

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ratiograstim 30 MIU/0,5 ml инжекционен/инфузионен разтвор

Ratiograstim 48 MIU/0,8 ml инжекционен/инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml инжекционен/инфузионен разтвор съдържа 60 милиона международни единици [MIU] (600 µg) филграстим (filgrastim).

Ratiograstim 30 MIU/0,5 ml инжекционен/инфузионен разтвор

Една предварително напълнена спринцовка с 0,5 ml инжекционен/инфузионен разтвор съдържа 30 MIU (300 µg) филграстим.

Ratiograstim 48 MIU/0,8 ml инжекционен/инфузионен разтвор

Една предварително напълнена спринцовка с 0,8 ml инжекционен/инфузионен разтвор съдържа 48 MIU (480 µg) филграстим.

Филграстим (рекомбинантен метионил-човешки гранулоцит-колониостимулиращ фактор) се продуцира в *Escherichia coli* K802 чрез рекомбинантна ДНК технология.

Помощно вещество с известно действие

1 ml от развора съдържа 50 mg сорбитол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен/инфузионен разтвор

Прозрачен, безцветен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ratiograstim е показан за намаляване продължителността на неутропенията и честотата на фебрилната неутропения при пациенти, третирани с утвърдената цитотоксична химиотерапия по повод злокачествени заболявания (с изключение на хронична миелоидна левкемия и миелодиспластични синдроми) и за намаляване продължителността на неутропенията при пациенти с повишен риск за протрахирана тежка неутропения, подложени на миелоаблативна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация. Безопасността и ефикасността на филграстим е сходна при възрастни и деца, подложени на цитотоксична химиотерапия.

Ratiograstim е показан за мобилизация на периферните кръвни стволови клетки (PBPC).

При пациенти, деца или възрастни с тежка вродена, циклична или идиопатична неутропения с абсолютен неутрофилен брой (ANC) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ и предшестващи тежки или рецидивиращи се инфекции е показано дългосрочно приложение на Ratiograstim с цел повишаване броя на неутрофилите и намаляване на честотата и продължителността на свързаните с инфекция събития.

Ratigrastim е показан за лечение на персистираща неутропения (ANC по-малък или равен на $1,0 \times 10^9/l$) при пациенти с напреднала HIV инфекция, за снижаване на риска от бактериални инфекции, когато останалите възможности за овладяването на неутропенията са неподходящи.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията с филграстим трябва да се прилага само в сътрудничество с онкологичен център, натрупал опит в лечението с гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF) и хематологията и притежаващ необходимата диагностична апаратура. Процедурите за мобилизация и афереза трябва да се извършват в сътрудничество с онкохематологичен център с достатъчен стаж в тази област, в който проследяването на хематопоеичните стволови клетки може да се извършва коректно.

Утвърдена цитотоксична химиотерапия

Дозировка

Препоръчителната доза филграстим е 0,5 MIU (5 µg)/kg/ден. Първата доза филграстим трябва да се прилага най-малко 24 часа след цитотоксичната химиотерапия.

При рандомизирани клинични изпитвания е използвана подкожно прилагана доза 23 MIU (230 µg)/m²/ден (4,0 до 8,4 µg/kg/ден).

Ежедневното приложение на филграстим трябва да продължи до преминаването на очакваната най-ниска стойност (надир) на броя на неутрофилите и неговото възстановяване в границите на нормата. След утвърдената химиотерапия за солидни тумори, лимфоми и лимфоидни левкемии се очаква продължителност на лечението, необходимо за покриване на тези критерии, до 14 дни. След индукционното и консолидиращо лечение на остра миелоидна левкемия, продължителността на лечението може да бъде значително по-голяма (до 38 дни) в зависимост от типа, дозата и схемата на използваната цитотоксична химиотерапия.

При пациенти, подложени на цитотоксична химиотерапия, обикновено се наблюдава преходно увеличаване на броя на неутрофилите 1-2 дни след започване на лечението с филграстим. За постигането на траен терапевтичен отговор обаче, лечението с филграстим не трябва да се прекратява преди преминаването на очаквания надир и възстановяването на броя на неутрофилите в границите на нормата. Не се препоръчва преждевременно прекъсване на лечението с филграстим, преди времето на очаквания надир на броя на неутрофилите.

Начин на приложение

Филграстим може да се прилага ежедневно като подкожна инжекция или интравенозна инфузия, разреден в 5 % инфузионен разтвор на глюкоза, в продължение на 30 минути (вж. точка 6.6). В повечето случаи подкожният път на въвеждане е за предпочитане. Има данни от изпитване с приложение на единична доза, че интравенозното приложение може да скъси продължителността на ефекта. Не е ясно клиничното значение на тази находка по отношение на многократно приложение. Изборът на път на въвеждане трябва да зависи от конкретния клиничен случай.

При пациенти, подложени на миелоаблативна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация

Дозировка

Препоръчителната начална доза филграстим е 1,0 MIU (10 µg)/kg/ден.

Първата доза филграстим трябва да се прилага най-малко 24 часа след цитотоксичната химиотерапия и поне 24 часа след костномозъчна инфузия.

След преминаване на надира на броя на неутрофилите, дневната доза филграстим трябва да се титрира спрямо неутрофилния отговор, както следва:

Брой неутрофили	Адаптиране на дозата филграстим
$> 1,0 \times 10^9/l$ за 3 поредни дни	Намаляване до 0,5 MIU (5 µg)/kg/ден
Впоследствие, ако ANC остава $> 1,0 \times 10^9/l$ за още 3 последователни дни	Прекъсване на приема на филграстим
Ако ANC намалее до $< 1,0 \times 10^9/l$ през периода на лечение, дозата филграстим трябва отново да се увеличи в съответствие с горе-описаните стъпки	

ANC = абсолютен брой неутрофили

Начин на приложение

Филграстим може се прилага като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути или 24 часа, или чрез непрекъсната подкожна инфузия в продължение на 24 часа. Филграстим трябва да се разрежда в 20 ml 5 % разтвор на глюкоза (вж. точка 6.6).

За мобилизация на PBPCs при пациенти, подложени на миелосупресивна или миелоаблативна терапия, последвана от автоложна трансплантация на PBPC

Дозировка

Препоръчителната доза филграстим, използван самостоятелно за мобилизация на PBPC е 1,0 MIU (10 µg)/kg/ден за 5-7 последователни дни. График за левкофереза: често 1 или 2 левкоферези, проведени на 5-ия и 6-и ден, са достатъчни. В други случаи са необходими допълнителни левкоферези. Приложението на филграстим трябва да продължава до провеждането на последната левкофереза.

Препоръчителната доза филграстим за мобилизация на PBPC след миелосупресивна химиотерапия е 0,5 MIU (5 µg)/kg/ден от първия ден след приключването на химиотерапията до преминаването на очаквания надир и възстановяването на броя на неутрофилите в границите на нормата. Левкоферезата трябва да се провежда през периода на покачване на ANC от $< 0,5 \times 10^9/l$ до $> 5,0 \times 10^9/l$. При пациенти, на които не е прилагана екстензивна химиотерапия, често една левкофереза е достатъчна. В други случаи се препоръчва провеждането на допълнителни левкоферези.

Начин на приложение

Филграстим за мобилизация на PBPC при самостоятелно използване:

Филграстим може да се прилага като непрекъсната подкожна инфузия в продължение на 24 часа или като подкожна инжекция. За инфузии филграстим трябва да се разрежи в 20 ml 5 % инфузионен разтвор на глюкоза (вж. точка 6.6).

Филграстим за мобилизация на PBPC след миелосупресивна химиотерапия:

Филграстим трябва да се прилага чрез подкожна инжекция.

За мобилизация на PBPCs при здрави донори, преди алогенна трансплантация на PBPC

Дозировка

За мобилизация на PBPC при здрави донори филграстим трябва да се прилага в доза 1,0 MIU (10 µg)/kg/ден в продължение на 4 до 5 последователни дни. Левкоферезата трябва да започне на 5-ия ден и при необходимост да продължи до 6-ия ден с цел набавянето на 4×10^6 CD34⁺ клетки/kg от телесното тегло на реципиента.

Начин на приложение

Филграстим трябва да се прилага чрез подкожна инжекция.

При пациенти с тежка хронична неутропения (SCN)

Дозировка

Вродена неутропения

Препоръчителната начална доза е 1,2 MIU (12 µg)/kg/ден като еднократна доза или разделена на няколко апликации.

Идиопатична или циклична неутропения

Препоръчителната начална доза е 0,5 MIU (5 µg)/kg/ден като еднократна доза или разделена на няколко апликации.

Адаптиране на дозата

Филграстим трябва да се прилага ежедневно чрез подкожна инжекция, докато се достигне и може да се поддържа неутрофилен брой, надвишаващ $1,5 \times 10^9/l$. При получаване на клиничния отговор трябва да се установи минималната ефективна доза за поддържане на това ниво. Необходимо е дългосрочното ежедневно приложение за поддържане на адекватен неутрофилен брой. След терапия от една до две седмици началната доза може да бъде удвоена или намалена наполовина в зависимост от клиничния отговор. След това дозировката може да бъде индивидуално адаптирана на всеки 1 до 2 седмици за поддържане на средния брой неутрофили между $1,5 \times 10^9/l$ и $10 \times 10^9/l$. При пациенти с тежки инфекции може да се обмисли ускорена схема на повишаване на дозата. В клиничните изпитвания 97 % от пациентите с клиничен отговор демонстрират пълно повлияване при доза $\leq 2,4$ MIU (24 µg)/kg/ден. Безопасността на филграстим при дългосрочно приложение в дози, надвишаващи 2,4 MIU (24 µg)/kg/ден при пациенти с SCN, не е установена.

Начин на приложение

Конгенитална, идиопатична или циклична неутропения:

Филграстим трябва да се прилага чрез подкожна инжекция.

При пациенти с HIV инфекция

Дозировка

За обратимост на неутропенията

Препоръчителната начална доза филграстим е 0,1 MIU (1 µg)/kg/ден с титриране максимум до 0,4 MIU (4 µg)/kg/ден до достигане и поддържане на нормалния брой неутрофили (ANC $> 2,0 \times 10^9/l$). При клинични проучвания тези дози предизвикват отговор при > 90 % от пациентите, постигащи обратимост на неутропенията при медиана 2 дни.

При малък брой пациенти (< 10 %) за постигане на обратимост на неутропенията са необходими дози до 1,0 MIU (10 µg)/kg/ден.

За поддържане на нормален брой неутрофили

След постигане на обратимост на неутропенията е необходимо установяване на минималната ефективна доза за поддържането на нормалния брой неутрофили. Препоръчва се начално адаптиране на дозата, целящо промяна на дневната доза с 30 MIU (300 µg)/ден. В зависимост от ANC на пациента може да се наложи допълнително адаптиране на дозата за поддържане броя на неутрофилите $> 2,0 \times 10^9/l$. При клинични проучвания приложението на 30 MIU (300 µg)/ден в продължение на 1-7 дни на седмица е необходимо за поддържането на ANC $> 2,0 \times 10^9/l$ с

медиана на честотата на приложение 3 дни на седмица. Може да е необходимо дългосрочно приложение с цел поддържане на $ANC > 2,0 \times 10^9/L$.

Начин на приложение

Обратимост на неутропенията или за поддържане на нормален брой неутрофили: Филграстим трябва да се прилага чрез подкожна инжекция.

Специални популации

Старческа възраст

Клиничните изпитвания с филграстим обхващат малък брой пациенти в старческа възраст, но специални проучвания не са провеждани. Затова не могат да бъдат дадени специални препоръки относно дозировката.

Пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност

Проучванията на филграстим при пациенти с тежка функционална бъбречна или чернодробна недостатъчност показват сходство на фармакокинетичния и фармакодинамичния профил с този при здрави индивиди. Затова, при тези обстоятелства, не се налага адаптиране на дозата.

Педиатрична употреба при SCN и злокачествени заболявания

В програмата за проучване на тежка хронична неутропения (SCN), 65 % от изследваните пациенти са под 18-годишна възраст. Ефикасността на лечението е ясна при тази възрастова група, в която повечето пациенти са с вродена неутропения. Не съществуват разлики в профила на безопасност при педиатрични пациенти, лекувани за SCN.

Данните от клиничните проучвания при педиатрични пациенти, подложени на цитотоксична химиотерапия показват, че безопасността и ефикасността на филграстим са сходни при възрастни и деца.

Препоръчителните дози при педиатричните пациенти са същите като тези при възрастните, подложени на миелосупресивна цитотоксична химиотерапия.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Специални предупреждения и предпазни мерки при всички показания

Свръхчувствителност

Има съобщения за свръхчувствителност, включително анафилактични реакции, възникващи при начално или последващо лечение, при пациенти, лекувани с филграстим. Лечението с Ratiograstim трябва да се преустанови окончателно при пациенти с клинично значима свръхчувствителност. Филграстим не трябва да се прилага при пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към филграстим или пегфилграстим.

Белодробни нежелани реакции

Съобщават се нежелани реакции, засягащи белия дроб, по-специално интерстициална белодробна болест, след приложение на G-CSF. Пациенти със скорошна анамнеза за белодробни инфилтрати или пневмония може да са изложени на по-висок риск. Появата на белодробни симптоми, като кашлица, повишена температура и диспнея, придружени от рентгенологични данни за белодробни инфилтрати и влошаване на белодробната функция,

може да са предупредителни признаци за остър респираторен дистрес синдром (ARDS). Приложението на филграстим трябва да бъде прекратено и да бъде назначено подходящо лечение.

Гломерулонефрит

Съобщава се за гломерулонефрит при пациенти, получаващи филграстим и пегфилграстим. Обикновено събитията на гломерулонефрит отзвучават след намаляване на дозата или прекратяване на лечението с филграстим и пегфилграстим. Препоръчва се проследяване чрез изследване на урината.

Синдром на нарушена капилярна пропускливост

Синдром на нарушена капилярна пропускливост, който може да бъде животозастрашаващ, ако лечението се забави, се съобщава след приложение на G-CSF и се характеризира с хипотония, хипоалбуминемия, оток и хемоконцентрация. Пациенти, които развиват симптоми на синдром на нарушена капилярна пропускливост, трябва да се проследяват внимателно и да получават стандартно симптоматично лечение, което може да включва необходимост от реанимация (вж. точка 4.8).

Спленомегалия и руптура на слезката

Обикновено се съобщава за асимптоматични случаи на спленомегалия и случаи на руптура на слезката при пациенти и здрави донори след приложение на филграстим. Някои случаи на руптура на слезката са имали летален изход. Поради това е необходимо внимателно проследяване на размера на слезката (напр. клиничен преглед, ултразвук). Трябва да се обмисли диагноза руптура на слезката при донори и/или пациенти, които съобщават за болка в лявата горна част на корема или горната част на рамото. При намаляване на дозата на филграстим е наблюдавано забавяне или спиране на прогресията на увеличението на слезката при пациенти с тежка хронична неутропения, а при 3 % от пациентите е била необходима спленектомия.

Злокачествен растеж на клетките

Гранулоцит-колониостимулиращият фактор може да засили растежа на миелоидни клетки *in vitro*, като подобни ефекти могат да бъдат наблюдавани и при някои немиелоидни клетки *in vitro*.

Миелодиспластичен синдром или хронична миелоидна левкемия

Безопасността и ефикасността на приложението на филграстим при пациенти с миелодиспластичен синдром или с хронична миелогенна левкемия не са установени. При тези заболявания, употребата на филграстим не е показана. Особено внимание трябва да се отдели на диференциалната диагноза между бластна трансформация на хронична миелоидна левкемия и остра миелоидна левкемия.

Остра миелоидна левкемия

С оглед на ограничените данни за безопасност и ефикасност при пациенти с вторична AML (остра миелоидна левкемия), филграстим трябва да се прилага внимателно. Безопасността и ефикасността на приложението на филграстим при пациенти с новооткрита AML на възраст < 55 години с добра цитогенетика (t(8;21), t(15;17) и inv(16)) не са установени.

Тромбоцитопения

При пациенти, приемащи филграстим, често се съобщава за тромбоцитопения. Броят на тромбоцитите трябва да се проследява внимателно, особено в първите няколко седмици от

терапията с филграстим. При пациенти с тежка, хронична неутропения, които развият тромбоцитопения (брой на тромбоцитите $< 100 \times 10^9/l$), е необходимо да се обмисли временно прекъсване или намаляване на дозата на филграстим.

Левкоцитоза

При по-малко от 5 % от пациентите с онкологично заболяване, получаващи филграстим в дози над 0,3 MIU/kg/ден (3 $\mu g/kg/ден$) е установен брой на левкоцитите, равен или по-голям от $100 \times 10^9/l$. Не са съобщавани нежелани реакции, пряко свързани с тази степен на левкоцитоза. Въпреки това, поради потенциалния риск, свързан с тежка левкоцитоза, по време на лечението с филграстим трябва редовно да се проследява броят на белите кръвни клетки. Ако броят на левкоцитите надвиши $50 \times 10^9/l$ след очаквания надир, трябва веднага да се прекрати употребата на филграстим. Обаче в периода на приложение на филграстим за мобилизация на РВРС, филграстим трябва да бъде спрял или дозата да бъде намалена, ако броят на левкоцитите надвиши $> 70 \times 10^9/l$.

Имуногенност

Както при всички терапевтични протеини, съществува потенциал за имуногенност. Степента на образуване на антитела срещу филграстим обикновено е ниска. Свързващи антитела се появяват, както се очаква при всички биологични продукти; към настоящия момент обаче те не са свързани с неутрализираща активност.

Аортит

При здрави доброволци и при пациенти с онкологично заболяване се съобщава за аортит след приложение на G-CSF. Получените симптоми включват повишена температура, коремна болка, неразположение, болка в гърба и повишени маркери на възпалението (напр. С-реактивен протеин и брой на белите кръвни клетки). В повечето случаи аортитът се диагностицира чрез КТ и обикновено отшумява след спиране на G-CSF. Вижте също точка 4.8.

Специални предупреждения и предпазни мерки, свързани със съпътстващи заболявания

Специални предпазни мерки при носителство на признака на сърповидни клетки и при сърповидноклетъчна болест.

Съобщава се за сърповидноклетъчна криза, в някои случаи с летален изход, при употребата на филграстим при пациенти с носителство на признака на сърповидни клетки или със сърповидноклетъчна болест. Необходимо е повишено внимание от страна на лекарите, когато предписват филграстим при пациенти с носителство на признака на сърповидни клетки или със сърповидноклетъчна болест.

Остеопороза

Може да е показано проследяване на костната плътност при пациенти с подлежаща остеопороза, които са подложени на непрекъсната терапия с филграстим за повече от 6 месеца.

Специални предпазни мерки при пациенти с онкологично заболяване

Филграстим не трябва да се използва за увеличаване на дозата на цитотоксичната химиотерапия над стандартните дозови режими.

Рискове, свързани с химиотерапия с повишени дози

Необходимо е специално внимание при лечението на пациенти с химиотерапия с висока доза, тъй като не е установено подобряване на крайния противотуморен ефект, а увеличаването на дозата на химиотерапевтичните средства може да доведе до увеличаване на токсичността,

включително сърдечна, белодробна, неврологична и кожна реакции (моля, направете справка с Кратката характеристика на продукта за използваните химиотерапевтични средства).

Ефект на химиотерапията върху еритроцитите и тромбоцитите

Самостоятелното лечение с филграстим не повлиява тромбоцитопенията и анемията, причинени от миелосупресивна химиотерапия. Поради възможността за получаване на химиотерапия с по-високи дози (напр. най-висока доза по предписаните схеми), пациентът може да бъде изложен на по-висок риск от тромбоцитопения и анемия. Препоръчва се редовно проследяване на броя на тромбоцитите и хематокрита. Изисква се специално внимание при приложение на едно химиотерапевтично средство или комбинация от химиотерапевтични средства, за които е известно, че причиняват тежка тромбоцитопения.

Приложението на мобилизирани чрез филграстим РВРС показва намаляване на тежестта и продължителността на тромбоцитопенията след миелосупресивна или миелоаблативна химиотерапия.

Миелодиспластичен синдром и остра миелоидна левкемия при пациенти с рак на млечната жлеза и рак на белия дроб

В постмаркетинговото обсервационно проучване, миелодиспластичен синдром (MDS) и остра миелоидна левкемия (AML) се свързват с употребата на пегфилграстим, алтернативен G-CSF лекарствен продукт, съвместно с химиотерапия и/или лъчетерапия при пациенти с рак на млечната жлеза и рак на белия дроб. Не е наблюдавана подобна връзка между филграстим и MDS/AML. Въпреки това пациентите с рак на млечната жлеза и рак на белия дроб трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на MDS/AML.

Други специални предупреждения

Не са проучвани ефектите на филграстим при пациенти със силно намален брой на миелоидните прекурсори. Филграстим оказва влияние предимно върху неутрофилните прекурсори, като предизвиква повишаване на неутрофилния брой. Затова, при пациенти с намален брой прекурсори неутрофилният отговор може да бъде отслабен (като при тези, третиращи с екстензивна радиотерапия или химиотерапия или тези с туморни инфилтрати на костния мозък).

Васкуларни нарушения, включително венооклузивна болест и нарушение на обема на телесните течности, са съобщавани спорадично при пациенти, подложени на високи дози химиотерапия, последвана от трансплантация.

Има съобщения за реакция на присадката срещу приемателя (GvHD) и смъртни случаи при пациенти, получаващи G-CSF след алогенна трансплантация на костен мозък (вж. точки 4.8 и 5.1).

Увеличената хемопоетична активност на костния мозък вследствие на терапията с растежен фактор е свързана с преходни абнормни находки при сканиране на костите. Това трябва да се има предвид при интерпретиране на резултати от образни изследвания на костите.

Специални предпазни мерки при пациенти, подложени на мобилизация на РВРС

Мобилизация

Липсват рандомизирани проспективни сравнения на двата метода, препоръчани за мобилизация (филграстим самостоятелно или в комбинация с миелосупресивна химиотерапия), в рамките на една и съща популация пациенти. Степента на вариация между отделните пациенти и между лабораторните изследвания на CD34⁺ клетките показват, че е трудно директно сравнение между различните изпитвания. По тази причина е трудно да се препоръча оптимален метод. Изборът

на метод за мобилизация трябва да се съобрази с общите цели на лечението за всеки отделен пациент.

Преди експозиция на цитотоксични средства

Пациенти, които са били подложени на много продължителна предшестваша миелосупресивна терапия, може да не покажат достатъчна мобилизация на РВРС за достигане на препоръчителното минимално добито количество ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ клетки/kg) или ускоряване на възстановяването на тромбоцитите до същата степен.

Някои цитотоксични средства проявяват определена токсичност към хемопоезичния прогениторен пул и могат да повлияят неблагоприятно прогениторната мобилизация. Вещества като мелфалан, кармустин (BCNU) и карботлатин, прилагани продължително преди опитите за прогениторна мобилизация, могат да намалят количеството добити прогениторни клетки. Все пак е доказано, че приложението на мелфалан, карбоплатин или BCNU заедно с филграстим е ефективно за прогениторна мобилизация. Когато е предвидена трансплантация на РВРС е препоръчително в началото на лечението на пациента да се планира процедура по мобилизация на стволови клетки. Трябва да се обърне особено внимание на броя на мобилизираните прогениторни клетки при тези пациенти, преди приложение на химиотерапия с високи дози. Ако добитите количества, измерени по посочените по-горе критерии, са недостатъчни, трябва да се обсъдят алтернативни форми на лечение, неизискващи подкрепа чрез прогениторни клетки.

Оценка на количеството добити прогениторни клетки

При оценка на броя прогениторни клетки, добити от пациенти, лекувани с филграстим, е необходимо да се отдели специално внимание на метода за количествено определяне. Резултатите за броя на CD34⁺ клетките, получени чрез поточна цитометрия, варират в зависимост от точността на използвания метод и препоръките за брой, базирани на изпитвания в други лаборатории, и трябва да бъдат внимателно интерпретирани.

Статистическият анализ на връзката между броя на реинфузираните CD34⁺ клетки и степента на възстановяване на тромбоцитите след химиотерапия с високи дози показва сложна, но постоянна връзка.

Препоръките за минимално добитите количества $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ клетки/kg са базирани на публикуван опит, водещ до адекватно хематологично възстановяване. Добивът на количество над посоченото изглежда е свързан с по-бързо възстановяване, а този под посоченото, с по-бавно възстановяване.

Специални предпазни мерки при здрави донори, подложени на мобилизация на РВРС

Мобилизацията на РВРС няма директна клинична полза за здрави донори и трябва да се обмисля само за целите на алогенната трансплантация на стволови клетки.

Мобилизацията на РВРС трябва да се обмисля само при донори, които отговарят на нормалните клинични и лабораторни критерии за донорство на стволови клетки, като трябва да се отдели специално внимание на хематологичните показатели и инфекциозните заболявания.

Безопасността и ефикасността на филграстим не са оценени при здрави донори на възраст < 16 години или > 60 години.

При 35 % от проучените участници се наблюдава преходна тромбоцитопения (тромбоцити < $100 \times 10^9/l$) след приложение на филграстим и левкофереза. Между тях е съобщено за два случая с брой на тромбоцитите < $50 \times 10^9/l$, отдадено на левкоферезата.

Ако се налага повече от една левкофереза, преди левкоферезата трябва да се отдели специално внимание на донорите с брой на тромбоцитите $< 100 \times 10^9/l$; по принцип, при брой тромбоцити $< 75 \times 10^9/l$ не трябва да се извършва афереза.

Левкоферезата не трябва да се извършва при донори, които приемат антикоагуланти и които имат нарушения в хемостазата.

Донори, които получават G-CSF за мобилизация на ВВРС, трябва да бъдат наблюдавани докато хематологичните показатели се възстановят до нормата.

Специални предпазни мерки при реципиенти на алогенни ВВРС, мобилизирани с филграстим

Текущите данни показват, че имунологичните взаимодействия между алогенната ВВРС присадка и реципиента са свързани с повишаване на риска от GvHD в сравнение с костномозъчна трансплантация.

Специални предупреждения при пациенти с SCN

Филграстим не трябва да се прилага при пациенти с тежка конгенитална неутропения, при които се развива левкемия или има данни за развитие на левкемия.

Брой на кръвните клетки

Появата на други промени в кръвните клетки, включително анемия и преходно увеличаване на миелоидните прогениторни клетки, изискват внимателно проследяване на клетъчния брой.

Трансформация в левкемия или в миелодиспластичен синдром

Специално внимание трябва да се обърне при диагностицирането на случаи на SCN, за да се разграничат от други хематологични заболявания, като апластична анемия, миелодисплазия и миелоидна левкемия. Преди започване на лечение трябва да се направи пълна кръвна картина с диференциално броене и определяне на броя на тромбоцитите, и оценка на костномозъчната морфология и кариотип.

В хода на клиничните изпитвания при пациенти с SCN, лекувани с филграстим, е установена ниска честота (приблизително 3 %) на миелодиспластичен синдром (MDS) или левкемия. Това наблюдение е било установено само при пациенти с конгенитална неутропения. MDS и левкемиите са обичайни усложнения на заболяването и връзката им с лечението с филграстим е несигурна. При част от пациентите, приблизително 12 %, които са имали нормални цитогенетични оценки на изходно ниво, по-късно при рутинни повторни изследвания са установени аномалии, включително монозомия 7. До момента не е установено дали продължителното лечение на пациенти със SCN води до предразположение към цитогенетични аномалии, MDS или левкемична трансформация. Препоръчва се извършването на редовно морфологично и цитогенетично изследване на костния мозък (приблизително на всеки 12 месеца).

Други специални предпазни мерки

Трябва да бъдат изключени други причини за транзиторна неутропения, като вирусни инфекции.

Често се наблюдава хематурия, а при малък брой пациенти е установена протеинурия. За проследяване на тези събития е необходимо да се извършва редовен анализ на урината.

Безопасността и ефикасността при новородени и при пациенти с автоимунна неутропения не са установени.

Специални предпазни мерки при пациенти с HIV инфекция

Брой на кръвните клетки

ANC трябва да се проследява внимателно, особено в първите няколко седмици от терапията с филграстим. Някои пациенти могат да отговорят много бързо и със значително увеличаване на броя на неутрофилите на началната доза филграстим. Препоръчва се ежедневно измерване на ANC през първите 2-3 дни от приложението на филграстим. След това се препоръчва измерване на ANC поне два пъти седмично за първите две седмици, след това един път седмично или един път на две седмици по време на поддържащата терапия. По време на периодичното приложение на 30 MIU (300 µg)/ден филграстим може да се наблюдават значителни флуктуации в ANC на пациента във времето. За да се определи най-ниската стойност или надирът на ANC на пациента, препоръчва се да се вземат кръвни проби за измерване на ANC непосредствено преди всяко планирано приложение на филграстим.

Риск, свързан с повишени дози на миелосупресивни лекарствени продукти

Самостоятелното лечение с филграстим не повлиява тромбоцитопенията и анемията, причинени от миелосупресивни лекарствени продукти. Поради възможността за получаване на по-високи дози или по-голям брой от тези лекарствени продукти при лечение с филграстим, пациентът може да бъде изложен на по-висок риск от развитие на тромбоцитопения и анемия. Препоръчва се редовно проследяване на кръвната картина (вж. по-горе).

Инфекции и онкологични заболявания, причиняващи миелосупресия

Неутропенията може да се дължи на инфилтрация на костния мозък вследствие на опортюнистични инфекции, като *Mycobacterium avium* комплекс или злокачествени заболявания, като лимфом. При пациенти с известна костномозъчна инфилтрация, причинена от инфекции или злокачествено заболяване, трябва да се обмисли подходящо лечение на основното заболяване в допълнение към приложението на филграстим за лечение на неутропенията. Ефектите на филграстим върху неутропения, която се дължи на костномозъчна инфилтрация вследствие на инфекция или злокачествено заболяване, не са добре установени.

Всички пациенти

Сорбитол

Ratiograstim съдържа сорбитол (E420). Трябва да се има предвид адитивният ефект на съпътстващо прилагани продукти, съдържащи сорбитол (или фруктоза), както и хранителният прием на сорбитол (или фруктоза).

За интравенозно приложение

Този лекарствен продукт не трябва да се прилага при пациенти с наследствена непоносимост към фруктоза, освен при категорична необходимост. Кърмачета и малки деца (под 2-годишна възраст) може все още да не са диагностицирани за наследствена непоносимост към фруктоза. Интравенозно приложение на лекарствени продукти (съдържащи сорбитол/фруктоза) може да бъде животозастрашаващо и трябва да бъде противопоказано при тази популация, освен при категорична клинична необходимост и липса на алтернативни терапии. Трябва да бъде снета подробна анамнеза по отношение на симптомите на наследствена непоносимост към фруктоза при всеки пациент, преди приложението на този лекарствен продукт.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по малко от 1 mmol (23 mg) на една предварително напълнена спринцовка, т.е. практически не съдържа натрий.

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Безопасността и ефикасността на филграстим, прилаган в един и същи ден с миелосупресивен цитотоксичен химиотерапевтичен агент, не е категорично доказана. Поради чувствителност на бързо делящите се миелоидни клетки към миелосупресивната цитотоксична химиотерапия приложението на филграстим не се препоръчва през периода от 24 часа преди до 24 часа след химиотерапията. Предварителните данни от малък брой пациенти, подложени на комбинирана терапия с филграстим и 5-флуороурацил, показват възможна екзацербация на тежестта на неутропенията.

Възможните взаимодействия с други хематопоеични растежни фактори и цитокини не са клинично изпитани.

Тъй като литият съдейства за освобождаването на неутрофили, съществува вероятност от потенциращ ефект върху филграстим. Няма данни, че такова взаимодействие може да бъде вредно.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на филграстим при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност. Повишена честота на загуба на ембриони е наблюдавана при зайци при високи кратни на клиничната експозиция и при наличие на токсичност за майката (вж. точка 5.3). Има съобщения в литературата за трансплацентарно преминаване на филграстим при бременни жени.

Филграстим не се препоръчва по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали филграстим/метаболитите се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за кърмените новородени/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се прекрати/да не се започва лечението с филграстим, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението за майката.

Фертилитет

Филграстим не повлиява репродуктивната способност или фертилитета при мъжки и женски плъхове (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Филграстим може да повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. След приложение на филграстим може да се появи замаяност (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

а. Резюме на профила на безопасност

Най-сериозните нежелани реакции, които може да се развият по време на лечението с филграстим, включват: анафилактична реакция, сериозни белодробни нежелани събития (включително интерстициална пневмония и ARDS), синдром на нарушена капилярна пропускливост, тежка спленомегалия/руптура на слезката, трансформация в миелодиспластичен синдром или левкемия при пациенти със SCN, GvHD при пациенти,

получаващи алогенна трансплантация на костен мозък или периферни кръвни прогениторни клетки, и сърповидноклетъчна криза при пациенти със сърповидноклетъчна болест.

Най-често съобщаваните нежелани реакции са повишена температура, мускулно-скелетна болка (която включва костна болка, болка в гърба, артралгия, миалгия, болка в крайниците, мускулно-скелетна болка, мускулно-скелетна болка в гърдите, болка във врата), анемия, повръщане и гадене. В клинични проучвания при пациенти с онкологично заболяване мускулно-скелетната болка е лека до умерена при 10 % от пациентите и тежка при 3 % от пациентите.

b. Таблично обобщение на нежеланите реакции

Данните в таблицата по-долу описват нежелани реакции, докладвани от клинични проучвания или спонтанни съобщения. При групирането по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо- органен клас по MedDRA	Нежелани лекарствени реакции			
	Много чести (≥ 1/10)	Чести (≥ 1/100 до < 1/10)	Нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100)	Редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000)
Инфекции и инфестации		Сепсис Бронхит Инфекции на горните дихателни пътища Инфекция на пикочните пътища		
Нарушения на кръвта и лимфната система	Тромбоци- топения Анемия ^e	Спленомега- лия ^a Понижен хемоглобин ^e	Левкоцитоза ^a	Руптура на слезката ^a Сърповид- ноклетъчна анемия с криза Екстрамедуларна хемопоеза
Нарушения на имунната система			Свръхчувст- вителност Свръхчувст- вителност към лекарства ^a Реакция на присадката срещу приемателя ^b	Анафилак- тична реакция
Нарушения на метаболизма и храненето		Намален апетит ^e Повишена лактат дехидрогена- за в кръвта	Хиперурик- емия Повишена пикочна киселина в кръвта	Понижена кръвна захар Псевдо- подагра ^a (хондро- калциноза/ пиро- фосфатна артропатия)

Системо- органен клас по MedDRA	Нежелани лекарствени реакции			
	Много чести (≥ 1/10)	Чести (≥ 1/100 до < 1/10)	Нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100)	Редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000)
				Нарушения в обеа на течностите
Психични нарушения		Безсъние		
Нарушения на нервната система	Главоболие ^a	Замаяност Хипоестезия Парестезия		
Съдови нарушения		Хипертония Хипотония	Венооклу- зивна болест ^d	Синдром на нарушена капилярна пропус- кливост ^a Аортит
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения		Хемоптиза Диспнея Кашлица ^a Орофарингеална болка ^{a,e} Епистаксис	Остър респираторен дистрес синдром ^a Дихателна недостатъч- ност ^a Белодробен оток ^a Белодробен кръвоизлив Интерстици- ална белодробна болест ^a Белодробна инфилтрация ^a Хипоксия	
Стомашно- чревни нарушения	Диария ^{a, e} Повръщане ^{a,e} Гадене ^a	Болка в устата Запек ^e		
Хепатобилиарни нарушения		Хепатоме- галия Повишена алкална фосфатаза в кръвта	Повишена аспартат амино- трансфераза Повишена гама глутамил- трансфераза	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция ^a	Обрив ^a Еритема	Макулопапу- лозен обрив	Кожен васкулит ^a Синдром на Sweets (остра фебрилна неутрофилна дерматоза)

Системо- органен клас по MedDRA	Нежелани лекарствени реакции			
	Много чести (≥ 1/10)	Чести (≥ 1/100 до < 1/10)	Нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100)	Редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулно-скелетна болка ^c	Мускулни спазми	Остеопороза	Намалена костна плътност Обостряне на ревматоиден артрит
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Дизурия Хематурия	Протеинурия	Гломеруло-нефрит Отклонения в уринната находка
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора ^a Възпаление на лигавиците ^a Пирексия	Гръдна болка ^a Болка ^a Астения ^a Неразположение ^e Периферен оток ^e	Реакция на мястото на инжектиране	
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		Реакция към трансфузията ^e		

^a Вижте подточка „с“ (Описание на избрани нежелани реакции)

^b Има данни за GvHD и смъртни случаи при пациенти след алогенна трансплантация на костен мозък (вж. подточка „с“)

^c Включва болка в костите, болка в гърба, артралгия, миалгия, болка в крайниците, мускулно-скелетна болка, мускулно-скелетна болка в областта на гърдите, болка в шията

^d При постмаркетингови условия са наблюдавани случаи при пациенти, подлагани на трансплантация на костен мозък или мобилизация на РВРС.

^e Нежелани събития с по-висока честота при пациенти на филграстим, в сравнение с плацебо, и свързани с последствията от подлежащото злокачествено заболяване или цитотоксична химиотерапия

с. Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Свръхчувствителност

При клинични проучвания и постмаркетинговия опит са съобщени реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия, обрив, уртикария, ангиоедем, диспнея и хипотония, проявяващи се при началното или последващото лечение. Като цяло съобщенията са по-чести след интравенозно приложение. В някои случаи симптомите се появяват отново след повторно приложение, което предполага причинно-следствена връзка. Употребата на Ratiograstim трябва да бъде преустановена окончателно при пациенти със сериозна алергична реакция.

Белодробни нежелани събития

При клинични проучвания и постмаркетингови условия са съобщавани случаи на нежелани реакции, свързани с белия дроб, включващи интерстициална белодробна болест, белодробен оток и белодробна инфилтрация, в някои случаи водещи до белодробна недостатъчност или остър респираторен дистрес синдром (ARDS), които може да имат летален изход (вж. точка 4.4).

Спленомегалия и руптура на слезката

Случаи на спленомегалия и руптура на слезката са съобщавани след приложение на филграстим.

Някои случаи на руптура на слезката са имали летален изход (вж. точка 4.4).

Синдром на нарушена капилярна пропускливост

Съобщени са случаи на синдром на нарушена капилярна пропускливост при употреба на гранулоцит-колониостимулиращ фактор. Те обикновено настъпват при пациенти с напреднали злокачествени заболявания, със сепсис, приемащи няколко лекарства за химиотерапия или подложени на афереза (вж. точка 4.4).

Кожен васкулит

Съобщава се за кожен васкулит при пациенти, лекувани с филграстим. Механизмът на васкулита при пациенти, получаващи филграстим, не е известен. При дългосрочна употреба кожен васкулит се наблюдава при 2 % от пациентите със SCN.

Левкоцитоза

Левкоцитоза ($WBC > 50 \times 10^9/l$) се наблюдава при 41 % от здравите донори, а преходна тромбоцитопения (тромбоцити $< 100 \times 10^9/l$) след приложение на филграстим и левкофереза се наблюдава при 35 % от донорите (вж. точка 4.4).

Синдром на Sweet

Съобщава се за случаи на синдром на Sweet (остра фебрилна неутрофилна дерматоза) при пациенти, лекувани с филграстим.

Псевдоподагра (хондрокалциноза/пирофосфатна артропатия)

Псевдоподагра (хондрокалциноза/пирофосфатна артропатия) е съобщена при пациенти с онкологично заболяване, лекувани с филграстим.

GvHD

Има съобщения за GvHD и летални случаи при пациенти, получаващи G-CSF след алогенна трансплантация на костен мозък (вж. точки 4.4 и 5.1).

d. Педиатрична популация

Данните от клинични проучвания при педиатрични пациенти показват, че безопасността и ефикасността на филграстим са сходни при възрастни и деца, подложени на цитотоксична химиотерапия, което предполага, че няма разлики във фармакокинетиката на филграстим, свързани с възрастта. Единственото постоянно съобщавано нежелано събитие е мускулно-скелетна болка, което не се различава от опита при възрастни.

Няма достатъчно данни за допълнително оценяване на употребата на филграстим при педиатрични пациенти.

e. Други специални популации

Гериатрична употреба

Не са наблюдавани разлики в безопасността или ефикасността при пациенти на възраст над 65 години при сравнение с по-млади възрастни (> 18 години) пациенти, подложени на цитотоксична химиотерапия, и клиничният опит не показва различия в отговорите между пациенти в старческа възраст и по-млади възрастни пациенти.

Няма достатъчно данни за оценка на употребата на филграстим при гериатрични пациенти за други одобрени показания на филграстим.

Педиатрични пациенти с тежка хронична неутропения (SCN)

Случаи на намалена костна плътност и остеопороза са съобщени при педиатрични пациенти със SCN, подложени на продължително лечение с филграстим.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Ефектите от предозиране на филграстим не са известни.

Преустановяването на терапията с филграстим обикновено води до 50 % намаляване на броя на циркулиращите неутрофили в рамките на 1 до 2 дни с връщане към нормалните нива в рамките на 1 до 7 дни.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуностимулатори, колониостимулиращи фактори, АТС код: L03AA02

Ratiograstim е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Човешкият G-CSF е гликопротеин, който регулира производството и освобождаването на функционални неутрофили от костния мозък. Ratiograstim, съдържащ r-metHuG-CSF (филграстим), предизвиква значително повишаване на броя на неутрофилите в периферната кръв в рамките на 24 часа, при незначително увеличаване на моноцитите. При някои пациенти с SCN филграстим може да индуцира и незначително увеличаване на броя на циркулиращите еозинофили и базофили, в сравнение с изходното ниво; някои от тези пациенти може да имат предшестваща лечението еозинофилия или базофилия. Повишаването на броя на неутрофилите е дозозависимо при препоръчителните дози. Изследванията на хемотропичната и фагоцитната функция показват нормална или засилена функция на произведените в отговор на филграстим неутрофили. След прекратяване на терапията с филграстим броят на циркулиращите неутрофили спада с 50 % в рамките на 1 до 2 дни и се възстановява до нормалните стойности за 1 до 7 дни.

При пациенти, подложени на цитотоксична химиотерапия, приложението на филграстим води до значително намаляване на честотата, тежестта и продължителността на неутропенията и фебрилната неутропения. Лечението с филграстим чувствително намалява продължителността на фебрилната неутропения, употребата на антибиотици и хоспитализацията след индукционна химиотерапия по повод остра миелогенна левкемия или миелоаблативна терапия, последвана

от костномозъчна трансплантация. Честотата на фебрилните състояния и документираните инфекции не намалява и в двата случая. Продължителността на фебрилните състояния не намалява при пациентите, подложени на миелоаблативна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация.

Приложението на филграстим, самостоятелно или след химиотерапия, мобилизира хематопоетичните стволови клетки в периферната кръв. Тези автоложни РВРС могат да бъдат събирани и вливани след високи дози цитотоксична терапия, вместо или в допълнение към костномозъчната трансплантация. Вливането на РВРС ускорява възстановяването на хемопоезата, намалявайки продължителността на риска от хеморагични усложнения и необходимостта от трансфузия на тромбоцити.

Реципиентите на алогенни РВРС, мобилизирани с филграстим, демонстрират по-бързо хематологично възстановяване, водещо до значително скъсяване на времето за неподпомагано възстановяване на тромбоцитите, в сравнение с алогенната костномозъчна трансплантация.

Едно ретроспективно Европейско проучване, оценяващо употребата на G-CSF след алогенна костномозъчна трансплантация при пациенти с остри левкемии, показва повишаване на риска за GvHD, свързана с лечението смъртност (СЛС) и смъртност при приложение на G-CSF. При едно отделно ретроспективно международно проучване при пациенти с остри и хронични миелогенни левкемии не е бил установен ефект по отношение на риска за GvHD, СЛС и смъртността. Метаанализ на проучванията за алогенна трансплантация, включващ резултатите от девет проспективни рандомизирани проучвания, 8 ретроспективни проучвания и едно проучване случай-контрола, не установява ефект по отношение на риска за остра GvHD, хронична GvHD или ранна свързана с лечението смъртност.

Относителен риск (95 % ДИ) за GvHD и СЛС след лечение с G-CSF след костномозъчна трансплантация					
<i>Публикация</i>	<i>Период на проучването</i>	<i>N</i>	<i>Остра GvHD степен II-IV</i>	<i>Хронична GvHD</i>	<i>СЛС</i>
Метаанализ (2003)	1986-2001 ^a	1 198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Европейско ретроспективно проучване (2004)	1992-2002 ^b	1 789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Международно ретроспективно проучване (2006)	1995-2000 ^b	2 110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)
^a Анализът обхваща проучвания, включващи костномозъчна трансплантация през този период; при някои проучвания е използван GM-CSF (гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор)					
^b Анализът обхваща пациенти, получаващи костномозъчна трансплантация през този период					

Преди алогенна РВРС трансплантация, употребата на филграстим за мобилизация на РВРС при здрави донори позволява събиране на $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ клетки/kg от телесното тегло на реципиента, при повечето донори след две процедури на левкофереза. Здравите донори получават доза от 10 µg/kg/ден, прилагана подкожно в продължение на 4 до 5 последователни дни.

Приложението на филграстим при пациенти, деца или възрастни, с SCN (тежка конгенитална, циклична и идиопатична неутропения) индуцира устойчиво нарастване на абсолютния брой неутрофили в периферната кръв и намаляване на инфекцията и свързаните с нея събития.

Приложението на филграстим при пациенти с HIV инфекция поддържа нормален брой неутрофили и позволява приложение на антивирусна и/или друга миелосупресивна терапия по схема. Не съществуват доказателства за това, че пациентите, третирани с филграстим, показват ускорена HIV репликация.

Както при другите хемопоетични растежни фактори, G-CSF показва *in vitro* стимулиращи свойства по отношение на човешките ендотелни клетки.

Ефикасността и безопасността на Ratiograstim са оценявани в рандомизирани, контролирани проучвания фаза III върху рак на млечната жлеза, белодробен рак и неходжкинов лимфом. По отношение на продължителността на тежката неутропения и честотата на фебрилната неутропения не са установени релевантни разлики между Ratiograstim и референтния продукт.

5.2 Фармакокинетични свойства

Рандомизирани, единично-слепи, кръстосани проучвания с приложение на еднократна доза върху 196 здрави доброволци показват, че фармакокинетичният профил на Ratiograstim е сравним с този на референтния продукт след подкожно и интравенозно приложение.

Установено е, че както при венозно, така и при подкожно приложение клирънсът на филграстим следва фармакокинетика от първи ред. Елиминационният полуживот на филграстим в серума е около 3,5 часа, с приблизителен клирънс 0,6 ml/min/kg. Продължителната инфузия на филграстим за период до 28 дни при пациенти, възстановяващи се след автоложна костномозъчна трансплантация, не води до кумулиране на лекарството и показва сравним полуживот. Съществува положителна линейна корелация между дозата, прилагана интравенозно или подкожно, и серумната концентрация на филграстим. След подкожно приложение на препоръчителните дози серумните концентрации имат стойности над 10 ng/ml в продължение на 8 до 16 часа. Обемът на разпределение в кръвта е приблизително 150 ml/kg.

При раково болни фармакокинетичният профил на Ratiograstim е сравним с този на референтния продукт след еднократно и многократно подкожно приложение.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Филграстим е проучван за токсичност при многократно приложение в проучвания с продължителност до 1 година, които показват промени, дължащи се на очакваните фармакологични действия, включително повишаване на броя на левкоцитите, миелоидна хиперплазия на костния мозък, екстрамедуларна гранулопоеза и уголемяване на слезката. Всички тези промени са претърпели обратно развитие след прекратяване на лечението.

Ефектите на филграстим върху пренаталното развитие са проучени при плъхове и зайци. Филграстим, приложен интравенозно (80 µg/kg/ден) на зайци по време на периода на органогенеза е бил токсичен за майката и са наблюдавани повишена честота на спонтанни аборти, постимплантационни загуби и намален среден брой на живите малки и намалено средно тегло на плода.

Въз основа на съобщените данни за друг продукт, съдържащ филграстим, подобен на референтния продукт, сравними находки плюс увеличение на малформациите на плода са наблюдавани при 100 µg/kg/дневно, токсична за майката доза, съответстваща на системна експозиция приблизително 50-90 пъти експозицията, наблюдавана при пациенти, лекувани с клиничната доза 5 µg /kg/ден. Нивото, при което не се наблюдават нежелани реакции на ембрио-фетална токсичност при това проучване е 10 µg/kg/ден, което отговаря на системна експозиция, приблизително 3-5 пъти експозицията, наблюдавана при пациенти, лекувани с клиничната доза.

При бременни плъхове не е наблюдавана токсичност за майката или плода при дози до 575 µg/kg/ден. Поколенията на плъхове, получавали филграстим по време на перинаталния период и периода на лактация, показва забавено оформяне на външните полови белези и забавяне на растежа (≥ 20 µg/kg/ден), и леко понижена степен на преживяемост (100 µg/kg/ден).

Не са наблюдавани ефекти на филграстим върху фертилитета при мъжки и женски плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ледена оцетна киселина
Натриев хидроксид
Сорбитол (E420)
Полисорбат 80
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Ratiograstim не трябва да се разрежда с разтвор на натриев хлорид.

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

Разреденият филграстим може да полене по стъклото и пластмасовите материали, ако не е разреден по начина, указан в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

30 месеца.

След разреждане: Химическата и физическата стабилност на разредения инфузионен разтвор в периода на използване е доказана за период от 24 часа при 2 °C до 8 °C. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се употреби незабавно, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да са повече от 24 часа при температура 2 до 8 °C, освен когато разтварянето е извършено при контролирани и валидирани антисептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C).

В рамките на срока на годност и за целите на амбулаторната употреба продуктът може да се извади от хладилника (2°C - 8°C) и да се съхранява при температура до 25°C еднократно за период до 4 дни. Ако не се използва в рамките на 4 дни, продуктът може да се върне в хладилника (2°C - 8°C) до датата на изтичане на срока на годност. Изхвърлете спринцовките, ако са съхранявани при температура над 8°C в продължение на повече от 4 дни.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Предварително напълнена спринцовка от стъкло тип I, с трайно прикрепена игла от неръждаема стомана със или без обезопасяващо устройство, което да предпазва от убождане с иглата или от нейното повторно използване.

Ratiograstim 30 MIU/0,5 ml инжекционен/инфузионен разтвор

Опаковки, съдържащи 1, 5 или 10 предварително напълнени спринцовки с 0,5 ml разтвор или групови опаковки, съдържащи 10 (2 опаковки по 5 броя) предварително напълнени спринцовки с 0,5 ml разтвор.

Ratiograstim 48 MIU/0,8ml инжекционен/инфузионен разтвор

Опаковки, съдържащи 1, 5 или 10 предварително напълнени спринцовки с 0,8 ml разтвор или групови опаковки, съдържащи 10 (2 опаковки по 5 броя) предварително напълнени спринцовки с 0,8 ml разтвор.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

При необходимост Ratiograstim може да бъде разреждан в инфузионен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5 %).

Разреждането до крайна концентрация под 0,2 MIU (2 µg) на ml не се препоръчва при никакви обстоятелства.

Преди употреба разтворът трябва да се изследва визуално. Трябва да се използват само бистри разтвори без наличие на видими частици.

При пациенти, третирани с филграстим, разреждан до концентрации под 1,5 MIU (15 µg) на ml, е необходимо добавянето на човешки серумен албумин (HSA) до постигане на крайна концентрация 2 mg/ml.

Пример: В крайния инжекционен обем от 20 ml, обща доза филграстим под 30 MIU (300 µg) трябва да бъде прилагана с добавка на 0,2 ml 200 mg/ml (20 %) разтвор на човешки албумин.

Разреден в инфузионен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5 %) Ratiograstim е съвместим със стъкло и редица пластмаси, в това число PVC, полиолефин (съполимер на полипропилен и полиетилен) и полипропилен.

Ratiograstim не съдържа консерванти. Поради потенциалната опасност от микробна контаминация, спринцовките Ratiograstim са предназначени за еднократна употреба.

Случайното излагане на минусови температури не повлиява отрицателно стабилността на Ratiograstim.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ratiograstim 30 MIU/0,5 ml инжекционен/инфузионен разтвор
EU/1/08/444/001

EU/1/08/444/002
EU/1/08/444/003
EU/1/08/444/004
EU/1/08/444/009
EU/1/08/444/010

Ratiograstim 48 MIU/0,8 ml инжекционен/инфузионен разтвор

EU/1/08/444/005
EU/1/08/444/006
EU/1/08/444/007
EU/1/08/444/008
EU/1/08/444/011
EU/1/08/444/012

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15 септември 2008 г.
Дата на последно подновяване: 19 юли 2013 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И
ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

UAB Teva Baltics
Molėtų pl. 5
08409 Vilnius
Латвия

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Merckle GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Германия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

**Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА
НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ratiograstim 30 MIU/0,5 ml инжекционен/инфузионен разтвор

филграстим

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 30 милиона международни единици [MIU] (300 микрограма) филграстим в 0,5 ml (60 MIU/ml, 600 микрограма/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев хидроксид, ледена оцетна киселина, сорбитол, полисорбат 80, вода за инжекции. Преди употреба прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен/инфузионен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка, съдържаща 0,5 ml

1 предварително напълнена спринцовка с обезопасяващо устройство, съдържаща 0,5 ml

5 предварително напълнени спринцовки, съдържащи 0,5 ml

5 предварително напълнени спринцовки с обезопасяващо устройство, съдържащи 0,5 ml

10 предварително напълнени спринцовки, съдържащи 0,5 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение и интравенозно приложение

Само за еднократна употреба.

Моля, да се прилага както следва:

Празно квадратче за нанасяне на предписаната доза.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След разреждане да се използва в рамките на 24 часа.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/444/001 1 предварително напълнена спринцовка
EU/1/08/444/002 5 предварително напълнени спринцовки
EU/1/08/444/004 10 предварително напълнени спринцовки
EU/1/08/444/009 1 предварително напълнена спринцовка с обезопасяващо устройство
EU/1/08/444/010 5 предварително напълнени спринцовки с обезопасяващо устройство

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Ratiograstim 30 MIU/0,5 ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ratiograstim 48 MIU/0,8 ml инжекционен/инфузионен разтвор

филграстим

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 48 милиона международни единици [MIU] (480 микрограма) филграстим в 0,8 ml (60 MIU/ml, 600 микрограма/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев хидроксид, ледена оцетна киселина, сорбитол, полисорбат 80, вода за инжекции. Преди употреба прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен/инфузионен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка, съдържаща 0,8 ml

1 предварително напълнена спринцовка с обезопасяващо устройство, съдържаща 0,8 ml

5 предварително напълнени спринцовки, съдържащи 0,8 ml

5 предварително напълнени спринцовки с обезопасяващо устройство, съдържащи 0,8 ml

10 предварително напълнени спринцовки, съдържащи 0,8 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение и интравенозно приложение

Само за еднократна употреба.

Моля, да се прилага както следва:

Празно квадратче за нанасяне на предписаната доза.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След разреждане да се използва в рамките на 24 часа.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/444/005 1 предварително напълнена спринцовка
EU/1/08/444/006 5 предварително напълнени спринцовки
EU/1/08/444/008 10 предварително напълнени спринцовки
EU/1/08/444/011 1 предварително напълнена спринцовка с обезопасяващо устройство
EU/1/08/444/012 5 предварително напълнени спринцовки с обезопасяващо устройство

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Ratiograstim 48 MIU/0,8 ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Обозначение върху външната обвивка на груповите опаковки - с "Blue Box"

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ratiograstim 30 MIU/0,5 ml инжекционен/инфузионен разтвор

филграстим

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 30 милиона международни единици [MIU] (300 микрограма) филграстим в 0,5 ml (60 MIU/ml, 600 микрограма/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев хидроксид, ледена оцетна киселина, сорбитол, полисорбат 80, вода за инжекции. Преди употреба прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен/инфузионен разтвор

Групова опаковка: 10 (2 опаковки по 5) предварително напълнени спринцовки, съдържащи 0,5 ml.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение и интравенозно приложение

Само за еднократна употреба.

Моля, да се прилага както следва:

Празно квадратче за нанасяне на предписаната доза.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След разреждане използвайте в рамките на 24 часа.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/444/003 2 x 5 предварително напълнени спринцовки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Обозначение върху външната обвивка на груповите опаковки - с "Blue Box"

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ratiograstim 48 MIU/0,8 ml инжекционен/инфузионен разтвор

филграстим

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 48 милиона международни единици [MIU] (480 микрограма) филграстим в 0,8 ml (60 MIU/ml, 600 микрограма/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев хидроксид, ледена оцетна киселина, сорбитол, полисорбат 80, вода за инжекции. Преди употреба прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен/инфузионен разтвор

Групова опаковка: 10 (2 опаковки по 5) предварително напълнени спринцовки, съдържащи 0,8 ml.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение и интравенозно приложение

Само за еднократна употреба.

Моля, да се прилага както следва:

Празно квадратче за нанасяне на предписаната доза.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След разреждане използвайте в рамките на 24 часа.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/444/007 2 x 5 предварително напълнени спринцовки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА МЕЖДИННАТА ОПАКОВКА

Групова опаковка - без "Blue Box"

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ratiograstim 30 MIU/0,5 ml инжекционен/инфузионен разтвор
филграстим

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 30 милиона международни единици [MIU] (300 микрограма) филграстим в 0,5 ml (60 MIU/ml, 600 микрограма/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев хидроксид, ледена оцетна киселина, сорбитол, полисорбат 80, вода за инжекции. Преди употреба прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен/инфузионен разтвор

5 предварително напълнени спринцовки, съдържащи 0,5 ml. Компонентите на груповата опаковка не могат да се продават поотделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение и интравенозно приложение

Само за еднократна употреба.

Моля, да се прилага както следва:

Празно квадратче за нанасяне на предписаната доза.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След разреждане използвайте в рамките на 24 часа.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/444/003 2 x 5 предварително напълнени спринцовки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Ratiograstim 30 MIU/0,5 ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА МЕЖДИННАТА ОПАКОВКА

Групова опаковка - без "Blue Box"

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ratiograstim 48 MIU/0,8 ml инжекционен/инфузионен разтвор

филграстим

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 48 милиона международни единици [MIU] (480 микрограма) филграстим в 0,8 ml (60 MIU/ml, 600 микрограма/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев хидроксид, ледена оцетна киселина, сорбитол, полисорбат 80, вода за инжекции. Преди употреба прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен/инфузионен разтвор

5 предварително напълнени спринцовки, съдържащи 0,8 ml. Компонентите на групова опаковка не могат да се продават поотделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение и интравенозно приложение

Само за еднократна употреба.

Моля, да се прилага както следва:

Празно квадратче за нанасяне на предписаната доза.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След разреждане използвайте в рамките на 24 часа.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/444/007 2 x 5 предварително напълнени спринцовки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Ratiograstim 48 MIU/0,8 ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

Предварително напълнена спринцовка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Ratiograstim 30 MIU/0,5 ml инжекционен/инфузионен разтвор

филграстим

s.c.

i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,5 ml

6. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

Предварително напълнена спринцовка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Ratiograstim 48 MIU/0,8 ml инжекционен/инфузионен разтвор

филграстим

s.c.

i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,8 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Ratiograstim 30 MIU/0,5 ml инжекционен/инфузионен разтвор **Ratiograstim 48 MIU/0,8 ml инжекционен/инфузионен разтвор**

филграстим (filgrastim)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Ratiograstim и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Ratiograstim
3. Как да използвате Ratiograstim
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Ratiograstim
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Инструкции за инжектиране от пациента
8. Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти

1. Какво представлява Ratiograstim и за какво се използва

Какво представлява Ratiograstim

Ratiograstim е растежен фактор за белите кръвни клетки (гранулоцит-колониостимулиращ фактор) и принадлежи към група лекарства, наречени цитокини. Растежните фактори са протеини, които се произвеждат естествено в тялото, но те могат да се създават изкуствено с помощта на биотехнологията за употреба като лекарство. Ratiograstim действа, като стимулира костния мозък да произвежда повече бели кръвни клетки.

За какво се използва Ratiograstim

Намаление на броя на белите кръвни клетки (неутропения) може да възникне поради различни причини, при което тялото е по-малко способно да се бори с инфекцията. Ratiograstim стимулира костния мозък да произвежда бързо нови бели кръвни клетки.

Ratiograstim може да се използва:

- за увеличаване на броя на белите кръвни клетки след лечение с химиотерапия за подпомагане предотвратяването на инфекции;
- за увеличаване на броя на белите кръвни клетки след трансплантация на костен мозък за предотвратяването на инфекции;
- преди химиотерапия с високи дози с цел стимулиране на производството на повече стволови клетки от костния мозък, които могат да бъдат събрани и върнати обратно след лечението. Те могат да бъдат взети от Вас или от донор. Стволовите клетки ще бъдат върнати след това в костния мозък, за да произведат кръвни клетки;
- за увеличаване на броя на белите кръвни клетки, ако страдате от тежка хронична неутропения за предотвратяване на инфекции;

- при пациенти с напреднала ХИВ инфекция, което ще помогне за намаляване на риска от инфекции.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Ratiograstim

Не използвайте Ratiograstim

- ако сте алергични към филграстим или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Ratiograstim

Моля, уведомете Вашия лекар преди започване на лечение, **ако имате:**

- сърповидноклетъчна анемия, тъй като това лекарство може да причини сърповидноклетъчна криза.
- остеопороза (костно заболяване).

Говорете незабавно с Вашия лекар по време на лечението с Ratiograstim, **ако:**

- внезапно развиете признаци на алергия, като обрив, сърбеж или уртикария по кожата, оток на лицето, устните, езика или други части на тялото, задух, хрипове или затруднено дишане, тъй като те могат да бъдат признаци на тежка алергична реакция (свръхчувствителност).
- установите подуване на лицето или глезените, кръв в урината или кафяво оцветяване на урината, или забележите, че уринирате по-малко от обичайното (гломерулонефрит).
- почувствате (коремна) болка в горната лява част на корема, болка отляво под ребрата или в горната част на рамото (това може да са симптоми на увеличена слезка (спленомегалия) или възможна руптура на слезката).
- забележите необичайно кървене или синини (това може да са симптоми на намаляване на броя на тромбоцитите (тромбоцитопения), с намалена способност за съсирване на кръвта Ви).
- имате симптоми на възпаление на аортата (големият кръвоносен съд, който пренася кръвта от сърцето към останалата част на тялото). Това се съобщава рядко при раково болни пациенти и при здрави донори. Симптомите могат да включват повишена температура, коремна болка, неразположение, болка в гърба и повишени маркери на възпалението. Информирайте Вашия лекар, ако получите тези симптоми.

Загуба на отговор към филграстим

Ако получите загуба на отговор или неуспех при поддържане на отговор при лечение с филграстим, Вашият лекар ще изследва причините за това, включително дали сте развили антитела, които неутрализират действието на филграстим.

Вашият лекар може да поиска да Ви наблюдава внимателно, вижте точка 4 от листовката.

Ако сте пациент с тежка хронична неутропения, може да сте изложени на риск от развитие на рак на кръвта (левкемия, миелодиспластичен синдром). Трябва да разговаряте с лекаря си относно рисковете да развиете злокачествени заболявания на кръвта и какви изследвания трябва да бъдат направени. Ако развиете или има вероятност да развиете злокачествени заболявания на кръвта, не трябва да използвате Ratiograstim, освен ако не получите указания за това от лекаря си.

Ако сте донор на стволови клетки, трябва да сте на възраст между 16 и 60 години.

Обърнете специално внимание при употребата на други продукти, които стимулират белите кръвни клетки

Ratiograstim е представител на група продукти, които стимулират производството на бели кръвни клетки. Медицинският специалист, който се грижи за Вас, трябва винаги да записва точния продукт, който използвате.

Други лекарства и Ratiograstim

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Бременност и кърмене

Ratiograstim не е проучван при бременни жени или жени, които кърмят.

Ratiograstim не се препоръчва по време на бременност.

Важно е да кажете на Вашия лекар, ако:

- сте бременна или кърмите
- смятате, че може да сте бременна или
- планирате бременност.

Ако забременеете по време на лечение с Ratiograstim, моля, уведомете лекаря си. Ако използвате Ratiograstim, трябва да спрете да кърмите, освен ако лекарят Ви не Ви посъветва друго.

Шофиране и работа с машини

Ratiograstim може да повлияе в малка степен способността Ви за шофиране и работа с машини. Това лекарство може да предизвика замаяност. Препоръчително е да изчакате и да видите как се чувствате, след като сте използвали това лекарство и преди шофиране или работа с машини.

Ratiograstim съдържа сорбитол

Това лекарство съдържа 50 mg сорбитол във всеки ml.

За интравенозно приложение

Сорбитолът е източник на фруктоза. Ако Вие или Вашето дете имате наследствена непоносимост към фруктоза, рядко генетично заболяване, не трябва да Ви се прилага това лекарство. Пациентите с наследствена непоносимост към фруктоза не могат да разграждат фруктозата, която се съдържа в това лекарство, което може да причини сериозни нежелани реакции. Трябва да информирате Вашия лекар преди да Ви бъде приложено това лекарство, ако Вие или Вашето дете имате наследствена непоносимост към фруктоза или ако Вашето дете вече не може да приема сладки храни или напитки, защото му прилошава, повръща или получава неприятни усещания като подуване на корема, коремни спазми или диария.

Ratiograstim съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по малко от 1 mmol (23 mg) на една предварително напълнена спринцовка, т.е. практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Ratiograstim

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Как се прилага Ratiograstim и какво количество трябва да приемам?

Ratiograstim обикновено се прилага като ежедневна инжекция в подкожната тъкан (наричана подкожна инжекция). Той може да се прилага и като ежедневна бавна инжекция във вената (наричана интравенозна инфузия). Обичайната доза варира в зависимост от заболяването и теглото Ви. Вашият лекар ще Ви каже какво количество Ratiograstim трябва да приемате.

Пациенти с трансплантация на костен мозък след химиотерапия:
Обикновено първата доза Ratiograstim ще Ви бъде приложена най-малко 24 часа след химиотерапията и поне 24 часа след като сте били подложени на костно-мозъчна трансплантация.

Вие или хората, които се грижат за Вас, може да бъдете обучени как да прилагате подкожните инжекции, за да можете да продължите лечението си в домашни условия. Не трябва обаче да се опитвате да извършвате това, преди първо да сте подходящо обучени от Вашия медицински специалист.

Колко дълго трябва да приемам Ratiograstim?

Трябва да приемате Ratiograstim, докато броят на белите Ви кръвни клетки се нормализира. Ще бъдат извършвани редовни кръвни изследвания за проследяване на броя на белите кръвни клетки в тялото Ви. Лекарят Ви ще Ви каже колко дълго трябва да приемате Ratiograstim.

Употреба при деца

Ratiograstim се използва при лечение на деца, които са подложени на химиотерапия или страдат от изключително нисък брой на белите кръвни клетки (неутропения). Дозата при деца, подложени на химиотерапия, е същата като при възрастни.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Ratiograstim

Не увеличавайте дозата, която Вашият лекар Ви е дал. Ако сте използвали повече от необходимата доза Ratiograstim, трябва да се свържете с Вашия лекар или фармацевт възможно най-бързо.

Ако сте пропуснали да използвате Ratiograstim

Ако сте пропуснали инжекция или сте инжектирали твърде малко, свържете се с Вашия лекар възможно най-скоро. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатите дози.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Важни нежеланите лекарствени реакции

Важно е да се свържете с Вашия лекар веднага

- ако получите алергична реакция, включително слабост, спадане на кръвното налягане, затруднено дишане, подуване на лицето (анафалаксия), кожен обрив, сърбящ обрив (уртикария), подуване на лицето, устните, устата, езика или гърлото (ангиоедем) и затруднение в дишането (диспнея).
- ако имате кашлица, повишена температура и затруднение при дишането (диспнея), тъй като това може да е признак за остър респираторен дистрес синдром.
- ако имате увреждане на бъбреците (гломерулонефрит). Увреждане на бъбреците се наблюдава при пациенти, приемали филграстим. Обадете се веднага на лекаря си, ако получите подпухналост на лицето или глезените, кръв или кафяво оцветяване на урината или ако забележите, че уринирате по-малко от обичайното.
- ако имате някоя от изброените или комбинация от следните нежелани реакции:
 - подуване или подпухналост, което може да е свързано с по-рядко уриниране, затруднено дишане, подуване на корема и чувство за пълнота и общо чувство на умора. Тези симптоми обикновено се развиват бързо.

Това може да са симптоми на състояние, наречено „синдром на нарушена капилярна пропускливост“, което причинява изтичане на кръв от малките кръвоносни съдове в тялото и се нуждае от спешна медицинска помощ.

- ако имате комбинация от следните симптоми:

- повишена температура или студени тръпки, или силно усещане за студ, повишена сърдечна честота, обърканост или дезориентация, задух, много силна болка или дискомфорт и лепкава или потна кожа.

Това може да са симптоми на заболяване, наречено „сепсис“ (наречено също „отравяне на кръвта“), тежка инфекция с възпалителен отговор, засягащ цялото тяло, което може да е животозастрашаващо и изисква спешна медицинска помощ.

- ако почувствате (коремна) болка в горната лява част на корема, болка отляво под ребрата или в горната част на рамото, тъй като може да има проблем със слезката Ви (увеличение на слезката (спленомегалия) или спукване (руптура) на слезката).
- ако се лекувате за тежка хронична неутропения и имате кръв в урината (хематурия). Възможно е Вашият лекар редовно да изследва урината Ви, ако получите тази нежелана реакция или ако в урината Ви бъде установено наличие на протеин (протеинурия).

Честа нежелана реакция от приложението на Ratiograstim е болката в мускулите или костите (мускулно-скелетна болка), която може да се облекчи с приемането на стандартни болкоуспокояващи лекарства (аналгетици). При пациенти, подложени на трансплантация на стволови клетки или костен мозък, може да се прояви реакция на присадката срещу приемателя. Това е реакция на присадените клетки срещу пациента, на който се присадени. Признаците и симптомите включват обрив по дланите на ръцете или стъпалата на краката и язви и рани в устата, червата, черния дроб, кожата или очите, белите дробове, вагината и ставите.

При здрави донори на стволови клетки може да се наблюдава повишаване на броя на белите кръвни клетки (левкоцитоза) и понижаване на броя на тромбоцитите. Това понижаване на тромбоцитите намалява способността на кръвта Ви да се съсирва (тромбоцитопения). Вашият лекар ще следи за тях.

Може да получите следните нежелани лекарствени реакции:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- понижаване на броя на тромбоцитите, което намалява способността на кръвта да се съсирва (тромбоцитопения)
- нисък брой на червените кръвни клетки (анемия)
- главоболие
- диария
- повръщане
- гадене
- необичайна загуба или изтъняване на косата (алопеция)
- отпадналост (умора)
- болезненост и оток на лигавицата на храносмилателната система от устата до ануса (възпаление на лигавицата)
- повишена температура (пирексия)

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- възпаление на белите дробове (bronхит)
- инфекция на горните дихателни пътища
- инфекция на пикочните пътища
- намален апетит
- безсъние (инсомния)
- замаяност
- намалена чувствителност, особено на кожата (хипоестезия)
- мравучкане или изтръпване на ръцете и стъпалата (парестезия)

- ниско кръвно налягане (хипотония)
- високо кръвно налягане (хипертония)
- кашлица
- изкашляне на кръв (хемоптиза)
- болка в устата и гърлото (орофарингеална болка)
- кръвене от носа (епистаксис)
- запек
- болка в устата
- увеличение на черния дроб (хепатомегалия)
- обрив
- зачервяване на кожата (еритема)
- мускулен спазъм
- болка при уриниране (дизурия)
- болка в гърдите
- болка
- обща слабост (астения)
- общо неразположение
- подуване на ръцете и стъпалата (периферен оток)
- увеличение на определени ензими в кръвта
- промени в химичните кръвни показатели
- реакция към преливането

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- повишаване на броя на белите кръвни клетки (левкоцитоза)
- алергична реакция (свръхчувствителност)
- отхвърляне на трансплантирания костен мозък (реакция на присадката срещу приемателя)
- високи нива на пикочна киселина в кръвта, което може да предизвика подагра (хиперурикемия) (повишена пикочна киселина в кръвта)
- увреждане на черния дроб, причинено от запушване на малките чернодробни вени (венооклузивна болест)
- белите дробове не функционират както трябва, което причинява задух (дихателна недостатъчност)
- подуване и/или течност в белите дробове (белодробен едем)
- възпаление на белите дробове (интерстициална белодробна болест)
- промяна в рентгеновата снимка на белите дробове (белодробна инфилтрация)
- кръвене от белите дробове (белодробен кръвоизлив)
- недостатъчно усвояване на кислорода в белите дробове (хипоксия)
- надигнат кожен обрив (макулопапулозен обрив)
- заболяване, което намалява плътността на костите, прави ги по-слаби, по-крехки и податливи на счупване (остеопороза)
- реакция на мястото на инжектиране

Редки (могат да засегнат до 1 на 1000 души):

- силна болка в костите, гърдите, червата и ставите (сърповидноклетъчна анемия с криза)
- внезапна животозастрашаваща алергична реакция (анафилактична реакция)
- болка и подуване на ставите, подобно на подагра (псевдоподагра)
- промяна на начина по който Вашият организъм регулира течностите, което може да доведе до подпухване (дисбаланс на течностите)
- възпаление на кръвоносните съдове в кожата (кожен васкулит)
- тъмновиолетово оцветени, надигнати, болезнени рани по крайниците, а понякога и по лицето и шията, с повишена температура (синдром на Sweet)
- влошаване на ревматоиден артрит
- необичайна промяна в урината

- намалена костна плътност
- възпаление на аортата (големият кръвоносен съд, който пренася кръвта от сърцето към останалата част на тялото), вижте точка 2
- образуване на кръвни клетки извън костния мозък (екстрамедуларна хемопоеза)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Ratiograstim

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след "Годен до:" и върху предварително напълнената спринцовка след "EXP". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Съхранявайте в хладилник (2°C – 8°C).

В рамките на срока на годност и за целите на амбулаторната употреба продуктът може да се извади от хладилника (2°C - 8°C) и да се съхранява при температура до 25°C еднократно за период до 4 дни. Ако не се използва в рамките на 4 дни, продуктът може да се върне в хладилника (2°C - 8°C) до датата на изтичане на срока на годност. Изхвърлете спринцовките, ако са съхранявани при температура над 8°C в продължение на повече от 4 дни.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че е мътно или има видими частици.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Ratiograstim

- Активно вещество: филграстим. Всеки ml инжекционен/инфузионен разтвор съдържа 60 милиона международни единици [MIU] (600 микрограма) филграстим.
Ratiograstim 30 MIU/0,5 ml: всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 30 милиона международни единици [MIU] (300 микрограма) филграстим в 0,5 ml разтвор.
Ratiograstim 48 MIU/0,8 ml: всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 48 милиона международни единици [MIU] (480 микрограма) филграстим в 0,8 ml разтвор.
- Други съставки: натриев хидроксид, ледена оцетна киселина, сорбитол (E420), полисорбат 80, вода за инъекции.

Как изглежда Ratiograstim и какво съдържа опаковката

Ratiograstim е инжекционен/инфузионен разтвор в предварително напълнена спринцовка със или без обезопасяващо устройство. Ratiograstim е бистра и безцветна течност. Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа или 0,5 ml, или 0,8 ml разтвор.

Ratiograstim се предлага в опаковки от 1, 5 или 10 предварително напълнени спринцовки или групови опаковки по 10 (2 опаковки по 5) предварително напълнени спринцовки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Германия

Производител

Merckle GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49 73140202

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

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

Polska

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

France

Laboratoires Biogaran
Tél: +33 800970109

Portugal

ratiopharm - Comércio e Indústria de Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.

Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Tel: +40 212306524

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

7. Инструкции за инжектиране от пациента

Този раздел съдържа информация относно това, как сами да си направите инжекция Ratiograstim. Важно е да не се опитвате да си правите сами инжекция преди да сте получили специално обучение от Вашия лекар или медицинска сестра. Ако не сте сигурни относно самостоятелното инжектиране или имате някакви въпроси, моля поискайте помощ от Вашия лекар или медицинска сестра.

Важно е да изхвърляте използваните спринцовки в непробиваем контейнер.

Как да поставя сам инжекцията си Ratiograstim?

Трябва да поставите инжекцията си в тъканта точно под кожата. Това е известно като подкожна инжекция. Необходимо е поставянето на инжекцията да се извършва приблизително по едно и също време всеки ден.

Това, от което се нуждаете

За да си направите подкожна инжекция се нуждаете от:

- предварително напълнена спринцовка Ratiograstim;
- тампони, напоени със спиртс алкохол или нещо подобно;
- непробиваем контейнер (пластмасов контейнер, осигурен от болницата или аптеката) за безопасно изхвърляне на употребените спринцовки.

Какво трябва да направя преди да си инжектирам подкожно Ratiograstim?

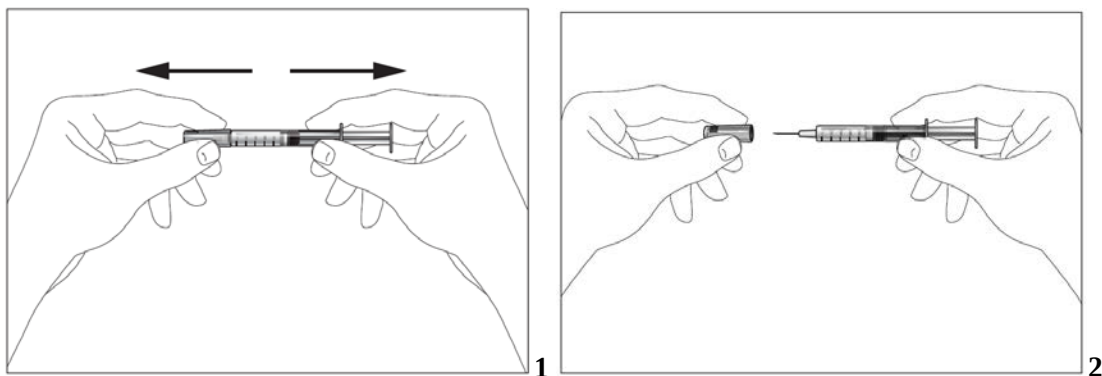
1. Поставяйте инжекцията си приблизително по едно и също време всеки ден.
2. Извадете Вашата предварително напълнена спринцовка Ratiograstim от хладилника.

3. Проверете срока на годност върху етикета на предварително напълнената спринцовка (Годен до:). Не използвайте, ако датата е след последния ден от посочения месец.
4. Проверете външния вид на Ratiograstim. Трябва да представлява бистра и безцветна течност. Не трябва да го използвате, ако съдържа видими частици.
5. За да Ви е по-малко неприятно, оставете предварително напълнената спринцовка за 30 минути да достигне стайна температура или я задръжте внимателно в ръка за няколко минути. Не загрявайте Ratiograstim по никакъв друг начин (например, **не** го загрявайте в микровълнова печка или в гореща вода).
6. **Не** отстранявайте предпазителя на спринцовката, докато не сте готови за поставянето на инжекцията.
7. **Измийте старателно ръцете си.**
8. Изберете удобно, добре осветено място и поставете всичко необходимо на достъпно разстояние (предварително напълнената спринцовка Ratiograstim, напоените със спирт тампони и непробиваемия контейнер).

Как да подготвя своята Ratiograstim инжекция?

Преди да си инжектирате Ratiograstim, трябва да направите следното:

1. Хванете спринцовката и внимателно махнете предпазителя на иглата без въртене. Издърпайте направо, както е показано на фигури 1 и 2. Не докосвайте иглата и не натискайте буталото.

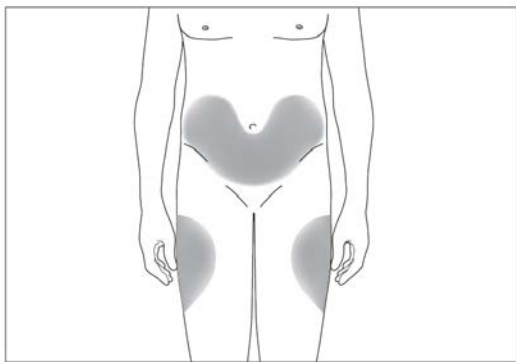


2. Възможно е да забележите малко въздушно мехурче в предварително напълнената спринцовка. В такъв случай внимателно потупайте спринцовката с пръсти, докато въздушните мехурчета изплуват в горната ѝ част. При изправена нагоре спринцовка отстранете цялото количество въздух чрез натискане на буталото нагоре.
3. Върху резервоара на спринцовката има скала. Натиснете буталото до цифрата (ml), която отговаря на предписаната от Вашия лекар доза Ratiograstim.
4. Проверете отново, за да се уверите, че дозата Ratiograstim в спринцовката е точна.
5. Сега можете да използвате предварително напълнената спринцовка.

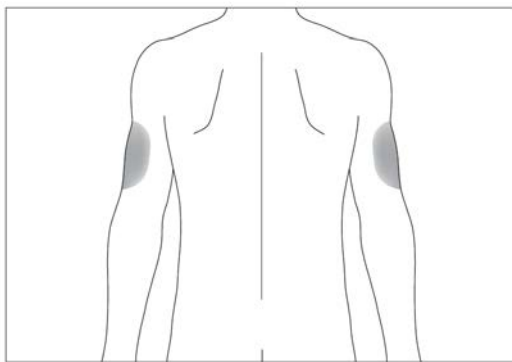
Къде трябва да си поставя инжекцията?

Най-подходящите места за самостоятелно поставяне на инжекцията са:

- горната част на бедрата; и
- корема, с изключение на участъка около пъпа (вижте фигура 3).



3



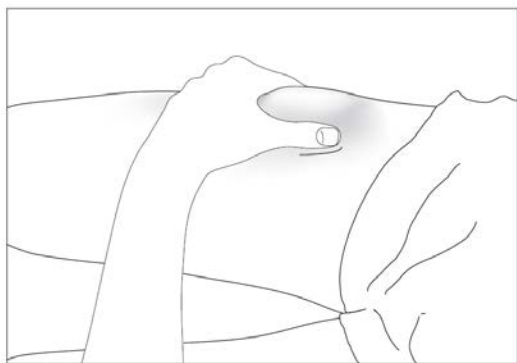
4

Ако някой друг Ви поставя инжекцията, може да използва и задната част на ръцете Ви (вижте фигура 4).

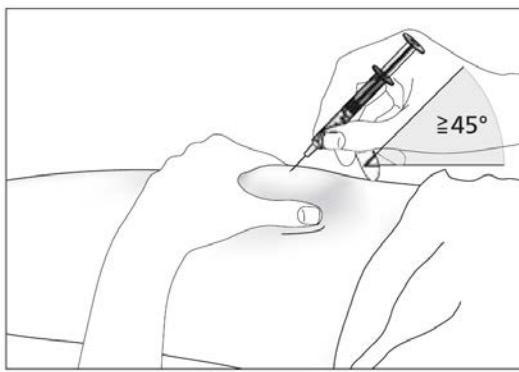
Добре е да променяте мястото на инжектиране всекидневно, за да избегнете риска от болезненост в мястото на инжектиране.

Как да си поставя инжекцията?

1. Дезинфектирайте мястото на инжектиране с напоен със спирт тампон и захванете кожна гънка между палеца и показалеца си, без да притискате (вж. фигура 5).
2. Въведете иглата изцяло в кожата, така както Ви е показано от Вашия лекар или медицинска сестра (вижте фигура 6).
3. Издърпайте леко буталото, за да се уверите, че не сте проболи кръвоносен съд. Ако забележите кръв в спринцовката, извадете иглата и я въведете в друг участък.
4. Инжектирайте течността бавно и равномерно, като задържате през цялото време кожната гънка.
5. Не инжектирайте повече от дозата, предписана Ви от лекаря.
6. След инжектирането на течността отстранете иглата и отпуснете кожата си.
7. Използвайте една спринцовка само за една инжекция. Не използвайте отново останал в спринцовката Ratiograstim.



5



6

Запомнете

Ако имате някакви проблеми, моля не се страхувайте да помолите Вашия лекар или медицинска сестра за помощ и съвет.

Изхвърляне на употребените спринцовки

- Не поставяйте обратно предпазителя върху използваните игли.
- Изхвърляйте използваните спринцовки в непробиваем контейнер и го съхранявайте на място, недостъпно за деца.
- Изхвърлете пълния непробиваем контейнер, следвайки инструкциите на Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.
- Никога не поставяйте използваните спринцовки в кошчето за битови отпадъци.

8. Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти

Ratiograstim не съдържа никакви консерванти. Поради потенциалната опасност от микробна контаминация, спринцовките Ratiograstim са предназначени само за еднократна употреба.

Случайното излагане на минусови температури не повлиява отрицателно стабилността на Ratiograstim.

Ratiograstim не трябва да се разрежда с разтвор на натриев хлорид. Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените по-долу. Разреденият филграстим попълва по стъклото и пластмасовите материали, ако не е разреден по начина, указан по-долу.

При необходимост Ratiograstim може да бъде разреждан в инфузионен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5 %). Разреждането до крайна концентрация под 0,2 MIU (2 µg) на ml не се препоръчва при никакви обстоятелства. Преди употреба разтворът трябва да се изследва визуално. Трябва да се използват само бистри разтвори без наличие на видими частици. При пациенти, третирани с филграстим, разреждан до концентрации под 1,5 MIU (15 µg) на ml, е необходимо добавянето на човешки серумен албумин (HSA) до постигане на крайна концентрация 2 mg/ml. Пример: В крайния инжекционен обем от 20 ml, обща доза филграстим под 30 MIU (300 µg) трябва да бъде прилагана с добавка на 0,2 ml 200 mg/ml (20 %) разтвор на човешки албумин. Разреден в инфузионен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5 %) Ratiograstim е съвместим със стъкло и редица пластмаси, в това число PVC, полиолефин (съполимер на полипропилен и полиетилен) и полипропилен.

След разреждане: Химическата и физическата стабилност на разредения инфузионен разтвор в периода на използване е доказана за период от 24 часа при 2°C до 8°C. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се употреби незабавно, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да са повече от 24 часа при температура 2 до 8°C, освен когато разтварянето е извършено при контролирани и валидирани антисептични условия.

Листовка: информация за потребителя

Ratiograstim 30 MIU/0,5 ml инжекционен/инфузионен разтвор **Ratiograstim 48 MIU/0,8 ml инжекционен/инфузионен разтвор**

филграстим (filgrastim)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Ratiograstim и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Ratiograstim
3. Как да използвате Ratiograstim
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Ratiograstim
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Инструкции за инжектиране от пациента
8. Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти

1. Какво представлява Ratiograstim и за какво се използва

Какво представлява Ratiograstim

Ratiograstim е растежен фактор за белите кръвни клетки (гранулоцит-колониостимулиращ фактор) и принадлежи към група лекарства, наречени цитокини. Растежните фактори са протеини, които се произвеждат естествено в тялото, но те могат да се създават изкуствено с помощта на биотехнологията за употреба като лекарство. Ratiograstim действа, като стимулира костния мозък да произвежда повече бели кръвни клетки.

За какво се използва Ratiograstim

Намаление на броя на белите кръвни клетки (неутропения) може да възникне поради различни причини, при което тялото е по-малко способно да се бори с инфекцията. Ratiograstim стимулира костния мозък да произвежда бързо нови бели кръвни клетки.

Ratiograstim може да се използва:

- за увеличаване на броя на белите кръвни клетки след лечение с химиотерапия за подпомагане предотвратяването на инфекции;
- за увеличаване на броя на белите кръвни клетки след трансплантация на костен мозък за предотвратяването на инфекции;
- преди химиотерапия с високи дози с цел стимулиране на производството на повече стволови клетки от костния мозък, които могат да бъдат събрани и върнати обратно след лечението. Те могат да бъдат взети от Вас или от донор. Стволовите клетки ще бъдат върнати след това в костния мозък, за да произведат кръвни клетки;
- за увеличаване на броя на белите кръвни клетки, ако страдате от тежка хронична неутропения за предотвратяване на инфекции;

- при пациенти с напреднала ХИВ инфекция, което ще помогне за намаляване на риска от инфекции.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Ratiogastim

Не използвайте Ratiogastim

- ако сте алергични към филграстим или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Ratiogastim

Моля, уведомете Вашия лекар преди започване на лечение, **ако имате:**

- сърповидноклетъчна анемия, тъй като това лекарство може да причини сърповидноклетъчна криза.
- остеопороза (костно заболяване).

Говорете незабавно с Вашия лекар по време на лечението с Ratiogastim, **ако:**

- внезапно развиете признаци на алергия, като обрив, сърбеж или уртикария по кожата, оток на лицето, устните, езика или други части на тялото, задух, хрипове или затруднено дишане, тъй като те могат да бъдат признаци на тежка алергична реакция (свръхчувствителност).
- установите подуване на лицето или глезените, кръв в урината или кафяво оцветяване на урината, или забележите, че уринирате по-малко от обичайното (гломерулонефрит).
- почувствате (коремна) болка в горната лява част на корема, болка отляво под ребрата или в горната част на рамото (това може да са симптоми на увеличена слезка (спленомегалия) или възможна руптура на слезката).
- забележите необичайно кървене или синини (това може да са симптоми на намаляване на броя на тромбоцитите (тромбоцитопения), с намалена способност за съсирване на кръвта Ви).
- имате симптоми на възпаление на аортата (големият кръвоносен съд, който пренася кръвта от сърцето към останалата част на тялото). Това се съобщава рядко при раково болни пациенти и при здрави донори. Симптомите могат да включват повишена температура, коремна болка, неразположение, болка в гърба и повишени маркери на възпалението. Информирайте Вашия лекар, ако получите тези симптоми.

Загуба на отговор към филграстим

Ако получите загуба на отговор или неуспех при поддържане на отговор при лечение с филграстим, Вашият лекар ще изследва причините за това, включително дали сте развили антитела, които неутрализират действието на филграстим.

Вашият лекар може да поиска да Ви наблюдава внимателно, вижте точка 4 от листовката.

Ако сте пациент с тежка хронична неутропения, може да сте изложени на риск от развитие на рак на кръвта (левкемия, миелодиспластичен синдром). Трябва да разговаряте с лекаря си относно рисковете да развиете злокачествени заболявания на кръвта и какви изследвания трябва да бъдат направени. Ако развиете или има вероятност да развиете злокачествени заболявания на кръвта, не трябва да използвате Ratiogastim, освен ако не получите указания за това от лекаря си.

Ако сте донор на стволови клетки, трябва да сте на възраст между 16 и 60 години.

Обърнете специално внимание при употребата на други продукти, които стимулират белите кръвни клетки

Ratiograstim е представител на група продукти, които стимулират производството на бели кръвни клетки. Медицинският специалист, който се грижи за Вас, трябва винаги да записва точния продукт, който използвате.

Други лекарства и Ratiograstim

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Бременност и кърмене

Ratiograstim не е проучван при бременни жени или жени, които кърмят.

Ratiograstim не се препоръчва по време на бременност.

Важно е да кажете на Вашия лекар, ако:

- сте бременна или кърмите
- смятате, че може да сте бременна или
- планирате бременност.

Ако забременеете по време на лечение с Ratiograstim, моля, уведомете лекаря си. Ако използвате Ratiograstim, трябва да спрете да кърмите, освен ако лекарят Ви не Ви посъветва друго.

Шофиране и работа с машини

Ratiograstim може да повлияе в малка степен способността Ви за шофиране и работа с машини. Това лекарство може да предизвика замаяност. Препоръчително е да изчакате и да видите как се чувствате, след като сте използвали това лекарство и преди шофиране или работа с машини.

Ratiograstim съдържа сорбитол

Това лекарство съдържа 50 mg сорбитол във всеки ml.

За интравенозно приложение

Сорбитолът е източник на фруктоза. Ако Вие или Вашето дете имате наследствена непоносимост към фруктоза, рядко генетично заболяване, не трябва да Ви се прилага това лекарство. Пациентите с наследствена непоносимост към фруктоза не могат да разграждат фруктозата, която се съдържа в това лекарство, което може да причини сериозни нежелани реакции. Трябва да информирате Вашия лекар преди да Ви бъде приложено това лекарство, ако Вие или Вашето дете имате наследствена непоносимост към фруктоза или ако Вашето дете вече не може да приема сладки храни или напитки, защото му прилошава, повръща или получава неприятни усещания като подуване на корема, коремни спазми или диария.

Ratiograstim съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по малко от 1 mmol (23 mg) на една предварително напълнена спринцовка, т.е. практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Ratiograstim

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Как се прилага Ratiograstim и какво количество трябва да приемам?

Ratiograstim обикновено се прилага като ежедневна инжекция в подкожната тъкан (наричана подкожна инжекция). Той може да се прилага и като ежедневна бавна инжекция във вената (наричана интравенозна инфузия). Обичайната доза варира в зависимост от заболяването и теглото Ви. Вашият лекар ще Ви каже какво количество Ratiograstim трябва да приемате.

Пациенти с трансплантация на костен мозък след химиотерапия:
Обикновено първата доза Ratiograstim ще Ви бъде приложена най-малко 24 часа след химиотерапията и поне 24 часа след като сте били подложени на костно-мозъчна трансплантация.

Вие или хората, които се грижат за Вас, може да бъдете обучени как да прилагате подкожните инжекции, за да можете да продължите лечението си в домашни условия. Не трябва обаче да се опитвате да извършвате това, преди първо да сте подходящо обучени от Вашия медицински специалист.

Колко дълго трябва да приемам Ratiograstim?

Трябва да приемате Ratiograstim, докато броят на белите Ви кръвни клетки се нормализира. Ще бъдат извършвани редовни кръвни изследвания за проследяване на броя на белите кръвни клетки в тялото Ви. Лекарят Ви ще Ви каже колко дълго трябва да приемате Ratiograstim.

Употреба при деца

Ratiograstim се използва при лечение на деца, които са подложени на химиотерапия или страдат от изключително нисък брой на белите кръвни клетки (неутропения). Дозата при деца, подложени на химиотерапия, е същата като при възрастни.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Ratiograstim

Не увеличавайте дозата, която Вашият лекар Ви е дал. Ако сте използвали повече от необходимата доза Ratiograstim, трябва да се свържете с Вашия лекар или фармацевт възможно най-бързо.

Ако сте пропуснали да използвате Ratiograstim

Ако сте пропуснали инжекция или сте инжектирали твърде малко, свържете се с Вашия лекар възможно най-скоро. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатите дози.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Важни нежеланите лекарствени реакции

Важно е да се свържете с Вашия лекар веднага

- ако получите алергична реакция, включително слабост, спадане на кръвното налягане, затруднено дишане, подуване на лицето (анафалаксия), кожен обрив, сърбящ обрив (уртикария), подуване на лицето, устните, устата, езика или гърлото (ангиоедем) и затруднение в дишането (диспнея).
- ако имате кашлица, повишена температура и затруднение при дишането (диспнея), тъй като това може да е признак за остър респираторен дистрес синдром.
- ако имате увреждане на бъбреците (гломерулонефрит). Увреждане на бъбреците се наблюдава при пациенти, приемали филграстим. Обадете се веднага на лекаря си, ако получите подпухналост на лицето или глезените, кръв или кафяво оцветяване на урината или ако забележите, че уринирате по-малко от обичайното.
- ако имате някоя от изброените или комбинация от следните нежелани реакции:
 - подуване или подпухналост, което може да е свързано с по-рядко уриниране, затруднено дишане, подуване на корема и чувство за пълнота и общо чувство на умора. Тези симптоми обикновено се развиват бързо.

Това може да са симптоми на състояние, наречено „синдром на нарушена капилярна пропускливост“, което причинява изтичане на кръв от малките кръвоносни съдове в тялото и се нуждае от спешна медицинска помощ.

- ако имате комбинация от следните симптоми:

- повишена температура или студени тръпки, или силно усещане за студ, повишена сърдечна честота, обърканост или дезориентация, задых, много силна болка или дискомфорт и лепкава или потна кожа.

Това може да са симптоми на заболяване, наречено „сепсис“ (наречено също „отравяне на кръвта“), тежка инфекция с възпалителен отговор, засягащ цялото тяло, което може да е животозастрашаващо и изисква спешна медицинска помощ.

- ако почувствате (коремна) болка в горната лява част на корема, болка отляво под ребрата или в горната част на рамото, тъй като може да има проблем със слезката Ви (увеличение на слезката (спленомегалия) или спукване (руптура) на слезката).
- ако се лекувате за тежка хронична неутропения и имате кръв в урината (хематурия). Възможно е Вашият лекар редовно да изследва урината Ви, ако получите тази нежелана реакция или ако в урината Ви бъде установено наличие на протеин (протеинурия).

Честа нежелана реакция от приложението на Ratiograstim е болката в мускулите или костите (мускулно-скелетна болка), която може да се облекчи с приемането на стандартни болкоуспокояващи лекарства (аналгетици). При пациенти, подложени на трансплантация на стволови клетки или костен мозък, може да се прояви реакция на присадката срещу приемателя. Това е реакция на присадените клетки срещу пациента, на който се присадени. Признаците и симптомите включват обрив по дланите на ръцете или стъпалата на краката и язви и рани в устата, червата, черния дроб, кожата или очите, белите дробове, вагината и ставите.

При здрави донори на стволови клетки може да се наблюдава повишаване на броя на белите кръвни клетки (левкоцитоза) и понижаване на броя на тромбоцитите. Това понижаване на тромбоцитите намалява способността на кръвта Ви да се съсирва (тромбоцитопения). Вашият лекар ще следи за тях.

Може да получите следните нежелани лекарствени реакции:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- понижаване на броя на тромбоцитите, което намалява способността на кръвта да се съсирва (тромбоцитопения)
- нисък брой на червените кръвни клетки (анемия)
- главоболие
- диария
- повръщане
- гадене
- необичайна загуба или изтъняване на косата (алопеция)
- отпадналост (умора)
- болезненост и оток на лигавицата на храносмилателната система от устата до ануса (възпаление на лигавицата)
- повишена температура (пирексия)

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- възпаление на белите дробове (bronхит)
- инфекция на горните дихателни пътища
- инфекция на пикочните пътища
- намален апетит
- безсъние (инсомния)
- замаяност
- намалена чувствителност, особено на кожата (хипоестезия)
- мравучкане или изтръпване на ръцете и стъпалата (парестезия)

- ниско кръвно налягане (хипотония)
- високо кръвно налягане (хипертония)
- кашлица
- изкашляне на кръв (хемоптиза)
- болка в устата и гърлото (орофарингеална болка)
- кръвене от носа (епистаксис)
- запек
- болка в устата
- увеличение на черния дроб (хепатомегалия)
- обрив
- зачервяване на кожата (еритема)
- мускулен спазъм
- болка при уриниране (дизурия)
- болка в гърдите
- болка
- обща слабост (астения)
- общо неразположение
- подуване на ръцете и стъпалата (периферен оток)
- увеличение на определени ензими в кръвта
- промени в химичните кръвни показатели
- реакция към преливането

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- повишаване на броя на белите кръвни клетки (левкоцитоза)
- алергична реакция (свръхчувствителност)
- отхвърляне на трансплантирания костен мозък (реакция на присадката срещу приемателя)
- високи нива на пикочна киселина в кръвта, което може да предизвика подагра (хиперурикемия) (повишена пикочна киселина в кръвта)
- увреждане на черния дроб, причинено от запушване на малките чернодробни вени (венооклузивна болест)
- белите дробове не функционират както трябва, което причинява задух (дихателна недостатъчност)
- подуване и/или течност в белите дробове (белодробен едем)
- възпаление на белите дробове (интерстициална белодробна болест)
- промяна в рентгеновата снимка на белите дробове (белодробна инфилтрация)
- кръвене от белите дробове (белодробен кръвоизлив)
- недостатъчно усвояване на кислорода в белите дробове (хипоксия)
- надигнат кожен обрив (макулопапулозен обрив)
- заболяване, което намалява плътността на костите, прави ги по-слаби, по-крехки и податливи на счупване (остеопороза)
- реакция на мястото на инжектиране

Редки (могат да засегнат до 1 на 1000 души):

- силна болка в костите, гърдите, червата и ставите (сърповидноклетъчна анемия с криза)
- внезапна животозастрашаваща алергична реакция (анафилактична реакция)
- болка и подуване на ставите, подобно на подагра (псевдоподагра)
- промяна на начина по който Вашият организъм регулира течностите, което може да доведе до подпухване (дисбаланс на течностите)
- възпаление на кръвоносните съдове в кожата (кожен васкулит)
- тъмновиолетово оцветени, надигнати, болезнени рани по крайниците, а понякога и по лицето и шията, с повишена температура (синдром на Sweet)
- влошаване на ревматоиден артрит
- необичайна промяна в урината

- намалена костна плътност
- възпаление на аортата (големият кръвоносен съд, който пренася кръвта от сърцето към останалата част на тялото), вижте точка 2
- образуване на кръвни клетки извън костния мозък (екстрамедуларна хемопоеза)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Ratiograstim

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след "Годен до:" и върху предварително напълнената спринцовка след "EXP". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Съхранявайте в хладилник (2°C – 8°C).

В рамките на срока на годност и за целите на амбулаторната употреба продуктът може да се извади от хладилника (2°C - 8°C) и да се съхранява при температура до 25°C еднократно за период до 4 дни. Ако не се използва в рамките на 4 дни, продуктът може да се върне в хладилника (2°C - 8°C) до датата на изтичане на срока на годност. Изхвърлете спринцовките, ако са съхранявани при температура над 8°C в продължение на повече от 4 дни.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че е мътно или има видими частици.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Ratiograstim

- Активно вещество: филграстим. Всеки ml инжекционен/инфузионен разтвор съдържа 60 милиона международни единици [MIU] (600 микрограма) филграстим.
Ratiograstim 30 MIU/0,5 ml: всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 30 милиона международни единици [MIU] (300 микрограма) филграстим в 0,5 ml разтвор.
Ratiograstim 48 MIU/0,8 ml: всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 48 милиона международни единици [MIU] (480 микрограма) филграстим в 0,8 ml разтвор.
- Други съставки: натриев хидроксид, ледена оцетна киселина, сорбитол (E420), полисорбат 80, вода за инъекции.

Как изглежда Ratiograstim и какво съдържа опаковката

Ratiograstim е инжекционен/инфузионен разтвор в предварително напълнена спринцовка със или без обезопасяващо устройство. Ratiograstim е бистра и безцветна течност. Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа или 0,5 ml, или 0,8 ml разтвор.

Ratiograstim се предлага в опаковки от 1, 5 или 10 предварително напълнени спринцовки или групови опаковки по 10 (2 опаковки по 5) предварително напълнени спринцовки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Германия

Производител

Merckle GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49 73140202

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

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

Polska

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

France

Laboratoires Biogaran
Tél: +33 800970109

Portugal

ratiopharm - Comércio e Indústria de Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.

Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Tel: +40 212306524

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

7. Инструкции за инжектиране от пациента

Този раздел съдържа информация относно това, как сами да си направите инжекция Ratiograstim. Важно е да не се опитвате да си правите сами инжекция преди да сте получили специално обучение от Вашия лекар или медицинска сестра. Ако не сте сигурни относно самостоятелното инжектиране или имате някакви въпроси, моля поискайте помощ от Вашия лекар или медицинска сестра.

Как да поставя сам инжекцията си Ratiograstim?

Трябва да поставите инжекцията си в тъканта точно под кожата. Това е известно като подкожна инжекция. Необходимо е поставянето на инжекцията да се извършва приблизително по едно и също време всеки ден.

Това, от което се нуждаете

За да си направите подкожна инжекция се нуждаете от:

- предварително напълнена спринцовка Ratiograstim;
- тампони, напоени със спиртс алкохол или нещо подобно

Какво трябва да направя преди да си инжектирам подкожно Ratiograstim?

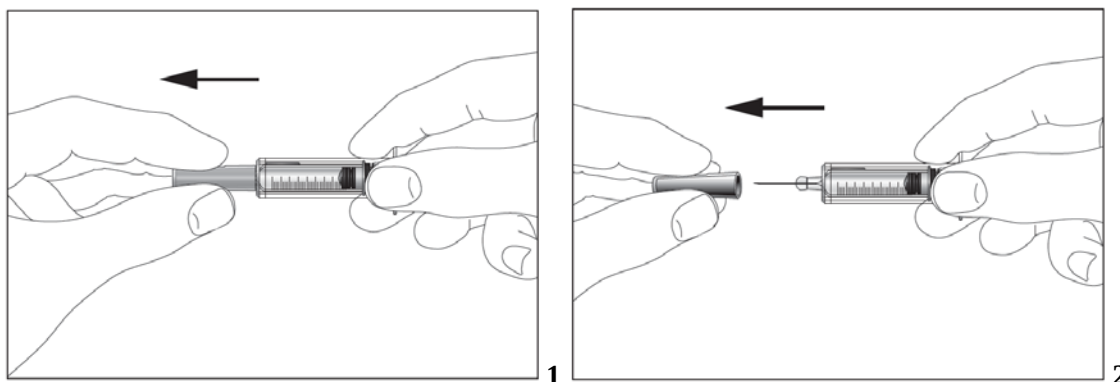
1. Поставяйте инжекцията си приблизително по едно и също време всеки ден.
2. Извадете Вашата предварително напълнена спринцовка Ratiograstim от хладилника.
3. Проверете срока на годност върху етикета на предварително напълнената спринцовка (Годен до:). Не използвайте, ако датата е след последния ден от посочения месец.
4. Проверете външния вид на Ratiograstim. Трябва да представлява бистра и безцветна течност. Не трябва да го използвате, ако съдържа видими частици.

5. За да Ви е по-малко неприятно, оставете предварително напълнената спринцовка за 30 минути да достигне стайна температура или я задръжте внимателно в ръка за няколко минути. Не загрявайте Ratiograstim по никакъв друг начин (например, **не** го загрявайте в микровълнова печка или в гореща вода).
6. **Не** отстранявайте предпазителя на спринцовката, докато не сте готови за поставянето на инжекцията.
7. **Измийте старателно ръцете си.**
8. Изберете удобно, добре осветено място и поставете всичко необходимо на достъпно разстояние (предварително напълнената спринцовка Ratiograstim и напоените със спирт тампони).

Как да подготвя своята Ratiograstim инжекция?

Преди да си инжектирате Ratiograstim, трябва да направите следното:

1. Хванете спринцовката и внимателно махнете предпазителя на иглата без въртене. Издърпайте направо, както е показано на фигури 1 и 2. Не докосвайте иглата и не натискайте буталото.

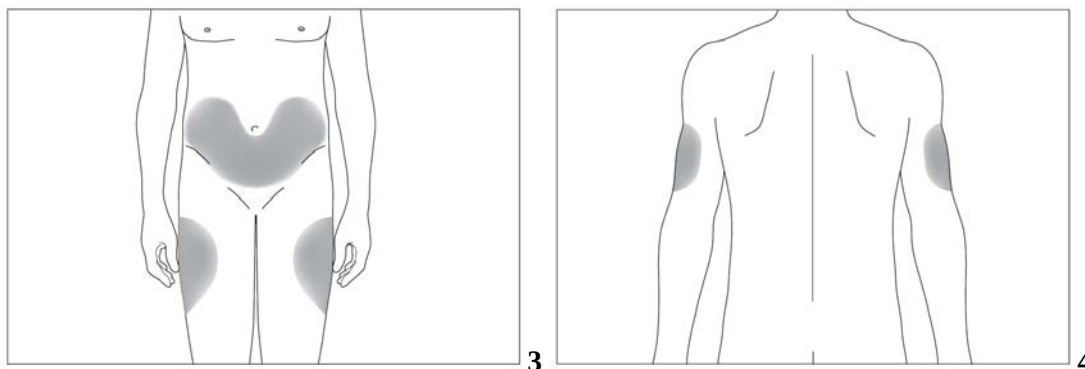


2. Възможно е да забележите малко въздушно мехурче в предварително напълнената спринцовка. В такъв случай внимателно потупайте спринцовката с пръсти, докато въздушните мехурчета изплуват в горната ѝ част. При изправена нагоре спринцовка отстранете цялото количество въздух чрез натискане на буталото нагоре.
3. Върху резервоара на спринцовката има скала. Натиснете буталото до цифрата (ml), която отговаря на предписаната от Вашия лекар доза Ratiograstim.
4. Проверете отново, за да се уверите, че дозата Ratiograstim в спринцовката е точна.
5. Сега можете да използвате предварително напълнената спринцовка.

Къде трябва да си поставя инжекцията?

Най-подходящите места за самостоятелно поставяне на инжекцията са:

- горната част на бедрата; и
- корема, с изключение на участъка около пъпа (вижте фигура 3).

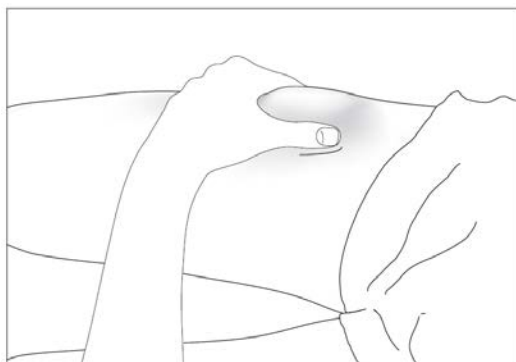


Ако някой друг Ви поставя инжекцията, може да използва и задната част на ръцете Ви (вижте фигура 4).

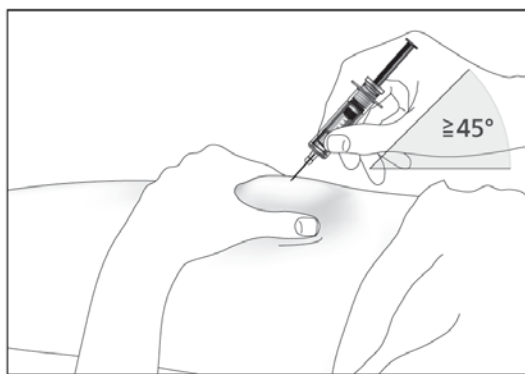
Добре е да променяте мястото на инжектиране всекидневно, за да избегнете риска от болезненост в мястото на инжектиране.

Как да си поставя инжекцията?

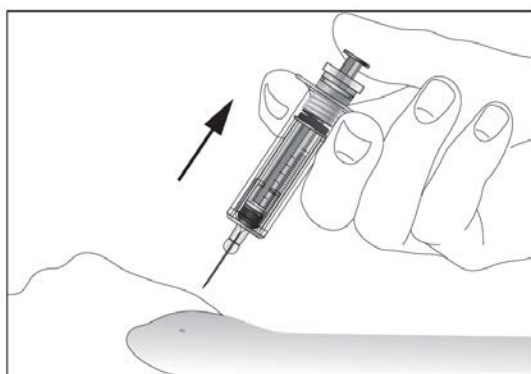
1. Дезинфектирайте мястото на инжектиране с напоен със спирт тампон и захванете кожна гънка между палеца и показалеца си, без да притискате (вж. фигура 5).
2. Въведете иглата изцяло в кожата, така както Ви е показано от Вашия лекар или медицинска сестра (вижте фигура 6).
3. Издърпайте леко буталото, за да се уверите, че не сте проболи кръвоносен съд. Ако забележите кръв в спринцовката, извадете иглата и я въведете в друг участък.
4. Инжектирайте течността бавно и равномерно, като задържате през цялото време кожната гънка.
5. Не инжектирайте повече от дозата, предписана Ви от лекаря.
6. Отстранете спринцовката от мястото на инжектиране като едновременно продължавате да държите пръста си на буталото (вж. фигура 7). Насочете иглата встрани от Вас и други хора и активирайте обезопасяващото устройство чрез силно натискане на буталото (вижте фигура 8). Ще чуете "щракване", потвърждаващо активирането на обезопасяващото устройство. Иглата ще бъде покрита от предпазителя, така че да не можете да се убодете.



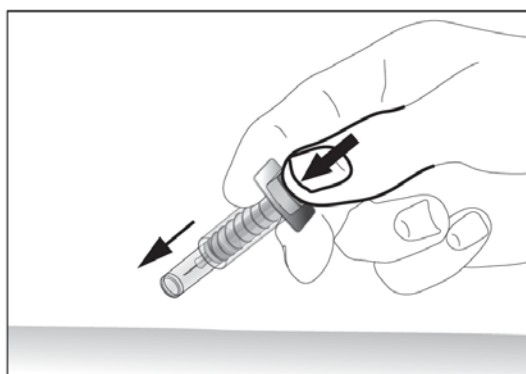
5



6



7



8

Запомнете

Ако имате някакви проблеми, моля не се страхувайте да помолите Вашия лекар или медицинска сестра за помощ и съвет.

Изхвърляне на употребените спринцовки

- Обезопасяващото устройство предпазва от убодане с иглата след употреба, и по тази причина не са необходими специални предпазни мерки при изхвърляне. Изхвърлете

спринцовките с обезопасяващо устройство, следвайки инструкциите на Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

8. Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти

Ratiograstim не съдържа никакви консерванти. Поради потенциалната опасност от микробна контаминация, спринцовките Ratiograstim са предназначени само за еднократна употреба.

Случайното излагане на минусови температури не повлиява отрицателно стабилността на Ratiograstim.

Ratiograstim не трябва да се разрежда с разтвор на натриев хлорид. Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените по-долу. Разреденият филграстим попълва по стъклото и пластмасовите материали, ако не е разреден по начина, указан по-долу.

При необходимост Ratiograstim може да бъде разреждан в инфузионен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5 %). Разреждането до крайна концентрация под 0,2 MIU (2 µg) на ml не се препоръчва при никакви обстоятелства. Преди употреба разтворът трябва да се изследва визуално. Трябва да се използват само бистри разтвори без наличие на видими частици. При пациенти, третирани с филграстим, разреждан до концентрации под 1,5 MIU (15 µg) на ml, е необходимо добавянето на човешки серумен албумин (HSA) до постигане на крайна концентрация 2 mg/ml. Пример: В крайния инжекционен обем от 20 ml, обща доза филграстим под 30 MIU (300 µg) трябва да бъде прилагана с добавка на 0,2 ml 200 mg/ml (20 %) разтвор на човешки албумин. Разреден в инфузионен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5 %) Ratiograstim е съвместим със стъкло и редица пластмаси, в това число PVC, полиолефин (съполимер на полипропилен и полиетилен) и полипропилен.

След разреждане: Химическата и физическата стабилност на разредения инфузионен разтвор в периода на използване е доказана за период от 24 часа при 2°C до 8°C. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се употреби незабавно, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да са повече от 24 часа при температура 2 до 8°C, освен когато разтварянето е извършено при контролирани и валидирани антисептични условия.