzji zawiera 60 milionów jednostek międzynarodowych [mln IU] (600 mikrogramów) filgrastymu  
Tevagrastim 30 mln IU/0,5 mL: Każda ampułko-strzykawka zawiera 30 milionów jednostek międzynarodowych [mln IU] (300 mikrogramów) filgrastymu w 0,5 mL roztworu.  
Tevagrastim 48 mln IU/0,8 mL: Każda ampułko-strzykawka zawiera 48 milionów jednostek międzynarodowych [mln IU] (480 mikrogramów) filgrastymu w 0,8 mL roztworu.
- Pozostałe składniki to: sodu wodorotlenek, kwas octowy lodowaty, sorbitol, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań.

### **Jak wygląda lek Tevagrastim i co zawiera opakowanie**

Tevagrastim jest roztworem do wstrzykiwań lub infuzji, znajdującym się w ampułko-strzykawce. Tevagrastim ma postać klarownego, bezbarwnego roztworu. Każda ampułko-strzykawka zawiera 0,5 mL lub 0,8 mL roztworu.

Tevagrastim jest dostępny w opakowaniach zawierających po 1, 5 lub 10 ampułko-strzykawek lub opakowaniach zbiorczych po 10 (2 opakowania po 5) ampułko-strzykawek z igłą iniekcyjną oraz z osłoną zabezpieczającą igłę lub bez osłony.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **Podmiot odpowiedzialny**

TEVA GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
89079 Ulm  
Niemcy

#### **Wytwórca**

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251 007 111

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 731 402 08

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66 77 55 90

#### **Ελλάδα**

Teva Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

#### **Österreich**

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

#### **España**

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

#### **Polska**

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

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 1 55 91 78 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321740

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42 12 11 00

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977 628500

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

**7. Informacje o samodzielnym podawaniu leku**

Ta część ulotki zawiera informacje dotyczące samodzielnego wykonania wstrzyknięcia leku Tevagrastim. Ważne jest, by pacjent nie wykonywał wstrzyknięcia samodzielnie, jeśli nie zostanie odpowiednio przeszkolony przez lekarza prowadzącego lub pielęgniarkę. W razie jakichkolwiek wątpliwości dotyczących samodzielnego wykonania wstrzyknięcia lub jakichkolwiek pytań należy zwrócić się o pomoc do lekarza lub pielęgniarki.

Po wykonaniu wstrzyknięcia zużyte strzykawki należy umieścić w szczelnym pojemniku odpornym na uszkodzenia.

**W jaki sposób samodzielnie wykonać wstrzyknięcie leku Tevagrastim?**

Lek należy wstrzyknąć w tkankę znajdującą się tuż pod skórą. Taki sposób podania leku nazywa się wstrzyknięciem podskórnym. Wstrzyknięcie należy wykonywać o tej samej porze każdego dnia.

**Potrzebny sprzęt**

Aby samodzielnie wykonać wstrzyknięcie leku, potrzebne będą:

- ampułko-strzykawka z lekiem Tevagrastim;
- wacik nasączony alkoholem lub innym środkiem dezynfekującym;
- pojemnik odporny na uszkodzenia (plastikowy pojemnik pobrany ze szpitala lub apteki) do bezpiecznego usuwania zużytych strzykawek.

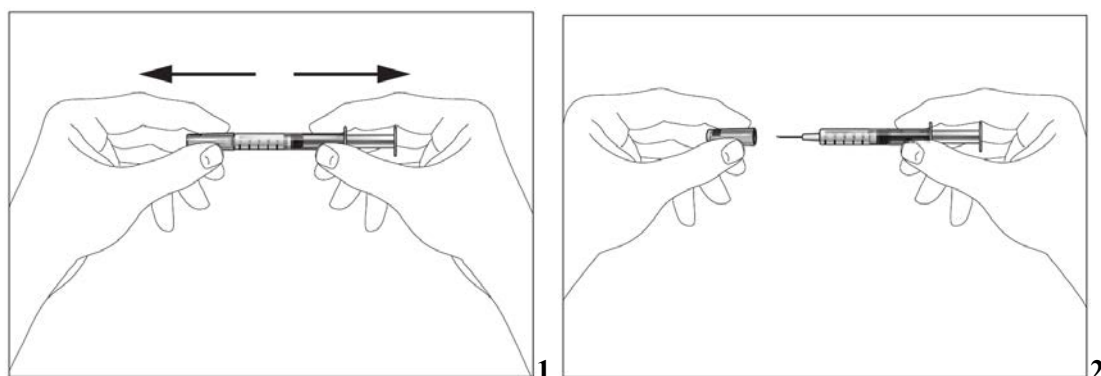
### Co należy zrobić przed samodzielnym wstrzyknięciem leku Tevagrastim?

1. Należy starać się, by codzienne wstrzyknięcie było wykonywane w przybliżeniu o tej samej porze.
2. Wyjąć ampułko-strzykawkę z lekiem Tevagrastim z lodówki.
3. Sprawdzić datę ważności podaną na etykiecie ampułko-strzykawki (EXP). Nie należy używać leku po upływie ostatniego dnia miesiąca wskazanego na opakowaniu.
4. Sprawdzić wygląd leku Tevagrastim. Lek musi mieć postać klarownego, bezbarwnego płynu. Jeśli w roztworze widoczne są cząstki, nie wolno używać leku.
5. Dla większego komfortu użytkownika należy odstawić ampułko-strzykawkę na 30 minut, by roztwór osiągnął temperaturę pokojową lub potrzymać ampułko-strzykawkę w dłoni przez kilka minut. Nie należy stosować żadnych innych sposobów ogrzania leku Tevagrastim (np. leku *nie* należy podgrzewać w mikrofalówce ani w ciepłej wodzie).
6. **Nie** należy zdejmować osłonki z ampułko-strzykawki do chwili wykonania wstrzyknięcia.
7. **Starannie umyć ręce.**
8. Umieścić wszystkie przedmioty niezbędne do wykonania wstrzyknięcia (ampułko-strzykawkę z lekiem, wacik nasączony alkoholem i pojemnik odporny na uszkodzenia) w wygodnym, dobrze oświetlonym miejscu z dobrym dostępem.

### Jak przygotować ampułko-strzykawkę z lekiem Tevagrastim do wstrzyknięcia?

Przed wstrzyknięciem leku Tevagrastim należy wykonać następujące czynności:

1. Trzymając tłok strzykawki delikatnie zdjąć osłonkę igły bez obracania nią. Należy pociągnąć za osłonkę ruchem po linii prostej, jak pokazano na rysunkach 1 i 2. Nie należy dotykać igły ani popychać tłoka strzykawki.

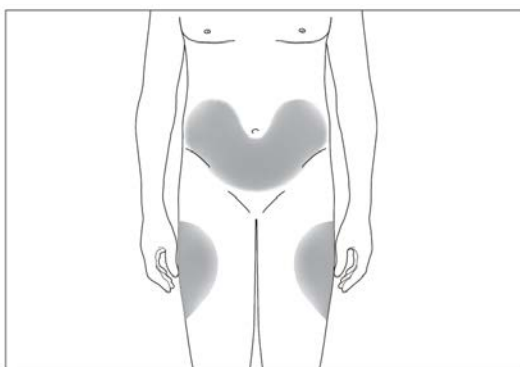


2. W ampułko-strzykawce mogą znajdować się pojedyncze pęcherzyki powietrza. W takim przypadku należy delikatnie opukać tłok strzykawki palcami, by pęcherzyki powietrza zebrały się w górnej części strzykawki. Trzymając strzykawkę skierowaną do góry należy usunąć zalegające w niej powietrze popychając tłok do góry.
3. Na tłoku strzykawki widoczna jest podziałka. Tłok strzykawki należy popchnąć do góry aż do liczby (mL) odpowiadającej dawce leku Tevagrastim przepisanej przez lekarza.
4. Należy ponownie upewnić się, że w strzykawce znajduje się prawidłowa dawka leku Tevagrastim.
5. Ampułko-strzykawka jest gotowa do użytku.

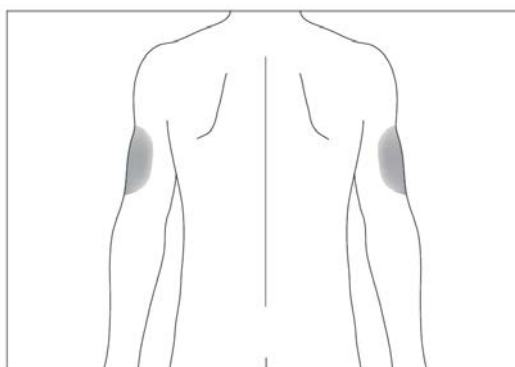
### W jakie miejsca należy wstrzyknąć lek?

Najlepszymi miejscami do samodzielnego wykonania wstrzyknięcia są:

- górne części ud; i
- brzuch, z wyjątkiem okolicy pępka (patrz rysunek 3).



3



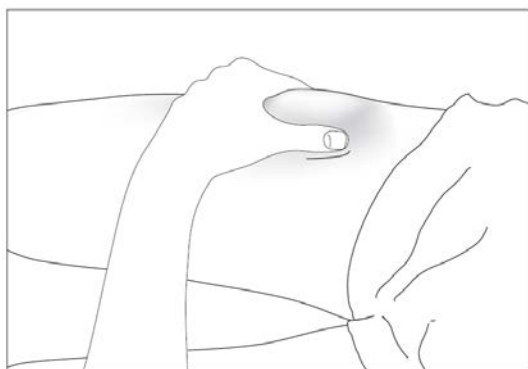
4

Jeśli wstrzyknięcie wykonuje inna osoba, może również wstrzyknąć lek w tylną część ramion (patrz rysunek 4).

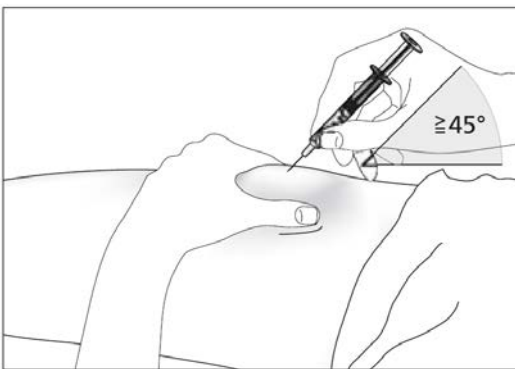
Miejsce wstrzyknięcia leku należy codziennie zmieniać, by uniknąć bólu z powodu powtarzającego się wstrzyknięcia w jednym miejscu.

### W jaki sposób wykonać wstrzyknięcie leku?

1. Zdezynfekować miejsce wstrzyknięcia wacikiem nasączonym alkoholem, a następnie uchwycić fałd skóry pomiędzy kciuk a palec wskazujący, bez nadmiernego uciskania go (patrz rysunek 5).
2. Wprowadzić igłę przez skórę, zgodnie z instrukcją pielęgniarki lub lekarza (patrz rysunek 6).
3. Delikatnie pociągnąć za tłok upewniając się, że nie doszło do przekłucia naczynia krwionośnego. Jeśli w strzykawce pojawi się krew, należy wyjąć igłę i wykonać ponowne wkłucie w innym miejscu.
4. Płyn wstrzykiwać wolno i równomiernie, cały czas utrzymując skórę pomiędzy palcami.
5. Należy wstrzyknąć tylko dawkę przepisaną przez lekarza.
6. Po wstrzyknięciu płynu wyjąć igłę i zwolnić ucisk.
7. Każdą strzykawkę można stosować wyłącznie do jednego wstrzyknięcia. Nie należy wykorzystywać nieużytego leku Tevagrastim pozostałego w strzykawce.



5



6

### Uwaga

W przypadku jakichkolwiek pytań należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki po pomoc lub poradę.

### Usuwanie zużytych strzykawk

- Nie należy nakładać osłonek na zużyte igły.
- Zużyte strzykawki włożyć do szczelnego pojemnika odpornego na uszkodzenia, a pojemnik ten przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Pojemnik ze strzykawką usunąć w sposób zgodny ze wskazówkami danymi przez lekarza, pielęgniarkę lub farmaceutę.
- Nigdy nie należy wrzucać zużytych strzykawk do domowego kosza na odpadki.

## 8. Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego



Tevagrastim nie zawiera żadnych środków konserwujących. Biorąc po uwagę możliwe ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego, strzykawki z produktem Tevagrastim są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użycia.

Przypadkowe narażenie na działanie temperatur zamrażania nie ma negatywnego wpływu na stabilność produktu Tevagrastim.

Tevagrastim nie powinien być rozcieńczany roztworami chlorku sodu. Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych poniżej. Rozcieńczony filgrastym może ulegać adsorpcji na szkle i tworzywach sztucznych, z wyjątkiem rozcieńczeń wymienionych poniżej.

W razie potrzeby Tevagrastim można rozcieńczyć roztworem glukozy do infuzji 50 mg/mL (5%) . Nigdy nie zaleca się rozcieńczania do końcowego stężenia poniżej 0,2 mln IU (2 µg) na mL. Przed zastosowaniem należy obejrzeć roztwór. Tylko przezroczyste roztwory bez wytrąconych cząstek nadają się do użytku. W przypadku pacjentów leczonych filgrastymem rozcieńczonym do stężenia poniżej 1,5 mln IU na mL, do roztworu należy dodać ludzkiej albuminy osocza (HSA) tak, aby uzyskać stężenie końcowe 2 mg/mL. Przykład: w przypadku końcowej objętości wynoszącej 20 mL do całkowitej dawki filgrastymu mniejszej niż 30 mln IU (300 µg) należy dodać 0,2 mL roztworu ludzkiej albuminy 200 mg/mL (20%). Po rozcieńczeniu roztworem glukozy do infuzji 50 mg/mL (5%) , Tevagrastim wykazuje zgodność ze szkłem i wieloma tworzywami sztucznymi, w tym PCW, poliolefiną (kopolimerem polipropylenu i polietylenu) i polipropylenem.

Po rozcieńczeniu: potwierdzono stabilność chemiczną i fizyczną gotowego do użycia rozcieńczonego roztworu do infuzji w ciągu 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt powinien zostać zużyty natychmiast. Jeżeli produkt nie zostanie zużyty bezpośrednio, pomimo aseptycznych i kontrolowanych warunków podczas rozcieńczania, użytkownik bierze odpowiedzialność za czas oraz warunki przechowywania gotowego do użycia produktu leczniczego, co standardowo nie powinno przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C.

#### Stosowanie ampułko-strzykawki bez osłony zabezpieczającej igłę

Podać dawkę zgodnie ze standardowym protokołem.

#### Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

**Tevagrastim 30 mln IU/0,5 mL roztwór do wstrzykiwań lub infuzji**  
**Tevagrastim 48 mln IU/0,8 mL roztwór do wstrzykiwań lub infuzji**

Filgrastym

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

### Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Tevagrastim i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tevagrastim
3. Jak stosować lek Tevagrastim
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Tevagrastim
6. Zawartość opakowania i inne informacje
7. Informacje o samodzielnym podawaniu leku
8. Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego

## 1. Co to jest lek Tevagrastim i w jakim celu się go stosuje

### Co to jest Tevagrastim

Tevagrastim zawiera substancję czynną filgrastym. Filgrastym jest białkiem wytwarzanym w biotechnologii przez bakterie zwane *Escherichia coli*. Tevagrastim należy do grupy białek zwanych cytokinami i wykazuje znaczne podobieństwo do białka naturalnego (czynnika pobudzającego wzrost kolonii granulocytów) wytwarzanego przez organizm człowieka. Filgrastym pobudza szpik kostny (tkankę produkującą komórki krwi) do wytwarzania większej liczby krwinek, a zwłaszcza pewnego rodzaju krwinek białych. Białe ciała krwi pełnią ważną rolę, ponieważ pomagają organizmowi zwalczać zakażenia.

### W jakim celu stosuje się Tevagrastim

Lekarz zalecił lek Tevagrastim w celu zwiększenia produkcji białych krwinek przez organizm. Lekarz poinformuje pacjenta o przyczynach zastosowania leku Tevagrastim. Tevagrastim jest przydatny w kilku różnych sytuacjach, takich jak:

- chemioterapia;
- przeszczep szpiku kostnego;
- ciężka przewlekła neutropenia (mała liczba białych krwinek);
- neutropenia u pacjentów zakażonych wirusem HIV;
- mobilizacja komórek macierzystych krwi obwodowej (w celu pobrania komórek macierzystych krwi).

## 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tevagrastim

### Kiedy nie stosować leku Tevagrastim

- jeśli pacjent ma uczulenie na filgrastym lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem stosowania leku Tevagrastim należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką

- jeśli u pacjenta występuje kaszel, gorączka i trudności w oddychaniu. Może to być spowodowane zaburzeniami płuc (patrz punkt „4. Możliwe działania niepożądane”).
- jeśli u pacjenta występuje niedokrwistość sierpowatokrwinkowa (choroba dziedziczna, charakteryzująca się obecnością sierpowatych czerwonych krwinek);
- jeśli u pacjenta wystąpi ból w lewej górnej części brzucha lub ból w górnej części ramienia. Może to być spowodowane zaburzeniami śledziony (patrz punkt „4. Możliwe działania niepożądane”).
- jeśli u pacjenta występują specyficzne zaburzenia krwi (np. zespół Kostmanna, zespół mielodysplastyczny, różne rodzaje białaczki);
- jeśli u pacjenta występuje osteoporoza. Prawdopodobnie lekarz będzie systematycznie sprawdzać gęstość kości.
- jeśli pacjent ma jakąkolwiek inną chorobę, zwłaszcza jeśli przypuszcza, że jest zakażony.

Jeśli pacjent ma być poddany badaniom obrazowym kości, powinien powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarence, że jest leczony lekiem Tevagrastim.

Podczas stosowania leku Tevagrastim konieczne jest wykonywanie regularnych badań krwi dla określenia liczby neutrofilów i innych krwinek białych. Pozwoli to lekarzowi stwierdzić, w jakim stopniu leczenie jest skuteczne oraz czy powinno być kontynuowane.

### **Tevagrastim a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Nie stosować leku Tevagrastim w ciągu 24 godzin przed chemioterapią i w ciągu 24 godzin po chemioterapii.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie badano działania leku Tevagrastim u kobiet ciężarnych. Dlatego lekarz może zdecydować, że pacjentka nie powinna stosować tego leku.

Nie wiadomo, czy filgrastym przenika do mleka ludzkiego. Dlatego lekarz może zdecydować, że pacjentka karmiąca piersią nie powinna przyjmować tego leku.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Jeśli pacjent odczuwa zmęczenie, nie należy prowadzić pojazdów, używać żadnych narzędzi i obsługiwać maszyn.

### **Tevagrastim zawiera sorbitol i sól**

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem leku.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ampułko-strzykawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## **3. Jak stosować lek Tevagrastim**

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### **Zalecana dawka to...**

Dawka leku Tevagrastim u pacjenta zależy od rodzaju leczonej choroby oraz od masy ciała pacjenta. Lekarz poinformuje pacjenta, kiedy przerwać stosowanie leku Tevagrastim. Leczenie może składać się z kilku kuracji lekiem Tevagrastim.

### Tevagrastim i chemioterapia

Zazwyczaj stosowana dawka leku wynosi 0,5 milionów jednostek międzynarodowych (mln IU) na kilogram masy ciała na dobę. Na przykład, dla pacjentów o masie ciała 60 kg dawka dobową wyniesie 30 milionów jednostek międzynarodowych (mln IU). Pierwszą dawkę leku Tevagrastim pacjent otrzyma zazwyczaj co najmniej 24 godziny po chemioterapii. Leczenie zwykle trwa około 14 dni. Jednak w niektórych rodzajach chorób może zajść konieczność zastosowania dłuższego leczenia, trwającego nawet do jednego miesiąca.

### Tevagrastim i przeszczep szpiku kostnego

Początkowa dawka leku wynosi zazwyczaj 1 milion jednostek międzynarodowych (mln IU) na kilogram masy ciała na dobę. Na przykład, dla pacjentów o masie ciała 60 kg dawka dobową wyniesie 60 milionów jednostek międzynarodowych (mln IU). Pacjent zazwyczaj otrzymuje pierwszą dawkę leku Tevagrastim co najmniej 24 godziny przed chemioterapią, lecz w ciągu 24 godzin od przeszczepu szpiku kostnego. Lekarz wykona badanie krwi, aby ocenić skuteczność leczenia oraz w celu ustalenia odpowiedniej dawki indywidualnej. Leczenie zostanie przerwane, kiedy u pacjenta liczba krwinek białych we krwi będzie odpowiednia.

### Tevagrastim i ciężka przewlekła neutropenia

Dawka początkowa wynosi zazwyczaj pomiędzy 0,5 miliona a 1,2 miliona jednostek międzynarodowych (mln IU) na kilogram masy ciała na dobę, podawana w dawce pojedynczej lub w dawkach podzielonych. Następnie lekarz zleci wykonanie badania krwi, aby ocenić skuteczność leczenia i określić, jaka dawka jest najlepsza dla każdego pacjenta. W przypadku neutropenii konieczne jest długotrwałe leczenie lekiem Tevagrastim.

### Tevagrastim i neutropenia u pacjentów zakażonych wirusem HIV

Dawka początkowa wynosi zazwyczaj pomiędzy 0,1 miliona a 0,4 miliona jednostek międzynarodowych (mln IU) na kilogram masy ciała na dobę. Lekarz będzie regularnie kontrolował wyniki badań krwi, aby ocenić skuteczność leczenia. Po unormowaniu się liczby białych krwinek możliwe jest podawanie leku rzadziej niż raz na dobę. Lekarz będzie nadal zlecał regularne badania krwi i ustali optymalną dawkę dla danego pacjenta. Utrzymanie prawidłowej liczby białych krwinek może wymagać długotrwałego leczenia produktem Tevagrastim.

### Tevagrastim i mobilizacja komórek macierzystych krwi obwodowej

Jeśli pacjent jest sam dla siebie dawcą komórek macierzystych, dawka leku wynosi zazwyczaj 0,5 miliona do 1 miliona jednostek międzynarodowych (mln IU) na kilogram masy ciała na dobę. Leczenie lekiem Tevagrastim trwa do 2 tygodni, a w wyjątkowych przypadkach może potrwać dłużej. Lekarz będzie kontrolował wyniki badań krwi, aby wyznaczyć optymalny czas na pobranie komórek macierzystych.

W przypadku osób będących dawcami komórek macierzystych dla innych pacjentów, zazwyczaj stosowana dawka leku wynosi 1 milion jednostek międzynarodowych (mln IU) na kilogram masy ciała na dobę. Leczenie lekiem Tevagrastim trwa 4 do 5 dni.

### **Sposób podania**

Lek podaje się we wstrzyknięciu: w infuzji dożylną (iv.) (kroplówka) bądź we wstrzyknięciu podskórnym (sc.) (do tkanki znajdującej się bezpośrednio pod skórą). W przypadku pacjentów otrzymujących lek we wstrzyknięciu podskórnym lekarz może zasugerować, by pacjent nauczył się wykonywać wstrzyknięcie samodzielnie. Lekarz lub pielęgniarka pouczą pacjenta jak to zrobić. Nie należy samodzielnie wykonywać wstrzyknięcia leku bez wcześniejszego przeszkolenia. Część

niezbędnych informacji na ten temat znajduje się w końcowej części tej ulotki, jednak odpowiednie leczenie danej choroby wymaga ścisłej i stałej współpracy pacjenta z lekarzem prowadzącym.

#### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Tevagrastim**

W przypadku zastosowania większej dawki leku Tevagrastim niż to konieczne, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

#### **Pominięcie zastosowania leku Tevagrastim**

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętego wstrzyknięcia leku.

#### **Przerwanie stosowania leku Tevagrastim**

Przed przerwaniem stosowania leku Tevagrastim należy zasięgnąć porady lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

### **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

#### **Ważne działania niepożądane**

- Zgłaszano reakcje alergiczne, takie jak wysypka skórna, obrzęki, swędzące miejsca na skórze oraz ciężkie reakcje alergiczne, objawiające się osłabieniem, spadkiem ciśnienia krwi, trudnościami w oddychaniu i obrzękiem twarzy. Jeśli pacjent podejrzewa wystąpienie takiej reakcji, należy przerwać podawanie leku Tevagrastim i natychmiast zgłosić się po pomoc medyczną.
- Zgłaszano powiększenie śledziony i przypadki pęknięcia śledziony. Niektóre przypadki pęknięć śledziony były śmiertelne. Ważne jest, by natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeśli u pacjenta wystąpi **ból w lewej górnej części brzucha lub w lewym ramieniu**, ponieważ może on być objawem zaburzeń śledziony.
- Kaszel, gorączka i trudności lub ból przy oddychaniu mogą być objawami ciężkich działań niepożądanych w obrębie płuc, takich jak zapalenie płuc lub zespół ostrej niewydolności oddechowej, które mogą być śmiertelne. Jeżeli pacjent ma gorączkę lub inne z wymienionych objawów, powinien natychmiast powiadomić lekarza.
- Ważne jest, aby niezwłocznie zwrócić się do lekarza, jeśli u pacjenta wystąpią następujące działania niepożądane lub ich połączenie:  
obrzęk lub opuchnięcie, które może być związane z rzadszym oddawaniem moczu, trudność w oddychaniu, obrzęk brzucha lub uczucie pełności i ogólne uczucie zmęczenia. Na ogół objawy te rozwijają się w szybkim tempie.  
Mogą to być objawy niezbyt częstej (może dotyczyć nie więcej niż 1 na 100 osób) choroby zwanej “zespołem przesiąkania włosniczek”, która powoduje przesiąkanie krwi z małych naczyń krwionośnych do organizmu pacjenta i wymaga natychmiastowej interwencji lekarskiej.
- Pacjenci z niedokrwistością sierpowatokrwinkową powinni poinformować o tym fakcie lekarza prowadzącego zanim rozpoczną przyjmowanie leku Tevagrastim. U niektórych pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową przyjmujących filgrastym doszło do przełomu sierpowatokrwinkowego.
- Jako bardzo częste działanie niepożądane (może występować u więcej niż 1 na 10 osób), filgrastym może powodować ból kości lub mięśni. Należy poradzić się lekarza, jaki lek można przyjąć, aby zmniejszyć ból.

## **U pacjenta mogą wystąpić następujące działania niepożądane:**

### Pacjenci z nowotworem złośliwym

*Bardzo często* (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób):

- zwiększenie aktywności niektórych enzymów wątrobowych lub krwi; wysokie stężenie kwasu moczowego we krwi;
- nudności; wymioty;
- ból klatki piersiowej.

*Często* (mogą występować u mniej niż 1 na 10 osób):

- ból głowy;
- kaszel; ból gardła;
- zaparcia; utrata apetytu; biegunka; zapalenie błon śluzowych (bolesne zapalenie i owrzodzenie błon śluzowych układu pokarmowego);
- łysienie; wysypka;
- zmęczenie; ogólne osłabienie

*Niezbyt często* (mogą występować u mniej niż 1 na 100 osób):

- niezdefiniowany ból.

*Rzadko* (mogą występować u mniej niż 1 na 1 000 osób):

- zaburzenia naczyń (mogące powodować ból, zaczerwienienie i obrzęk kończyn)

*Bardzo rzadko* (mogą występować u mniej niż 1 na 10 000 osób):

- występowanie fioletowych, wypukłych bolesnych zmian na kończynach (niekiedy na twarzy i szyi), którym towarzyszy gorączka (zespół Sweeta); zapalenie naczyń krwionośnych, często z wysypką skórą;
- nasilenie chorób reumatycznych;
- ból lub trudności w oddawaniu moczu.

*Nieznana* (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- odrzucenie przeszczepionego szpiku kostnego;
- przemijające niskie ciśnienie krwi;
- ból i obrzęk stawów, podobny do dny.

### U zdrowych dawców komórek macierzystych

*Bardzo często* (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób):

- zwiększenie liczby białych krwinek; zmniejszenie liczby płytek krwi, co zwiększa ryzyko krwawień lub powstawania siniaków;
- ból głowy

*Często* (mogą występować u mniej niż 1 na 10 osób):

- zwiększenie poziomu niektórych enzymów krwi.

*Niezbyt często* (mogą występować u mniej niż 1 na 100 osób):

- zwiększenie poziomu niektórych enzymów wątrobowych; wysokie stężenie kwasu moczowego we krwi;
- nasilenie chorób reumatycznych.

*Nieznana* (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- kaszel; gorączka i trudności z oddychaniem lub odkrztuszanie krwi.

### U pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią

*Bardzo często* (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób):

- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, co może spowodować bladą skórę, osłabienie, duszność;
- niskie stężenie glukozy we krwi; zwiększenie poziomu niektórych enzymów krwi, wysokie stężenie kwasu moczowego we krwi;
- krwawienie z nosa.

*Często* (mogą występować u mniej niż 1 na 10 osób):

- zmniejszenie liczby płytek krwi, co zwiększa ryzyko krwawień lub powstawania siniaków;
- ból głowy;
- biegunka;
- powiększenie wątroby;
- łysienie; zapalenie naczyń krwionośnych, często z wysypką skórą; ból w miejscu wstrzyknięcia; wysypka;
- utrata wapnia z kości; ból stawów.

*Niezbyt często* (mogą występować u mniej niż 1 na 100 osób):

- krew w moczu; białko w moczu.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Tevagrastim**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i ampułko-strzykawce po {Termin ważności}. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się zmętnienie roztworu i wytrącone cząstki.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Tevagrastim**

- Substancją czynną leku jest filgrastym. Każdy mL roztworu do wstrzykiwań lub infuzji zawiera 60 milionów jednostek międzynarodowych [mln IU] (600 mikrogramów) filgrastymu  
Tevagrastim 30 mln IU/0,5 mL: Każda ampułko-strzykawka zawiera 30 milionów jednostek międzynarodowych [mln IU] (300 mikrogramów) filgrastymu w 0,5 mL roztworu.  
Tevagrastim 48 mln IU/0,8 mL: Każda ampułko-strzykawka zawiera 48 milionów jednostek międzynarodowych [mln IU] (480 mikrogramów) filgrastymu w 0,8 mL roztworu.
- Pozostałe składniki to: sodu wodorotlenek, kwas octowy lodowaty, sorbitol, polisorbitat 80, woda do wstrzykiwań.

### **Jak wygląda lek Tevagrastim i co zawiera opakowanie**

Tevagrastim jest roztworem do wstrzykiwań lub infuzji, znajdującym się w ampułko-strzykawce. Tevagrastim ma postać klarownego, bezbarwnego roztworu. Każda ampułko-strzykawka zawiera 0,5 mL lub 0,8 mL roztworu.

Tevagrastim jest dostępny w opakowaniach zawierających po 1, 5 lub 10 ampułko-strzykawek lub opakowaniach zbiorczych po 10 (2 opakowania po 5) ampułko-strzykawek z igłą iniekcyjną oraz z osłoną zabezpieczającą igłę lub bez osłony. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **Podmiot odpowiedzialny**

TEVA GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
89079 Ulm  
Niemcy

#### **Wytwórca**

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251 007 111

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 731 402 08

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66 77 55 90

#### **Ελλάδα**

Teva Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

#### **Österreich**

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

#### **España**

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

#### **Polska**

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



**France**

Teva Santé  
Tél: +33 1 55 91 78 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321740

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42 12 11 00

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977 628500

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

**7. Informacje o samodzielnym podawaniu leku**

Ta część ulotki zawiera informacje dotyczące samodzielnego wykonania wstrzyknięcia leku Tevagrastim. Ważne jest, by pacjent nie wykonywał wstrzyknięcia samodzielnie, jeśli nie zostanie odpowiednio przeszkolony przez lekarza prowadzącego lub pielęgniarkę. W razie jakichkolwiek wątpliwości dotyczących samodzielnego wykonania wstrzyknięcia lub jakichkolwiek pytań należy zwrócić się o pomoc do lekarza lub pielęgniarki.

**W jaki sposób samodzielnie wykonać wstrzyknięcie leku Tevagrastim?**

Lek należy wstrzyknąć w tkankę znajdującą się tuż pod skórą. Taki sposób podania leku nazywa się wstrzyknięciem podskórnym. Wstrzyknięcie należy wykonywać o tej samej porze każdego dnia.

**Potrzebny sprzęt**

Aby samodzielnie wykonać wstrzyknięcie leku, potrzebne będą:

- ampułko-strzykawka z lekiem Tevagrastim;
- wacik nasączony alkoholem lub innym środkiem dezynfekującym.

**Co należy zrobić przed samodzielnym wstrzyknięciem leku Tevagrastim?**

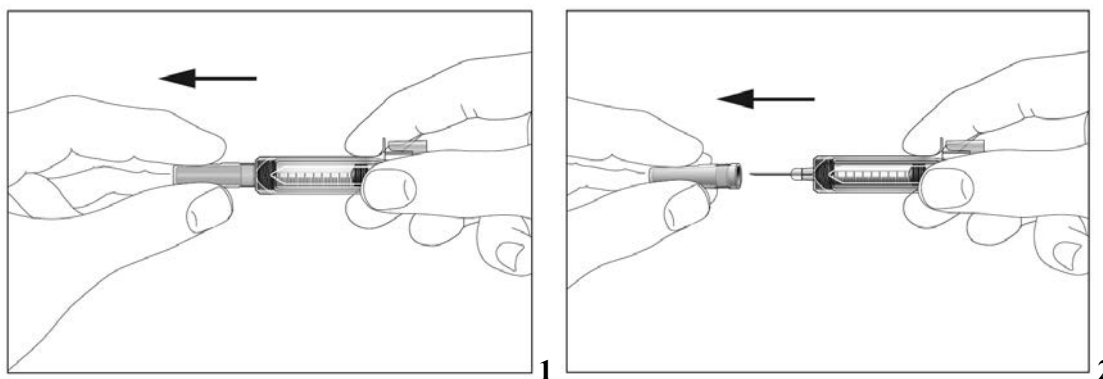
1. Należy starać się, by codzienne wstrzyknięcie było wykonywane w przybliżeniu o tej samej porze.
2. Wyjąć ampułko-strzykawkę z lekiem Tevagrastim z lodówki.

3. Sprawdzić datę ważności podaną na etykiecie ampułko-strzykawkę (EXP). Nie należy używać leku po upływie ostatniego dnia miesiąca wskazanego na opakowaniu.
4. Sprawdzić wygląd leku Tevagrastim. Lek musi mieć postać klarownego, bezbarwnego płynu. Jeśli w roztworze widoczne są cząstki, nie wolno używać leku.
5. Dla większego komfortu użytkownika należy odstawić ampułko-strzykawkę na 30 minut, by roztwór osiągnął temperaturę pokojową lub potrzymać ampułko-strzykawkę w dłoni przez kilka minut. Nie należy stosować żadnych innych sposobów ogrzania leku Tevagrastim (np. leku *nie* należy podgrzewać w mikrofalówce ani w ciepłej wodzie).
6. **Nie** należy zdejmować osłonki z ampułko-strzykawkę do chwili wykonania wstrzyknięcia.
7. **Starannie umyć ręce.**
8. Umieścić wszystkie przedmioty niezbędne do wykonania wstrzyknięcia (ampułko-strzykawkę z lekiem i wacik nasączony alkoholem) w wygodnym, dobrze oświetlonym miejscu z dobrym dostępem.

### Jak przygotować ampułko-strzykawkę z lekiem Tevagrastim do wstrzyknięcia?

Przed wstrzyknięciem leku Tevagrastim należy wykonać następujące czynności:

1. Trzymając strzykawkę delikatnie zdjąć osłonkę igły bez obracania nią. Należy pociągnąć za osłonkę ruchem po linii prostej, jak pokazano na rysunkach 1 i 2. Nie należy dotykać igły ani popychać tłoka strzykawkę.

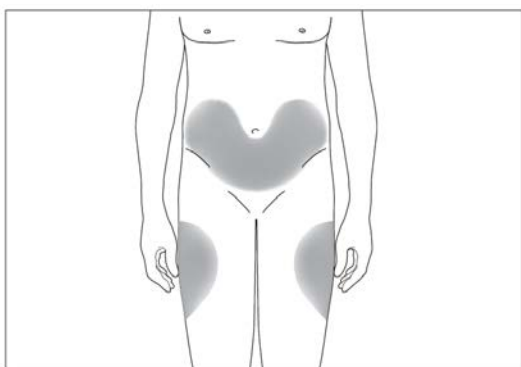


2. W ampułko-strzykawce mogą znajdować się pojedyncze pęcherzyki powietrza. W takim przypadku należy delikatnie opukać tłok strzykawkę palcami, by pęcherzyki powietrza zebrały się w górnej części strzykawkę. Trzymając strzykawkę skierowaną do góry należy usunąć zalegające w niej powietrze popychając tłok do góry.
3. Na tłoku strzykawkę widoczna jest podziałka. Tłok strzykawkę należy popchnąć do góry aż do liczby (mL) odpowiadającej dawce leku Tevagrastim przepisanej przez lekarza.
4. Należy ponownie upewnić się, że w strzykawce znajduje się prawidłowa dawka leku Tevagrastim.
5. Ampułko-strzykawka jest gotowa do użytku.

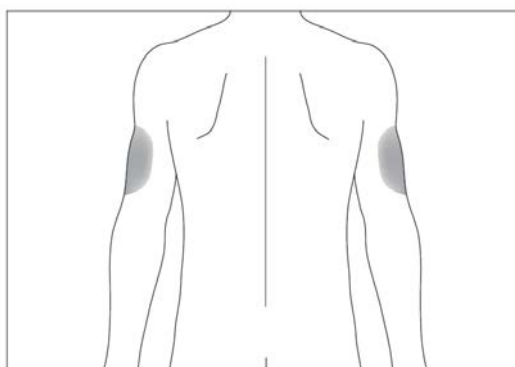
### W jakie miejsca należy wstrzyknąć lek?

Najlepszymi miejscami do samodzielnego wykonania wstrzyknięcia są:

- górne części ud; i
- brzuch, z wyjątkiem okolicy pępka (patrz rysunek 3).



3



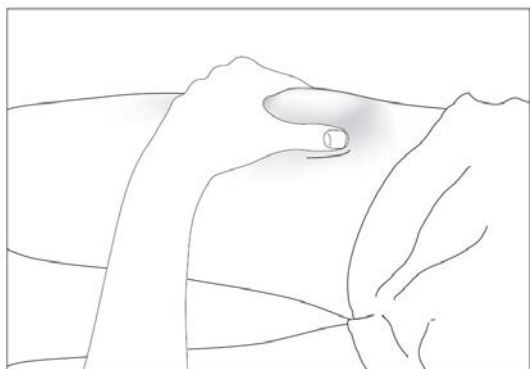
4

Jeśli wstrzyknięcie wykonuje inna osoba, może również wstrzyknąć lek w tylną część ramion (patrz rysunek 4).

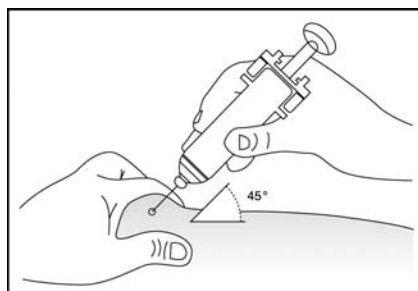
Miejsce wstrzyknięcia leku należy codziennie zmieniać, by uniknąć bólu z powodu powtarzającego się wstrzyknięcia w jednym miejscu.

### W jaki sposób wykonać wstrzyknięcie leku?

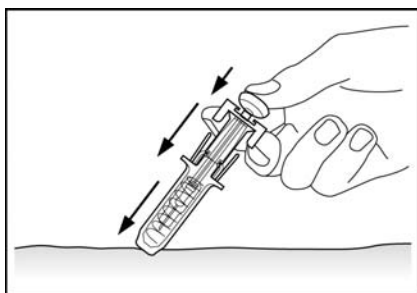
1. Zdezynfekować miejsce wstrzyknięcia wacikiem nasączonym alkoholem, a następnie uchwycić fałd skóry pomiędzy kciuk a palec wskazujący, bez nadmiernego uciskania go (patrz rysunek 5).
2. Wprowadzić igłę przez skórę, zgodnie z instrukcją pielęgniarki lub lekarza (patrz rysunek 6).
3. Delikatnie pociągnąć za tłok upewniając się, że nie doszło do przekłucia naczynia krwionośnego. Jeśli w strzykawce pojawi się krew, należy wyjąć igłę i wykonać ponowne wkłucie w innym miejscu.
4. Cały czas trzymając skórę między palcami powoli i równomiernie naciskać tłok, aż do podania całej dawki i braku możliwości dalszego wciśnięcia tłoka. Nie zwalniać nacisku na tłok!
5. Należy wstrzyknąć tylko dawkę przepisaną przez lekarza.
6. Po wstrzyknięciu płynu wyjąć igłę nadal naciskając tłok, a następnie zwolnić ucisk skóry.
7. Zwolnić ucisk tłoka. Osłona zabezpieczająca igłę szybko zakryje igłę (patrz rysunek 7).



5



6



7

### **Uwaga**

W przypadku jakichkolwiek pytań należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki po pomoc lub poradę.

### **Usuwanie zużytych strzykawk**

- Osłona zabezpieczająca igłę zapobiega ukłuciom igłą po użyciu, więc nie jest wymagane zachowanie szczególnych środków ostrożności przy usuwaniu. Strzykawkę usunąć w sposób zgodny ze wskazówkami danymi przez lekarza, pielęgniarkę lub farmaceutę.

## **8. Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego**

Tevagrastim nie zawiera żadnych środków konserwujących. Biorąc po uwagę możliwe ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego, strzykawki z produktem Tevagrastim są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użycia.

Przypadkowe narażenie na działanie temperatur zamrażania nie ma negatywnego wpływu na stabilność produktu Tevagrastim.

Tevagrastim nie powinien być rozcieńczany roztworami chlorku sodu. Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych poniżej. Rozcieńczony filgrastym może ulegać adsorpcji na szkle i tworzywach sztucznych, z wyjątkiem wymienionych rozcieńczeń poniżej.

W razie potrzeby Tevagrastim można rozcieńczyć roztworem glukozy do infuzji 50 mg/mL (5%). Nigdy nie zaleca się rozcieńczania do końcowego stężenia poniżej 0,2 mln IU (2 µg) na mL. Przed zastosowaniem należy obejrzeć roztwór. Tylko przezroczyste roztwory bez wytrąconych cząstek nadają się do użyciu. W przypadku pacjentów leczonych filgrastymem rozcieńczonym do stężenia poniżej 1,5 mln IU na mL, do roztworu należy dodać ludzkiej albuminy osocza (HSA) tak, aby uzyskać stężenie końcowe 2 mg/mL. Przykład: w przypadku końcowej objętości wynoszącej 20 mL do całkowitej dawki filgrastymu mniejszej niż 30 mln IU (300 µg) należy dodać 0,2 mL roztworu ludzkiej albuminy 200 mg/mL (20%). Po rozcieńczeniu roztworem glukozy do infuzji 50 mg/mL (5%) Tevagrastim wykazuje zgodność ze szkłem i wieloma tworzywami sztucznymi, w tym PCW, poliolefiną (kopolimerem polipropylenu i polietylenu) i polipropylenem.

Po rozcieńczeniu: potwierdzono stabilność chemiczną i fizyczną gotowego do użycia rozcieńczonego roztworu do infuzji w ciągu 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt powinien zostać zużyty natychmiast. Jeżeli produkt nie zostanie zużyty bezpośrednio, pomimo aseptycznych i kontrolowanych warunków podczas rozcieńczania, użytkownik bierze odpowiedzialność za czas oraz warunki przechowywania gotowego do użycia produktu leczniczego, co standardowo nie powinno przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C.

### Stosowanie ampułko-strzykawki z osłoną zabezpieczającą igłę

Osłona zabezpieczająca igłę zakrywa igłę po wykonaniu wstrzyknięcia, co zapobiega ukłuciu igłą. Nie ma to wpływu na normalne działanie strzykawki. Powoli i równomiernie naciskać tłok, aż do podania

całej dawki i braku możliwości dalszego wciśnięcia tłoka. Nadal naciskając tłok strzykawki wyjąć igłę z ciała pacjenta. Osłona zabezpieczająca zakrywa igłę po zwolnieniu tłoka.

### Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.