

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ratiograstim 30 MIU/0,5 ml injektio-/infuusioneste, liuos

Ratiograstim 48 MIU/0,8 ml injektio-/infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml injektio-/infuusioliuosta sisältää 60 miljoonaa kansainvälistä yksikköä [MIU] (600 mikrog) filgrastiimia.

Ratiograstim 30 MIU/0,5 ml injektio-/infuusioneste, liuos

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 30 MIU (300 mikrog) filgrastiimia 0,5 ml:ssa injektio-/infuusionestettä, liuos.

Ratiograstim 48 MIU/0,8 ml injektio-/infuusioneste, liuos

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 48 MIU (480 mikrog) filgrastiimia 0,8 ml:ssa injektio-/infuusionestettä, liuos.

Filgrastiimi (rekombinantti metionyyloitu ihmisen granulosityttien kasvutekijä) on tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikan avulla *Escherichia coli* K802 -bakteereissa.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi ml liuosta sisältää 50 mg sorbitolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos

Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ratiograstim on tarkoitettu neutropenian keston lyhentämiseen ja kuumeisen neutropenian ilmaantuvuuden vähentämiseen potilailla, jotka saavat vakiintunutta solunsalpaajahoitoa pahanlaatuisen kasvaimen hoitoon (lukuun ottamatta kroonista myelooista leukemiaa ja myelodysplastisia oireyhtymiä), sekä neutropenian keston lyhentämiseen potilailla, joille myeloablatiivisen hoidon jälkeen tehdään luuytimensiirto ja joilla pitkittyneen vakavan neutropenian riski katsotaan suurentuneeksi. Filgrastiimin turvallisuus ja tehokkuus on solunsalpaajahoitoa saavilla aikuisilla ja lapsilla samankaltainen.

Ratiograstim on tarkoitettu perifeerisen veren kantasolujen (PBPC) mobilisoimiseen.

Ratiograstimia voidaan käyttää pitkäaikaisesti vakavaa synnynnäistä, syklistä tai idiopaattista neutropeniaa sairastavilla aikuis- ja lapsipotilailla, joilla absoluuttinen neutrofiilien määrä (ANC) on $\leq 0,5 \times 10^9/l$ ja joilla on esiintynyt vakavia tai toistuvia infektioita, silloin kun pyritään nostamaan neutrofiilien määrää ja vähentämään infektioihin liittyvien tapahtumien ilmaantuvuutta ja lyhentämään niiden kestoja.

Ratiograstim on tarkoitettu pitkään jatkuvan neutropenian (absoluuttinen neutrofiilien määrä, ANC $\leq 1,0 \times 10^9/l$) hoitoon pyrittäessä vähentämään bakteeri-infektion riskiä potilailla, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio, silloin kun muut neutropenian hoitovaihtoehdot eivät sovi.

4.2 Annostus ja antotapa

Filgrastiimihoitoa tulee antaa ainoastaan yhteistyössä sellaisten onkologiaan perehtyneiden yksiköiden kanssa, joilla on kokemusta granulosityttikasvutekijöillä (G-CSF) toteutetusta hoidosta sekä hematologiasta ja joilla on tarvittavat diagnostiset valmiudet. Mobilisaatio- ja afereesitoimenpiteet tulee suorittaa yhteistyössä sellaisten onkologiaan ja hematologiaan perehtyneiden yksiköiden kanssa, jolla on riittävä alan kokemus ja joissa hematopoeettisten esisolujen seuranta voidaan suorittaa asianmukaisesti.

Vakiintunut solunsalpaajahoito

Annostus

Filgrastiimin suositusannos on 0,5 MIU (5 mikrog)/kg/vrk. Ensimmäinen filgrastiimiannos tulee antaa aikaisintaan 24 tunnin kuluttua solunsalpaajahoidon antamisesta. Satunnaistetuissa kliinisissä tutkimuksissa on käytetty ihon alle(subkutaanista) annettavaa annosta 23 MIU (230 mikrog)/m²/vrk (4,0–8,4 mikrog/kg/vrk).

Päivittäisen filgrastiimi-annostelun tulisi jatkua, kunnes odotettu neutrofiilien pohjalukema on ohitettu ja neutrofiilien määrä on palautunut normaalitasolle. Annettaessa pahanlaatuisten kiinteiden kasvainten, lymfoomien ja lymfaattisten leukemioiden hoitoon vakiintunutta solunsalpaajahoitoa voi tämän jälkeen tarvittava filgrastiimihoito neutrofiilimäärän normalisoitumiseksi kestää jopa 14 vuorokautta. Akuutin myelooisen leukemian induktio- ja jatko (konsolidaatio) hoidon jälkeen filgrastim-hoito saattaa kestää huomattavasti pidempään (jopa 38 vuorokautta) riippuen käytetystä solunsalpaajahoidosta, sen annoksesta ja annosaikataulusta.

Solunsalpaajahoitoa saavilla potilailla on tyypillisesti havaittavissa ohimenevää neutrofiilimäärän nousua 1–2 vuorokauden kuluttua filgrastiimihoidon aloituksesta. Pitkäaikaisen terapeuttisen vasteen saavuttamiseksi filgrastiimihoitoa ei kuitenkaan pidä keskeyttää, ennen kuin odotettu pohjalukema on ohitettu ja neutrofiilien määrä on palautunut normaalille tasolle. Filgrastiimihoidon keskeyttämistä ennen aikaisesti eli ennen odotettua neutrofiilien pohjalukemaa ei suositella.

Antotapa

Filgrastiimia voidaan antaa päivittäin pistoksena ihon alle tai päivittäin 30 minuutin pituisena laskimonsisäisenä infuusiona laimennettuna infuusiota varten tarkoitettulla 5-prosenttisella glukosiliuksella (ks. kohta 6.6). Useimmissa tapauksissa on suositeltavaa antaa lääke ihon alle (s.c.). Eräissä kerta-annostutkimuksissa on saatu jonkin verran näyttöä siitä, että lääkkeen antaminen laskimoon saattaa lyhentää vaikutuksen kestoa. Tämän löydöksen kliininen merkitys toistuvien annosten yhteydessä on epäselvä. Antoreitti tulee valita yksilöllisesti kliinisen tilanteen perusteella.

Myeloablatiivisen hoidon jälkeen luuytimensiirron saaneet potilaat

Annostus

Filgrastiimin suositeltu aloitusannos on 1,0 MIU (10 mikrog)/kg/vrk. Ensimmäinen filgrastiimiannos tulee antaa aikaisintaan 24 tunnin kuluttua solunsalpaajahoidon antamisesta ja 24 tunnin kuluttua luuytimensiirrosta.

Kun neutrofiilien pohjalukema on ohitettu, filgrastiimin vuorokausiannosta on muutettava neutrofiilivasteen mukaan seuraavasti:

Neutrofiilien määrä	Filgrastiimiannoksen muutos
> 1,0 x 10 ⁹ /l kolmena peräkkäisenä päivänä	Vähennä annos 0,5 MIU (5 mikrog)/kg/vrk
Jos ANC pysyy > 1,0 x 10 ⁹ /l kolmena seuraavana päivänä	Keskeytä filgrastiimihoito
Jos ANC laskee alle arvon 1,0 x 10 ⁹ /l hoitajakson aikana, filgrastiimiannos tulee jälleen asteittain nostaa edellä mainittujen ohjeiden mukaan	

ANC = absoluuttinen neutrofiilien määrä

Antotapa

Filgrastiimia voidaan antaa 30 minuutin pituisena laskimonsisäisenä infuusiona tai 24 tunnin pituisena laskimonsisäisenä infuusiona tai jatkuvana 24 tunnin pituisena ihonalaisena infuusiona.

Filgrastiimiliuos tulee laimentaa 20 ml:lla infuusiota varten tarkoitettua 5-prosenttista glukosiliuosta (ks. kohta 6.6).

Perifeerisen veren kantasolujen (PBPC) mobilisoiminen potilailla, jotka saavat myelosuppressiivista tai myeloablatiivista hoitoa ja sen jälkeen autologisen PBPC siirron

Annostus

Filgrastiimin suositusannos PBPC-mobilisaatioon yksin käytettynä on 1,0 MIU (10 mikrog)/kg/vrk 5–7 peräkkäisenä päivänä. Leukafereesin ajankohta: Yleensä riittää 1 tai 2 leukafereesia päivinä 5 ja 6. Muissa tapauksissa saatetaan tarvita useampia leukafereseja. Filgrastiimin antoa tulee jatkaa viimeiseen leukafereesiin asti.

Filgrastiimin suositusannos PBPC-mobilisaatioon myelosuppressiivisen solunsalpaajahoidon jälkeen on 0,5 MIU (5 mikrog)/kg/vrk heti ensimmäisestä päivästä alkaen solunsalpaajahoidon päättymisen jälkeen, kunnes odotettu neutrofiilien pohjalukema on ohitettu ja neutrofiilien määrä on palautunut normaalitasolle. Leukafereesi tulee suorittaa ajankohtana, jolloin ANC nousee arvosta < 0,5 x 10⁹/l arvoon > 5,0 x 10⁹/l. Potilaille, joille ei ole aiemmin annettu mittavaa solunsalpaajahoidoa, riittää yleensä yksi leukafereesi. Muissa tilanteissa suositellaan useampia leukafereseja.

Antotapa

Filgrastiimi PBPC-mobilisaatioon yksinään käytettynä:

Filgrastiimi voidaan antaa jatkuvana 24 tunnin pituisena ihonalaisena infuusiona tai ihonalaisena injektiona. Infuusioita varten filgrastiimi tulee laimentaa 20 ml:lla infuusiota varten tarkoitettua 5-prosenttista glukosiliuosta (ks. kohta 6.6).

Filgrastiimi PBPC-mobilisaatioon myelosuppressiivisen kemoterapian jälkeen:

Filgrastiimi tulee antaa ihonalaisena injektiona.

PBPC solujen mobilisoiminen terveillä luovuttajilla ennen allogeenista PBPC- siirtoa

Annostus

Terveiden luovuttajien PBPC-mobilisaatiossa filgrastiimia annetaan 1,0 MIU (10 mikrog)/kg/vrk 4–5 peräkkäisenä päivänä. Leukafereesi tulee aloittaa 5. päivänä ja sitä tulee tarvittaessa jatkaa 6. päivänä, jotta saadaan kerättyä 4 x 10⁶ CD34⁺-solua vastaanottajan painokiloa kohti.

Antotapa

Filgrastiimi tulee antaa ihonalaisena injektiona.

Vakava krooninen neutropenia

Annostus

Syynynäinen neutropenia

Suositteltu aloitusannos on 1,2 MIU (12 mikrog)/kg/vrk kerta-annoksena tai jaettuna useampaan annokseen.

Idiopaattinen tai syklinen neutropenia

Suositteltu aloitusannos on 0,5 MIU (5 mikrog)/kg/vrk kerta-annoksena tai jaettuna useampaan annokseen.

Annoksen sovittaminen

Filgrastiimia tulee antaa pistoksina ihon alle (s.c.) päivittäin, kunnes neutrofiilien määrä saadaan nousemaan ja pysymään yli $1,5 \times 10^9/l$. Kun vaste on saavutettu, pienin tehokas annos tämän riittävän vasteen ylläpitämiseksi on selvitettävä. Riittävän suuren neutrofiilimäärän ylläpitäminen vaatii pitkäaikaista päivittäistä antoa. Aloitusannos voidaan joko kaksinkertaistaa tai puolittaa 1–2 viikon hoidon jälkeen potilaan vasteen mukaan. Myöhemmin annosta voidaan sovittaa yksilöllisen vasteen mukaan 1–2 viikon välein, jotta neutrofiilien keskimääräinen määrä saadaan pysymään välillä $1,5 \times 10^9/l$ – $10 \times 10^9/l$. Annoksen suurentaminen nopeammassa tahdissa saattaa tulla kysymykseen vakavia infektoita sairastavilla potilailla. Kliinisissä tutkimuksissa 97 %:lla hoitoon reagoineista potilaista täydellinen vaste saavutettiin annoksella $\leq 2,4$ MIU (24 mikrog)/kg/vrk. Filgrastiimin turvallisuutta pitkäaikaisessa käytössä vakavaa kroonista neutropeniaa sairastavilla potilailla ei ole osoitettu 2,4 MIU (24 mikrog)/kg/vrk ylittävillä annoksilla.

Antotapa

Syynynäinen, idiopaattinen tai syklinen neutropenia:

filgrastiimi tulee antaa ihonalaisena injektiona.

HIV-infektiopotilaat

Annostus

Neutropenian korjaaminen

Filgrastiimin suositeltu aloitusannos on 0,1 MIU (1 mikrog)/kg/vrk päivittäin, ja annosta voidaan nostaa asteittain enintään annokseen 0,4 MIU (4 mikrog)/kg/vrk saakka, kunnes normaali neutrofiilien määrä on saavutettu ja sitä voidaan ylläpitää ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). Kliinisissä tutkimuksissa yli 90 % potilaista reagoi hoitoon näillä annoksilla ja neutropenian korjautumiseen kulunut mediaaniaika oli 2 vuorokautta.

Pienellä määrällä potilaita (< 10 %) neutropenian korjaamiseksi tarvittiinjopa 1,0 MIU:n (10 mikrog)/kg/vrk suuruisia annoksia.

Normaalin neutrofiilimäärän ylläpito

Kun neutropenia on saatu korjatuksi, pienin tehokas annos normaalin neutrofiilimäärän ylläpitämiseksi on selvitettävä. Aloitusannokseksi suositellaan 30 MIU (300 mikrog)/vrk joka toinen päivä. Annoksen sovittaminen edelleen voi olla tarpeen, jotta potilaan ANC saadaan pysymään arvossa $> 2,0 \times 10^9/l$. Kliinisissä tutkimuksissa tarvittiin annos 30 MIU (300 mikrog)/vrk 1–7 päivänä viikossa, jotta ANC saatiin pysymään arvossa $> 2,0 \times 10^9/l$, ja antotiheyden mediaani oli 3 päivänä viikossa. ANC-arvon ylläpitäminen arvossa $> 2,0 \times 10^9/l$ saattaa vaatia pitkäaikaista hoitoa.

Antotapa

Neutropenian korjaaminen tai normaalin neutrofiilien määrän ylläpito:
filgrastiimi tulee antaa ihonalaisena injektiona.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät

Filgrastiimilla tehtyihin kliinisiin tutkimuksiin on osallistunut pieni määrä iäkkäitä potilaita, mutta tässä potilasryhmässä ei ole suoritettu varsinaisia tutkimuksia, joten erityisiä annostussuosituksia ei voida antaa.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Filgrastiimilla suoritettut tutkimukset potilailla, joilla on vaikea munuaisten tai maksan vajaatoiminta, osoittavat, että filgrastiimin farmakokineettinen ja farmakodynaaminen profiili on näillä potilailla samankaltainen kuin terveillä henkilöillä. Annosta ei tarvitse muuttaa näissä tapauksissa.

Vakavan kroonisen neutropenian ja syövän hoito lapsilla

Vakavaa kroonista neutropeniaa koskevaan tutkimusohjelmaan osallistuneista potilaista 65 % oli alle 18-vuotiaita. Hoidon teho oli selvä tässä ikäryhmässä, jossa suurin osa potilaista sairasti synnynnäistä neutropeniaa. Lapsipotilailla ei havaittu eroja turvallisuusprofiileissa hoidettaessa vakavaa kroonista neutropeniaa.

Lapsilla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen perusteella filgrastiimin turvallisuus ja tehokkuus ovat samankaltaiset sekä solunsalpaajahoitoa saavilla aikuisilla että lapsilla.

Lapsipotilaiden annostussuositukset ovat samat kuin myelosuppressiivista solunsalpaajahoitoa saavien aikuisten.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kaikkiin käyttöaiheisiin liittyvät varoitukset ja varotoimet

Yliherkkyys

Filgrastiimihoitoa saavilla potilailla on raportoitu yliherkkyysoireita, myös anafylaktisia reaktioita, ensimmäisen tai myöhempien hoitajaksojen yhteydessä. Filgrastiimihoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalla havaitaan kliinisesti merkittävää yliherkkyyttä. Filgrastiimia ei saa antaa potilaille, joilla on aikaisemmin esiintynyt filgrastiimi- tai pegfilgrastiimiyliherkkyyttä.

Keuhkoihin kohdistuneet haittavaikutukset

G-CSF-kasvutekijän antamisen jälkeen on ilmoitettu esiintyneen keuhkoihin kohdistuneita haittavaikutuksia, erityisesti interstitiaalista keuhkosairautta. Näiden vaikutusten riski saattaa olla suurempi potilailla, joilla on esiintynyt hiljattain keuhkoinfiltraatteja tai keuhkokuumetta. Keuhkooireiden, kuten yskän, kuumeen ja hengenahdistuksen, ilmaantuminen yhdessä radiologisten keuhkoinfiltraattilöydösten ja heikentyneen keuhkojen toiminnan kanssa saattaa olla akuutin hengitysvaikeusoireyhtymän (ARDS) ensilöydös. Tällaisissa tapauksissa filgrastiimin käyttö tulee lopettaa ja potilasta tulee hoitaa asianmukaisesti.

Glomerulonefriitti

Glomerulonefriittiä on raportoitu filgrastiimia ja pegfilgrastiimia saaneilla potilailla. Yleensä glomerulonefriittitapahtumat korjaantuivat filgrastiimin ja pegfilgrastiimin annoksen pienentämisen tai hoidon keskeyttämisen jälkeen. Virtsa-analyyseillä tehtävää seuranta suositellaan.

Kapillaarivuoto-oireyhtymä

Kapillaarivuoto-oireyhtymää, joka voi olla hengenvaarallinen, jos hoito viivästyy, on raportoitu granulosityttikasvutekijöiden (G-CSF) antamisen jälkeen. Sen tyypillisiä oireita ovat hypotensio, hypoalbuminemia, turvotus ja hemokonsentraatio. Jos potilaalle kehittyy kapillaarivuoto-oireyhtymän oireita, hänen tilaansa on seurattava tarkoin ja annettava oireenmukaista hoitoa, tarvittaessa myös tehohoitoa (ks. kohta 4.8).

Splenomegalia ja pernan repeämä

Terveillä luovuttajilla ja potilailla on ilmoitettu filgrastiimin antamisen jälkeen splenomegaliaa, joka on kuitenkin yleensä ollut oireetonta, ja pernan repeämiä. Pernal repeämä johti joissakin tapauksissa kuolemaan. Pernal kokoa on siksi seurattava tarkoin (esim. kliinisellä tutkimuksella tai ultraäänitutkimuksella). Pernal repeämisen mahdollisuus on otettava huomioon, jos luovuttaja ja/tai potilas valittaa kipua vasemmalla ylävatsalla tai vasemmassa hartiassa. Filgrastiimiannoksen pienentämisen on havaittu hidastavan pernan suurenemista tai pysäyttävän sen kokonaan vaikeaa kroonista neutropeniaa sairastavilla potilailla, mutta 3 %:lla potilaista perna jouduttiin poistamaan.

Pahanlaatuinen solukasvu

Granulosityttikasvutekijä voi edistää myelooisten solujen kasvua *in vitro* ja samankaltaisia vaikutuksia saattaa olla havaittavissa myös eräissä ei-myelooisissa soluissa *in vitro*.

Myelodysplastinen oireyhtymä tai krooninen myeloinen leukemia

Filgrastiimin tehoa ja turvallisuutta ei ole vahvistettu myelodysplastista oireyhtymää tai kroonista myelogeenista leukemiaa sairastavilla potilailla. Nämä sairaudet eivät ole filgrastiimin käyttöaiheita. Erityisen tärkeää on erottaa kroonisen myelooisen leukemian blastitransformaatio akuutista myelooisesta leukemiasta.

Akuutti myeloinen leukemia

Koska filgrastiimin turvallisuudesta ja tehokkuudesta sekundaarista akuuttia myelooista leukemiaa (AML) sairastavien potilaiden hoidossa on vain vähän tietoa, filgrastiimin käytössä on syytä noudattaa varovaisuutta näissä tapauksissa. Filgrastiimin turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole vahvistettu *de novo* akuutin myelooisen leukemian (AML) hoidossa alle 55-vuotiailla potilailla, joilla sytogenetiikka on hyvä (t(8;21), t(15;17) ja inv(16)).

Trombosytopenia

Trombosytopeniaa on raportoitu filgrastiimia saaneilla potilailla. Trombosyyttien määrää tulee seurata huolellisesti, varsinkin ensimmäisten filgrastiimihoitoviikkojen aikana. Filgrastiimihoidon väliaikaista keskeyttämistä tai annoksen pienentämistä on syytä harkita vaikeaa kroonista neutropeniaa sairastaville potilaille, joilla ilmenee trombosytopeniaa (trombosyyttien määrä $< 100 \times 10^9/l$).

Leukosytoosi

Yli 0,3 MIU/kg/vrk (3 mikrog/kg/vrk) filgrastiimia saaneista syöpäpotilaista alle 5 %:lla on havaittu veren valkosolujen määrän nousua $\geq 100 \times 10^9/l$. Tämänasteisesta leukosytoosista suoranaisesti johtuvia haittavaikutuksia ei ole raportoitu. Vaikeaan leukosytoosiin liittyvien potentiaalisten vaarojen vuoksi veren valkosolujen määrä tulee kuitenkin mitata säännöllisin väliajoin filgrastiimihoidon aikana. Jos valkosolujen määrä odotetun pohjalukeman jälkeen ylittää $50 \times 10^9/l$, filgrastiimin käyttö tulee lopettaa välittömästi. Sen jakson aikana, kun filgrastiimia annetaan PBPC-mobilisaatiota varten, filgrastiimin käyttö tulee kuitenkin lopettaa tai annosta pienentää, jos valkosolujen määrä nousee $> 70 \times 10^9/l$.

Immunogeenisuus

Immunogeenisuuden mahdollisuus on olemassa, kuten kaikkia proteiinilääkkeitä käytettäessä. Filgrastiimin vasta-aineiden muodostuminen on yleensä vähäistä. Sitoutuvia vasta-aineita esiintyy, kuten on odotettavissa kaikkia biologisia lääkkeitä käytettäessä, mutta toistaiseksi niillä ei ole havaittu olevan neutraloivaa vaikutusta.

Aortiitti

Aortiittia on raportoitu granulosityttikasvutekijöiden (G-CSF) antamisen jälkeen terveillä henkilöillä ja syöpäpotilailla. Oireita ovat olleet muun muassa kuume, vatsakipu, huonovointisuus, selkäkipu ja tulehdusmarkkereiden kohoaminen (esim. C-reaktiivisen proteiinin ja valkoisten verisolujen arvot). Aortiitti diagnosoitiin useimmissa tapauksissa CT-kuvauksella, ja se parani yleensä, kun G-CSF:n antaminen lopetettiin. Ks. myös kohta 4.8.

Samanaikaisiin sairauksiin liittyvät erityiset varoitukset ja varotoimet

Erityiset varoitukset sirppisolupoikkeavuuden ja sirppisolusairauden yhteydessä

Sirppisolukriisiä tai sirppisolusairautta sairastavilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen filgrastiimin käytön aikana sirppisolukriisejä, jotka ovat joissakin tapauksissa johtaneet kuolemaan. Hoitavan lääkärin tulee noudattaa varovaisuutta määrätessään filgrastiimia potilaalle, jolla on sirppisolupoikkeavuus tai sirppisolusairaus.

Osteoporoosi

Luuntiheyden seuranta voi olla aiheellista osteoporoosia sairastavilla potilailla, jotka saavat filgrastiimihoitoa keskeytyksettä yli 6 kuukauden ajan.

Varotoimet syöpäpotilailla

Filgrastiimia ei pidä käyttää solunsalpaajahoidon annostuksen suurentamiseen yli vakiintuneiden annossuositusten.

Suurennettuihin solunsalpaaja-annoksiin liittyvät vaarat

Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa potilaita suurilla solunsalpaaja-annoksilla, sillä näyttöä parantuneesta tuumorivasteesta ei ole ja lisäksi suuremmat solunsalpaaja-annokset saattavat johtaa lisääntyneeseen toksisuuteen, mukaan lukien sydämeen, keuhkoihin, hermostoon ja ihoon kohdistuvat vaikutukset (ks. kyseisen solunsalpaajan valmisteyhteenvedo).

Solunsalpaajahoidon vaikutus punasoluihin ja trombosyytteihin

Filgrastiimihoito ei yksinään estä myelosuppressiivisen solunsalpaajahoidon aiheuttamaa trombosytopeniaa eikä anemiaa. Mahdollisuus suurempiannoksisen solunsalpaajahoidon antamiseen (esim. solunsalpaajahoidon toteutuminen suurimmilla suositelluilla annoksilla) saattaa johtaa suurentuneeseen trombosytopenian ja anemian vaaraan. Trombosyyttien ja hematokriitin säännöllistä seuranta suositellaan. Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa niillä potilailla, jotka saavat tunnetusti vaikeaa trombosytopeniaa aiheuttavia solunsalpaajia joko yksinään tai yhdistelmähoitona.

Filgrastiimilla mobilisoitujen PBPC-solujen käytön on osoitettu vähentävän myelosuppressiivisen tai myeloablatiivisen solunsalpaajahoidon aiheuttaman trombosytopenian syvyyttä ja lyhentävän sen kestoa.

Myelodysplastinen oireyhtymä ja akuutti myeloinen leukemia rinta- ja keuhkosityöpöpotilailla

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeisessä havainnoivassa tutkimuksessa pegfilgrastiimin (vaihtoehtoinen G-CSF-lääke) käyttö samanaikaisesti solunsalpaajien ja/tai sädehoidon kanssa on yhdistetty myelodysplastiseen oireyhtymään (MDS) ja akuuttiin myelooiseen leukemiaan (AML) rinta- ja keuhkosityöpöpotilailla. Filgrastiimin ja myelodysplastisen oireyhtymän tai akuutin myelooisen leukemian välillä ei ole havaittu samankaltaista yhteyttä. Rinta- ja keuhkosityöpöpotilaita on kuitenkin seurattava myelodysplastisen oireyhtymän tai akuutin myelooisen leukemian merkkien ja oireiden varalta.

Muut varotoimet

Filgrastiimin vaikutuksia ei ole tutkittu potilailla, joiden myelooisten kantasolujen määrä on huomattavasti pienentynyt. Filgrastiimi vaikuttaa ensisijaisesti neutrofiilien esiasteisiin (prekursoreihin) ja suurentaa siten neutrofiilien määrää. Neutrofiilivaste saattaa siksi olla heikentynyt potilailla, joilla esiasteiden määrä on pienentynyt (esim. laaja-alaisen sädehoidon tai solunsalpaajahoidon jälkeen tai potilailla, joilla on luuytimeen levinnyt kasvain).

Verenkiertohäiriöitä, kuten veno-okklusiivista sairautta ja nestetilavuuden häiriöitä, on ilmoitettu esiintyneen satunnaisesti potilailla, jotka ovat saaneet suuriannoksista solunsalpaajahoidoa ja sen jälkeen siirron.

Käänteishyljintäreaktioita (GvHD) ja kuolemantapauksia on raportoitu, kun granulosityttien kasvutekijää (G-CSF) on annettu allogeenisen luuytimensiirron jälkeen (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Kasvutekijähoidon aiheuttamaan luuytimen hematopoeettisen aktiivisuuden lisääntymiseen on liittynyt ohimeneviä poikkeavia luustokuvia. Tämä on otettava huomioon luuston kuvantamistuloksia tulkittaessa.

Varotoimet potilaille, joille suoritetaan PBPC-mobilisoiminen

Mobilisaatio

Kahden suositellun mobilisaatiomenetelmän välillä (filgrastiimi ainoana lääkkeenä tai yhdessä myelosuppressiivisen solunsalpaajahoidon kanssa) ei ole suoritettu prospektiivisiä, satunnaistettuja vertailututkimuksia samalla potilasaineistolla. Yksittäisten potilaiden välinen vaihtelu ja CD34+-solujen määrittämismenetelmien erot vaikeuttavat eri tutkimusten suoraa vertailua. Optimaalisen menetelmän suosittelu on siksi vaikeaa. Mobilisaatiomenetelmää valittaessa tulee yksittäisen potilaan kohdalla ottaa huomioon hoidon kokonaistavoitteet.

Aikaisempi altistus sytotoksisille aineille

Potilailla, jotka ovat aiemmin läpikäyneet erittäin laajamittaisen myelosuppressiivisen hoidon, PBPCmobilisaatio ei välttämättä ole riittävä edes pienimmän suositellun solumäärän ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34+-solua/kg) keräämiseksi tai näillä potilailla toipuminen trombositopeniasta saattaa samoin jäädä hitaammaksi.

Eräillä sytotoksisilla aineilla on toksisia vaikutuksia erityisesti hematopoeettiseen progenitorivarastoon, ja ne saattavat vaikuttaa haitallisesti mobilisaatioon. Tällaisten aineiden, kuten melfalaanin, karmustiinin (BCNU:n) ja karboplatiinin, pitkäaikainen käyttö ennen progenitorimobilisaatiota voi pienentää kerättyjen esisolujen määrää. Melfalaanin, karboplatiinin tai karmustiinin käytön yhdessä filgrastiimin kanssa on kuitenkin osoitettu olevan tehokas yhdistelmä progenitorimobilisaatiossa. PBPC-transplantaatiota suunniteltaessa kantasolumobilisaatio on suositeltavaa sijoittaa hoidon alkuvaiheeseen. Näillä potilailla mobilisoitujen progenitorisolujen määrään on syytä kiinnittää erityistä huomiota jo ennen suuriannoksisen solunsalpaajahoidon

aloittamista. Jos kerättyjen solujen määrä edellä mainitulla tavalla mitattuna on riittämätön, tulee harkita vaihtoehtoisia hoitomuotoja, jotka eivät vaadi progenitorisolutukea.

Progenitorisolusaannin arviointi

Arvioitaessa filgrastiimilla hoidetuilta potilailta kerättyjen progenitorisolujen määrää tulee määrittäminen kiinnittää erityistä huomiota. Virtausytometriamenetelmällä mitattu CD34+-10 solujen määrä vaihtelee käytetyn metodin mukaan, ja siksi muissa laboratorioissa suoritetuista tutkimuksista saatuja suositusarvoja on tulkittava varoen.

Tilastollisen analyysin perusteella takaisin annettujen CD34+-solujen määrän ja suuriannoksisen solunsalpaajahoidon jälkeen saavutetun trombosyyttien lisääntymisnopeuden välillä on monimutkainen mutta jatkuva riippuvuussuhde.

Suosittelun kerättyjen CD34+-solujen vähimmäismäärä $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34+-solua/kg perustuu julkaistuihin tutkimuksiin, joissa tällä määrällä on saatu aikaan riittävä hematologinen toipuminen. Toipuminen näyttää nopeutuvan kerättyjen solujen määrän ylittäessä vähimmäismäärän ja hidastuvan, kun määrä on pienempi.

Varotoimet terveiden luovuttajien PBPC-mobilisaatiossa

PBPC-mobilisaatiosta ei ole suoraa kliinistä hyötyä terveille luovuttajille, ja sitä tulee harkita vain allogeenista kantasolusiirtoa varten.

PBPC-mobilisaatiota tulee harkita vain sellaisilla luovuttajilla, jotka täyttävät normaalit kantasolujen luovutuksen kliiniset ja laboratoriokriteerit. Erityistä huomiota on syytä kiinnittää hematologisiin arvoihin ja infektioauteihin.

Filgrastiimin turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole selvitetty alle 16-vuotiailla eikä yli 60-vuotiailla terveillä luovuttajilla.

Filgrastiimin annon ja leukafereesin jälkeen 35 %:lla tutkituista henkilöistä todettiin ohimenevää trombosytopeniaa (trombosyyttien määrä $< 100 \times 10^9/l$). Kahdessa näistä tapauksista trombosyyttien määrän ilmoitettiin olleen $< 50 \times 10^9/l$, minkä katsottiin johtuneen leukafereesista.

Jos leukafereseja tarvitaan useampia kuin yksi, erityistä huomiota on kiinnitettävä luovuttajiin, joiden trombosyyttiarvo ennen leukafereesia on $< 100 \times 10^9/l$; afereesia ei yleensä pidä tehdä, jos trombosyyttien määrä on $< 75 \times 10^9/l$.

Leukafereesia ei pidä tehdä luovuttajille, jotka saavat antikoagulanttihoitoa tai joilla on todettu hemostaasin häiriöitä.

G-CSF-kasvutekijää PBPC-mobilisaatioon saavia luovuttajia on tarkkailtava, kunnes hematologiset arvot ovat normalisoituneet.

Varotoimet filgrastiimilla mobilisoitujen PBPC-solujen vastaanottajilla

Tämänhetkiset tiedot osoittavat, että allogeenisen PBPC-siirteen ja vastaanottajan väliset immunologiset interaktiot voivat liittyä akuutin ja kroonisen käänteisyljinnän vaaran suurenemiseen luuytimen siirtoon verrattuna.

Varotoimet SCN-potilaille

Filgrastiimia ei pidä antaa potilaille, joilla on vaikea synnynnäinen neutropenia ja jotka sairastuvat leukemiaan tai joilla ilmenee merkkejä leukemian kehittymisestä.

Veriarvot

Lisäksi esiintyy muita veriarvomuutoksia, kuten anemiaa ja ohimenevää myelooisten progenitorisolujen lisääntymistä, mikä edellyttää solumäärien tarkkaa seurantaa.

Transformaatio leukemiaksi tai myelodysplastiseksi oireyhtymäksi

SCN täytyy diagnosoida huolellisesti, jotta se voidaan erottaa muista hematopieettisista häiriöistä, kuten aplastisesta anemiasta, myelodysplasiasta ja myelooisesta leukemiasta. Ennen hoidon aloittamista potilaalta tulee tutkia täydellinen verenkuva mukaan lukien valkosolujen erittelylaskenta ja trombosyyttiarvo, ja lisäksi on tutkittava luuytimen morfologia ja karyotyyppejä.

Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, jotka sairastivat vaikeaa kroonista neutropeniaa ja saivat filgrastiimihoitoa, myelodysplastisen oireyhtymän ja leukemian esiintymistiheys oli pieni (noin 3 %). Tämä havainto on tehty vain synnynnäistä neutropeniaa sairastavilla potilailla. Myelodysplastinen oireyhtymä ja leukemia ovat synnynnäisen neutropenian luonnollisia komplikaatioita, ja niiden syy-yhteys filgrastiimihoitoon on epävarma. Arviolta 12 %:lla potilaista, joiden sytogeneettinen tila oli lähtötilanteessa normaali, havaittiin tavanomaisissa uusintatarkastuksissa sytogeneettisiä poikkeamia mukaan lukien monosomia 7. Tällä hetkellä on epäselvää, altistaako pitkäaikainen hoito SCN-potilaatsytogeneettisille poikkeamille, myelodysplastiselle oireyhtymälle tai leukeemiselle transformaatiolle. Potilaille suositellaan morfologisia ja sytogeneettisiä luuydintutkimuksia säännöllisin väliajoin (noin 12 kuukauden välein).

Muut varoitukset

Muista syistä, esim. virusinfektiosta, johtuvan ohimenevän neutropenian mahdollisuus tulee sulkea pois.

Hematuria oli yleistä ja proteiuriaa esiintyi pienellä määrällä potilaita. Virtsa-analyyseja tulee tehdä säännöllisesti näiden tapahtumien havaitsemiseksi.

Turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole vahvistettu vastasyntyneillä lapsilla eikä autoimmuunineutropeniapotilailla.

Varotoimet HIV-infektiopotilailla

Veriarvot

Absoluuttista neutrofiilien määrää (ANC) on seurattava tarkoin, erityisesti filgrastiimihoidon ensimmäisten viikkojen aikana. Jotkut potilaat voivat reagoida hyvin nopeasti ja neutrofiilien määrä voi nousta huomattavasti filgrastiimin aloitusannoksen jälkeen. On suositeltavaa, että absoluuttinen neutrofiilien määrä määritetään päivittäin ensimmäisten 2-3 päivän aikana filgrastiimihoidon aloittamisesta. Sen jälkeen suositellaan määrittystä vähintään kahdesti viikossa kahden ensimmäisen viikon aikana ja sen jälkeen kerran viikossa tai joka toinen viikko ylläpito-hoidon aikana. Käytettäessä filgrastiimiannosta 30 MIU/vrk (300 mikrog/vrk) harvemmin kuin joka päivä saattaa potilaiden absoluuttisessa neutrofiilien määrässä olla suurta vaihtelua määritysajankohdasta riippuen. Jotta voitaisiin määrittää potilaan absoluuttisen neutrofiilien määrän pohjalukema, verinäytteen ottoa suositellaan välittömästi ennen suunniteltua filgrastiimin antoa.

Myelosuppressiivisten lääkkeiden suurennettuihin annoksiin liittyvät vaarat

Filgrastiimihoito ei yksinään estä myelosuppressiivisten lääkevalmisteiden aiheuttamaa trombosytopeniaa eikä anemiaa. Mahdollisuus tällaisten lääkevalmisteiden suurempien annosten antamiseen tai useampien lääkkeiden käyttöön filgrastiimihoidon kanssa saattaa johtaa trombosytopenian ja anemian suurentuneeseen riskiin. Veriarvojen säännöllistä seurantaa suositellaan (ks. edellä).

Myelosuppressiota aiheuttavat infektiot ja syöpäsairaudet

Neutropenia saattaa johtua luuytimeen infiltroituneista opportunistisista infektiosta, kuten *Mycobacterium avium* -kompleksista tai syöpäsairauksista, kuten lymfoomasta. Potilailla, joilla tiedetään olevan luuytimeen infiltroitunut infektio tai syöpäsairaus, tulee harkita myös jotakin sopivaa hoitoa perussairauteen sen lisäksi, että potilaalle annetaan filgrastiimia neutropenian hoitoon. Filgrastiimihoidon vaikutusta luuytimeen infiltroituneen infektion tai syöpäsairauden aiheuttamaan neutropeniaan ei tunneta tarkoin.

Kaikki potilaat

Sorbitoli

Ratiograstim sisältää sorbitolia (E 420). Sorbitolia (tai fruktoosia) sisältävien muiden valmisteiden samanaikaisen annon sekä ravinnosta saatavan sorbitolin (tai fruktoosin) additiivinen vaikutus on huomioitava.

Laskimoon anto

Potilaille, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI), ei saa antaa tätä lääkevalmistetta, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Imeväisillä ja pienillä lapsilla (alle 2-vuotiaat) ei vielä välttämättä ole diagnosoitu perinnöllistä fruktoosi-intoleranssia (HFI). Laskimoon annettavat lääkevalmisteet (sorbitolia/fruktoosia sisältävät) saattavat olla hengenvaarallisia ja niitä ei pidä antaa tälle väestöryhmälle, paitsi tilanteissa, joissa lääkevalmisteen käytölle on ehdoton kliininen tarve eikä muita vaihtoehtoja ei ole saatavilla.

Kunkin potilaan yksityiskohtaiset esitiedot HFI-oireista on selvitettävä ennen tämän lääkevalmisteen antoa.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per esitäytetty ruisku eli se on olennaisesti natriumiton.

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Filgrastiimin turvallisuutta ja tehokkuutta annettaessa sitä samana päivänä myelosuppressiivisen solunsalpaajahoidon kanssa ei ole selvästi osoitettu. Koska nopeasti jakautuvat myelooiset solut ovat herkkiä myelosuppressiiviselle solunsalpaajahoidolle, filgrastiimin käyttöä ei suositella 24 tunnin aikana ennen solunsalpaajahoidoa eikä 24 tunnin kuluessa sen jälkeen. Alustavat tiedot filgrastiimin ja 5-fluorourasiilin yhteiskäytöstä pienellä määrällä potilaita osoittavat, että neutropenia saattaa vaikeutua.

Mahdollisia yhteisvaikutuksia muiden hematopoeettisten kasvutekijöiden ja sytokiinien kanssa ei ole vielä selvitetty kliinisissä tutkimuksissa.

Koska litium edistää neutrofiilien vapautumista, on todennäköistä, että litium voimistaa filgrastiimin vaikutusta. Tätä yhteisvaikutusta ei ole tutkittu muodollisesti, mutta ei ole näyttöä, että tällainen yhteisvaikutus olisi haitallinen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja filgrastiimin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta. Kaniineilla on havaittu alkionmenetyksen lisääntyneen suuren, toistuvan kliinisen altistuksen sekä emoon kohdistuvan toksisuuden yhteydessä

(ks. kohta 5.3). Kirjallisuudessa on raportteja, joissa filgrastiimin on osoitettu kulkeutuvan istukan läpi raskaana olevilla naisilla.

Filgrastiimin käyttöä raskauden aikana ei suositella.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö/erittyvätkö filgrastiimi/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Rintaruokittuihin vastasyntyneisiin/imeväisiin kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko filgrastiimihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Filgrastiimi ei vaikuttanut uros- eikä naarasrottien lisääntymiseen eikä hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Filgrastiimilla saattaa olla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Heitehuimausta voi esiintyä filgrastiimin annon jälkeen (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

a. Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Filgrastiimihoidon aikana mahdollisesti ilmenevät vakavimmat haittavaikutukset ovat anafylaktinen reaktio, vakavat keuhkoihin kohdistuvat haittatapahtumat (myös interstitiaalinen keuhkokuume ja ARDS), kapillaarivuoto-oireyhtymä, vaikea splenomegalia / pernan repeämä, transformaatio myelodysplastiseksi oireyhtymäksi tai leukemiaksi SCN-potilailla, kääntheishyljintä (GvHD) allogeenisen luuydinsiirron tai perifeerisen veren progenitorisiirteiden saaneilla potilailla ja sirppisolukriisi sirppisoluanemiaa sairastavilla potilailla.

Yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset ovat pyreksia, muskuloskeetaalinen kipu (joka sisältää luukivun, selkäkivun, artralgian, myalgian, raajakivun, muskuloskeetaalisen kivun, muskuloskeetaalisen rintakivun, niskakivun), anemia, oksentelu ja pahoinvointi. Kliinisissä tutkimuksissa syöpäpotilailla muskuloskeetaalinen kipu oli lievää tai kohtalaista 10 %:lla ja vaikeaa 3 %:lla potilaista.

b. Haittavaikutustaulukko

Alla olevan taulukon tiedot koskevat haittavaikutuksia, jotka on ilmoitettu kliinisissä tutkimuksissa ja spontaanisti. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

MedDRA-elinjärjestelmäluokitus	Haittavaikutukset			
	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10,000, < 1/1 000)
Infektiot		Sepsis Bronkiitti Ylähengitys-teiden infektio Virtsatieinfektio		
Veri ja imukudos	Trombosytopenia Anemia ^e	Splenomegalia ^a Hemoglobiiniarvon pieneneminen ^e	Leukosytoosi ^a	Pernan repeämä ^a Sirppisoluanemia ja siihen liittyvä kriisi ^a
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys Lääkeyli-herkkyys Käänteis-hyljintä ^b	Anafylaktinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Ruokahalu alentunut ^e Veren laktaattidehydrogenasi-arvon suureneminen	Hyperurikemia Veren virtsahappoarvon suureneminen	Veren glukoosiarvojen pieneneminen Valekihti ^a (pyrofosfaatin kertymisestä johtuva kondrokalsinoosi) Nestetilavuuden häiriöt
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus		
Hermosto	Päänsärky ^a	Heitehuimaus Hypestesia Parestesia		
Verisuonisto		Hypertensio Hypotensio	Veno-okklusiivinen sairaus ^d	Kapillaarivuoto-oireyhtymä ^a Aortiitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hemoptyyysi Hengenahdistus Yskä ^a Suunielun kipu ^{a,e} Nenäverenvuoto	Akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä ^a Hengitysvajaus ^a Keuhkopöhö ^a Keuhkoverenvuoto Interstitiaalinen keuhkosairaus ^a Keuhkoinfiltraatio ^a Hypoksia	
Ruoansulatuselimistö	Ripuli ^{a,e} Oksentelu ^{a,e} Pahoinvointi ^a	Suukipu Ummetus ^e		

Maksa ja sappi		Hepatomegalia Veren alkalisen fostataasiarvon suureneminen	Aspartaatti- aminotransferaasiarv on suureneminen Gamma-glutamyyli transferaasiarvon suureneminen	
Iho ja ihonalainen kudos	Hiustenlähtö ^a	Ihottuma ^a Eryteema	Makulopapulaarinen ihottuma	Ihon vaskuliitti ^a Sweetin oireyhtymä (akuutti kuumeinen neutrofiilinen dermatoosi)
Luusto, lihakset ja sidekudos	Muskuloskeetaalinen kipu ^c	Lihasspasmit	Osteoporoosi	Luuntiheyden vähentyminen Nivelreuman paheneminen
Munuaiset ja virtsatiet		Dysuria Hematuria	Proteinuria	Glomerulonefriitti Virtsaan liittyvät häiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys ^a Limakalvotulehdus ^a Pyreksia	Rintakipu ^a Kipu ^a Heikkous ^a Huonovointisuus ^c Perifeerinen edeema ^c	Pistokohdan reaktio	
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot		Verensiirtoreaktio ^c		

^a Katso kohta c (Valittujen haittavaikutusten kuvaus)

^b Allogeenisen luuydinsiirron jälkeen potilailla on raportoitu käänneishyljintää ja kuolemantapauksia (katso kohta c)

^c Sisältää luukivun, selkävivun, artralgian, myalgian, raajakivun, muskuloskeetaalisen kivun, muskuloskeetaalisen rintakivun, niskakivun

^d Tapauksia havaittiin myyntiluvan saamisen jälkeen potilailla, joille tehtiin luuydinsiirto tai PBPC-mobilisaatio

^e Haittatapahtumia, joiden ilmaantuvuus oli suurempi filgrastiimipotilailla kuin lumetta saaneilla ja joihin liittyi perussairautena olleen pahanlaatuisen kasvaimen tai solunsalpaajahoidon jälkitiloja

c. Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Yliherkkyys

Yliherkkyystyyppisiä reaktioita, kuten anafylaksiaa, ihottumaa, nokkosihottumaa, angioedeemaa, hengenahdistusta ja hypotensiota, on ilmoitettu esiintyneen kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan saamisen jälkeen ensimmäisen hoitokerran tai myöhempien hoitokertojen yhteydessä. Kaikkiaan nämä reaktiot olivat yleisempiä laskimoon annetun annoksen jälkeen. Joissakin tapauksissa oireet ovat uusiutuneet uuden altistuksen jälkeen, mikä viittaa syy-yhteyteen. Ratiograstiimin käyttö on lopetettava pysyvästi sellaisilla potilailla, joilla ilmenee vakava allerginen reaktio.

Keuhkoihin kohdistuvat haittatapahtumat

Kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan saamisen jälkeen keuhkoihin kohdistuneita haittavaikutuksia, kuten interstitiaalista keuhkosairautta, keuhkopöhöä ja keuhkoinfiltraatiota, on ilmoitettu esiintyneen, ja joissakin tapauksissa nämä ovat johtaneet hengitysvajaukseen tai akuuttiin hengitysvaikeusoireyhtymään (ARDS), jotka voivat johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.4).

Splenomegalia ja pernan repeämä

Filgrastiimin antamisen jälkeen on ilmoitettu splenomegaliaa ja pernan repeämiä. Pernal repeämä on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan (ks. kohta 4.4).

Kapillaarivuoto-oireyhtymä

Granulosyyttiryhmiä stimuloivaa kasvutekijää käytettäessä on raportoitu kapillaarivuoto-oireyhtymää. Tällaista on esiintynyt pitkälle edenneitä syöpäsairauksia tai sepsistä sairastavilla, monia solunsalpaajia tai afereesihoitoa saavilla potilailla (ks. kohta 4.4).

Ihon vaskuliitti

Filgrastiimihoidon saaneilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen ihon vaskuliittitapauksia. Vaskuliitin syntymekanismia filgrastiimia saavilla potilailla ei tunneta. Pitkäaikaishoidon aikana 2 %:lla vaikeaa kroonista neutropeniaa sairastavista potilaista on ilmoitettu esiintyneen ihon vaskuliittia.

Leukosytoosi

Filgrastiimin annon ja leukafereesin jälkeen 41 %:lla terveistä luovuttajista todettiin leukosytoosia (valkosolujen määrä $> 50 \times 10^9/l$) ja 35 %:lla luovuttajista todettiin ohimenevää trombosytopeniaa (trombosyyttien määrä $< 100 \times 10^9/l$) (ks. kohta 4.4).

Sweetin oireyhtymä

Sweetin oireyhtymän (akuutti kuumeinen neutrofiilinen dermatosi) tapauksia on ilmoitettu filgrastiimilla hoidetuilla potilailla.

Valekihti (pyrofosfaatin kertymisestä johtuva kondrokalsinoosi)

Valekihtiä (pyrofosfaatin kertymisestä johtuva kondrokalsinoosi) on raportoitu filgrastiimia saaneilla syöpäpotilailla.

Käänteishyljintä (GvHD)

Granulosyyttiryhmiä stimuloivaa kasvutekijää allogeenisen luuydinsiirron jälkeen saaneilla potilailla on raportoitu käänteishyljintää (GvHD) ja kuolemantapauksia (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

d. Pediatriiset potilaat

Pediatriisilla potilailla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot osoittavat, että filgrastiimin turvallisuus ja teho on sytotoksista solunsalpaajahoidon saavilla aikuisilla ja lapsilla samankaltainen, mikä viittaa siihen, ettei filgrastiimin farmakokinetiikassa ole ikään liittyviä eroja. Ainoa säännönmukaisesti raportoitu haittavaikutus oli muskuloskeletaalinen kipu, jossa ei ollut eroa aikuispotilasjoukosta saatuun kokemukseen nähden.

Pediatristen tutkittavien filgrastiimihoidosta ei ole riittävästi tietoa muiden arvioiden tekemiseksi.

e. Muut erityispotilasjoukot

Iäkkäät potilaat

Turvallisuudessa ja tehossa ei yleisesti havaittu eroja yli 65-vuotiaiden ja nuorempien (> 18-vuotiaiden) sytotoksista solunsalpaajahoitoa saavien aikuisten tutkittavien välillä eikä kliinisessä käytössä ole todettu eroja iäkkäiden ja nuorempien aikuispotilaiden saamassa vasteessa.

Iäkkäiden potilaiden filgrastiimihoidosta ei ole riittävästi tietoa filgrastiimin muiden hyväksytyjen käyttöaiheiden arvioimiseksi.

Pediatriset potilaat, joilla on vaikea krooninen neutropenia

Filgrastiimia pitkäaikaishoitona saavilla pediatrisilla potilailla, joilla on vaikea krooninen neutropenia, on raportoitu luuntiheyden vähenemistä ja osteoporoosia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Filgrastiimin yliannostuksen vaikutuksia ei tunneta.

Filgrastiimihoidon lopettaminen pienentää yleensä neutrofiilien määrää verenkierrossa 50 % 1–2 päivässä, ja neutrofiilien määrä palautuu yleensä normaaliksi 1–7 päivässä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunostimulantit, kasvutekijät, ATC-koodi: L03AA02

Ratiograstim on ns. biosimilaari lääkevalmiste. Yksityiskohtaisempaa tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulta: <http://www.ema.europa.eu>.

Ihmisen granulosityttikasvutekijä (G-CSF) on glykoproteiini, joka säätelee toimintakykyisten neutrofiilien tuotantoa ja vapautumista luuytimestä. Ratiograstim sisältää r-metHuG-CSF-kasvutekijää (filgrastiimia), joka suurentaa perifeerisen veren neutrofiilien määrää huomattavasti ja monosyyttien määrää hieman 24 tunnin kuluessa. Joillakin vakavaa kroonista neutropeniaa sairastavilla potilailla filgrastiimi voi suurentaa myös verenkierrossa olevien eosinofiilien ja basofiilien määrää hieman lähtötilanteeseen verrattuna; osalla näistä potilaista eosinofiliaa tai basofiliaa on saattanut esiintyä jo ennen hoitoa. Neutrofiilien lisääntyminen riippuu suositellulla annosalueella annoksesta. Filgrastiimin vaikutuksesta muodostuneet neutrofiilit toimivat normaalisti tai normaalia tehokkaammin, mikä on osoitettu kemotaksiaa ja fagosytoosia mittaavilla testeillä. Filgrastiimihoidon päätyttyä verenkierrossa olevien neutrofiilien määrä pienenee 50 % 1–2 päivässä ja palautuu normaaliksi 1–7 päivässä.

Filgrastiimin käyttö solunsalpaajahoitoa saavilla potilailla vähentää merkittävästi neutropenian ja kuumeisen neutropenian ilmaantuvuutta sekä lieventää niiden vaikeusastetta ja lyhentää kestoja. Filgrastiimihoidon lyhentää merkittävästi kuumeisen neutropenian, mikrobilääkkeiden käytön ja sairaalahoitoa akuutin myelogeeneisen leukemian induktiohoidon jälkeen sekä myeloablatiivisen hoidon ja luuytimensiirron jälkeen. Kuumeen ja dokumentoitujen infektioiden

ilmaantuvuus ei vähentynyt kummassakaan tilanteessa. Kuumeen kesto ei lyhentynyt potilailla, joille tehtiin luuytimensiirto myeloablatiivisen hoidon jälkeen.

Filgrastiimin käyttö yksinään tai solunsalpaajahoidon jälkeen mobilisoi hematopoeettisia progenitori soluja perifeeriseen vereen. Nämä autologiset perifeerisen veren kantasolut (PBPC-solut) voidaan kerätä talteen ja infusoida takaisin suuriannoksisen sytotoksisen hoidon jälkeen joko luuytimensiirron asemesta tai yhdistettynä siihen. PBPC-solujen infuusio nopeuttaa hematopoeettista toipumista ja siten lyhentää verenvuotokomplikaatioille altista ajanjaksoa ja vähentää trombosyytisiirtojen tarvetta.

Filgrastiimilla mobilisoitujen allogeenisten PBPC-solujen siirron jälkeen vastaanottajan hematologinen toipuminen oli merkittävästi nopeampaa, ja sen seurauksena myös trombosytopenian korjautuminen tukihoitoja tarvitsemattomaan tilaan oli merkittävästi nopeampaa kuin allogeenisen luuytimensiirron jälkeen.

Retrospektiivinen eurooppalainen tutkimus, jossa arvioitiin granulosityttikasvutekijän (G-CSF) käyttöä allogeenisen luuytimensiirron jälkeen akuuttien leukemioiden hoidossa, viittasi käänteishyljinnän (GvHD), hoitoon liittyvien kuolemantapausten ja kuolleisuuden lisääntymiseen granulosityttikasvutekijöitä annettaessa. Erillisessä retrospektiivisessä kansainvälisessä tutkimuksessa, jossa potilailla oli akuutteja ja kroonisia myeloisia leukemoita, ei havaittu vaikutusta käänteishyljinnän eikä hoitoon liittyvien kuolemantapausten riskiin eikä kuolleisuuteen. Allogeenisia siirtoja koskevien tutkimusten meta-analyysissä, joka kattoi yhdeksän prospektiivisen satunnaistetun tutkimuksen, kahdeksan retrospektiivisen tutkimuksen ja yhden tapaus-verrokkitutkimuksen tulokset, ei havaittu vaikutuksia akuutin eikä kroonisen käänteishyljinnän riskiin eikä varhaiseen hoitoon liittyvään kuolleisuuteen.

<i>Käänteishyljinnän (GvHD) ja hoitoon liittyvän kuolleisuuden suhteellinen riski (95 prosentin luottamusväli) luuytimensiirtoa seuranneen granulosityttikasvutekijöiden käytön jälkeen</i>					
<i>Julkaisu</i>	<i>Tutkimusjakso</i>	<i>N</i>	<i>Akuutti asteen 2–4 GvHD</i>	<i>Krooninen GvHD</i>	<i>Hoitoon liittyvä kuolleisuus</i>
Meta-analyysi (2003)	1986-2001 ^a	1 198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Eurooppalainen retrospektiivinen tutkimus (2004)	1992-2002 ^b	1 789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Kansainvälinen retrospektiivinen tutkimus (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 Analyysiin sisältyvät tutkimukset, joissa oli tänä ajanjaksona tehty luuytimensiirto; joissakin tutkimuksissa käytettiin granulositytti-makrofagikasvutekijää (GM-CSF).					
^b Analyysiin sisältyvät potilaat, jotka saivat luuytimensiirron tänä ajanjaksona.					

Kun terveiden luovuttajien PBPC-soluja mobilisoidaan filgrastiimin avulla ennen allogeenista PBPC-solujen siirtoa, suurimmalta osalta luovuttajista voidaan kerätä $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺-solua vastaanottajan painokiloa kohti kahdessa leukafereesissa. Terveille luovuttajille annettava annos on 10 mikrog/kg/vrk ihon alle 4–5 peräkkäisenä päivänä.

Vakavaa kroonista neutropeniaa (vakavaa synnynäistä, syklistä tai idiopaattista neutropeniaa) sairastavilla lapsi- ja aikuispotilailla filgrastiimihoito suurentaa perifeerisen veren neutrofiilien absoluuttista määrää pitkäaikaisesti, ja infektioiden ja niihin liittyvien tapahtumien määrä pienenee.

Filgrastiimin käyttö HIV-infektiopotilailla ylläpitää normaalia neutrofiilimäärää ja mahdollistaa antiviraalisen ja/tai muun myelosuppressiivisen lääkityksen antamisen suunnitellussa aikataulussa. Filgrastiimihoidon ei ole osoitettu lisäävän HI-viruksen replikaatiota HIV-infektiopotilailla.

Kuten muutkin hematopoeettiset kasvutekijät, G-CSF-kasvutekijällä on osoitettu olevan stimuloiva vaikutus ihmisen endoteelisoluihin *in vitro*.

Ratiograstimin tehokkuutta ja turvallisuutta on tutkittu satunnaistetuissa, kontrolloiduissa III vaiheen tutkimuksissa, joiden indikaatiot olivat rintasyöpä, keuhkasyöpä ja non-Hodgkin-lymfooma. Ratiograstimin ja vertailuvalmisteen välillä ei ollut oleellisia eroja vaikean neutropenian keston eikä kuumeisen neutropenian ilmaantuvuuden osalta.

5.2 Farmakokinetiikka

Satunnaistetuissa, yksöissokkoutetuissa, vaihtovuoroisissa kerta-annostutkimuksissa, joihin osallistui 196 tervettä vapaaehtoista, osoitettiin, että Ratiograstimin farmakokineettinen profiili oli samankaltainen vertailuvalmisteen kanssa annettaessa lääkettä ihon alle (s.c.) ja laskimoon (i.v.).

Filgrastiimin puhdistuman on osoitettu noudattavan ensimmäisen kerraluvun farmakokinetiikkaa sekä ihon alle (s.c.) että laskimoon (i.v.) annettaessa. Filgrastiimin eliminaation puoliintumisaika seerumissa on noin 3,5 h ja puhdistuma noin 0,6 ml/min/kg. Autologisesta luuytimensiirrosta toipuville potilaille annettu jatkuva, enintään 28 vuorokauden pituinen filgrastiimi-infuusio ei aiheuttanut lääkeaineen kumuloitumista, ja eliminaation puoliintumisaika oli samaa luokkaa. Filgrastiimin annos on suoraan verrannollinen pitoisuuteen seerumissa sekä laskimoon että ihon alle annettaessa. Ihon alle annetuilla suositusannoksilla pitoisuus seerumissa pysyi suurempana kuin 10 ng/ml 8–16 tuntia. Jakautumistilavuus veressä on noin 150 ml/kg.

Syöpäpotilaille Ratiograstimin ja vertailuvalmisteen farmakokineettiset profiilit olivat samankaltaiset, kun lääkettä annettiin kerta-annoksina ja toistuvasti ihon alle.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Filgrastiimia tutkittiin toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta selvittäneissä enimmillään 1 vuoden kestäneissä tutkimuksissa, joissa todettiin odotettuihin farmakologisiin vaikutuksiin liittyviä muutoksia, kuten leukosyyttien lisääntymistä, luuytimen myelooista hyperplasiaa, ekstramedullaarista granulopoiesia ja pernan suurenemista. Kaikki nämä muutokset hävisivät hoidon lopettamisen jälkeen.

Filgrastiimin vaikutuksia prenataaliseen kehitykseen on tutkittu rotilla ja kaniineilla. Kaniinille organogeneesin aikana laskimoon annettu filgrastiimi (80 mikrog/kg/vrk) oli emolle toksista ja sen havaittiin lisäävän keskenmenoja ja alkionmenetyksiä implantaation jälkeen sekä vähentävän eloonjääneiden poikueiden keskimääräistä kokoa ja sikiöiden painoa.

Toisesta, viitevalmisteen kaltaisesta filgrastiimivalmisteesta raportoitujen tietojen perusteella löydökset ovat olleet verrannollisia, minkä lisäksi sikiöpämuodostumien havaittiin lisääntyneen emolle toksisella annoksella 100 mikrog/kg/vrk. Systeeminen altistus annoksesta 100 mikrog/kg/vrk on noin 50–90-kertainen verrattuna kliinistä annosta 5 mikrog/kg/vrk potilaiden hoitoon käytettäessä saatavaan altistukseen. Alkio- ja sikiötoksisuuden suhteen haitaton annos (NOAEL) tässä tutkimuksessa oli 10 mikrog/kg/vrk, joka vastaa noin 3–5-kertaista systeemistä altistusta verrattuna potilailla todettuun altistukseen, kun hoitoon käytettiin kliinistä annostusta.

Tiineillä rotilla ei havaittu emoon tai sikiöön kohdistuvaa toksisuutta, kun annos oli enimmillään 575 mikrog/kg/vrk. Kun rottien jälkeläisille annettiin filgrastiimia perinataali- ja laktaatiojaksojen aikana, ulkoisen erilaistumisen ja kasvun todettiin viivästyneen (≥ 20 mikrog/kg/vrk) sekä eloonjäännin heikentyneen hieman (100 mikrog/kg/vrk).

Filgrastiimin ei havaittu vaikuttavan uros- tai naarasrottien hedelmällisyyteen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Jäätikkahappo
Natriumhydroksidi
Sorbitoli (E 420)
Polysorbaatti 80
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ratiograstimia ei pidä laimentaa natriumkloridiliuoksella.

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Filgrastiimi voi adsorboitua laimennetusta liuoksesta lasiin ja muoviin, jos laimennusta ei ole tehty kohdan 6.6 mukaisesti.

6.3 Kesto aika

30 kuukautta.

Laimentamisen jälkeen: Laimennetun infuusioliuoksen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tunnin ajan 2–8°C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää heti. Jos liuosta ei käytetä heti, käyttöönvalmistuksen jälkeiset säilytysajat ja -olot ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne yleensä saisi olla enempää kuin 24 tuntia 2–8°C:ssa, ellei laimennusta ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä oloissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Avohoitokäytössä lääkevalmiste voidaan poistaa jääkaapista (2°C – 8°C) ja se voidaan kestoajankanssa sisällä säilyttää korkeintaan 25°C lämpötilassa yhden, enintään 4 vuorokauden jakson ajan. Jos valmistetta ei käytetä 4 vuorokauden kuluessa, valmiste voidaan asettaa takaisin jääkaappiin (2°C - 8°C) ja säilyttää siellä viimeiseen käyttöpäiväänsä saakka. Hävitä ruiskut, joita on säilytetty yli 8°C:n lämpötilassa yli 4 vuorokautta.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tyyppin I lasia oleva esitäytetty ruisku, jossa on kiinteä, ruostumattomasta teräksestä valmistettu neula. Joissakin neuloissa on mukana turvamekanismi pistovahinkojen ja uudelleenikäytön välttämiseksi.

Ratiograstim 30 MIU/0,5 ml injektio-/infuusioneste, liuos

Pakkaus, jossa on 1, 5 tai 10 esitäytettyä ruiskua, joissa on 0,5 ml liuosta tai kerrannaispakkaus, jossa on 10 (2 pakkausta, jossa kummassakin 5 esitäytettyä ruiskua) esitäytettyä ruiskua, joissa on 0,5 ml liuosta.

Ratiograstim 48 MIU/0,8 ml injektio-/infuusioneste, liuos

Pakkaus, jossa on 1, 5 tai 10 esitäytettyä ruiskua, joissa on 0,8 ml liuosta tai kerrannaispakkaus, jossa on 10 (2 pakkausta, jossa kummassakin 5 esitäytettyä ruiskua) esitäytettyä ruiskua, joissa on 0,8 ml liuosta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ratiograstim voidaan tarvittaessa laimentaa glukoosi-infuusioliuoksella 50 mg/ml (5 %).

Lopullisen laimennoksen pitoisuuden tulee aina olla vähintään 0,2 MIU (2 mikrog)/ml.

Liuos on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Vain kirkasta liuosta, jossa ei näy hiukkasia, saa käyttää.

Jos filgrastiimia halutaan antaa laimeampana liuoksena kuin 1,5 MIU (15 mikrog)/ml, liuokseen on lisättävä ihmisen seerumialbumiinia siten, että lopulliseksi pitoisuudeksi tulee 2 mg/ml.

Esimerkki: Jos lopullinen injisoitava tilavuus on 20 ml ja filgrastiimin kokonaisannos alle 30 MIU (300 mikrog), tulee 200 mg/ml (20-prosenttista) ihmisen albumiiniliuosta lisätä 0,2 ml.

Kun Ratiograstim laimennetaan glukoosi-infuusioliuoksella 50 mg/ml (5 %), se on yhteensopiva lasin ja erilaisten muovien, kuten PVC:n, polyolefiinin (polypropeenin ja polyeteenin kopolymeeri) ja polypropeenin, kanssa.

Ratiograstim ei sisällä säilytysaineita. Mahdollisen mikrobikontaminaation estämiseksi Ratiograstim-ruiskut on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Lyhytaikainen altistus alle 0°C:n lämpötilalle ei vaikuta haitallisesti Ratiograstimin stabiiliuteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Ratiograstim 30 MIU/0,5 ml injektio-/infusioneste, liuos

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 injektio-/infusioneste, liuos

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.9.2008

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19.7.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

UAB Teva Baltics
Molėtų pl. 5
08409 Vilnius
Liettua

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Teva Biotech GmbH
Dornierstraße 10
89079 Ulm
Saksa

Merckle GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Saksa

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2)

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ratiograstim 30 MIU/0,5 ml injektio-/infuusioneste, liuos

filgrastiimi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 30 miljoonaa kansainvälistä yksikköä (MIU) (300 mikrogrammaa) filgrastiimia 0,5 ml:ssa (60 MIU/ml, 600 mikrogrammaa/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumhydroksidi, jäätikkahappo, sorbitoli, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektio-/infuusioneste, liuos

1 esitäytetty ruisku(0,5 ml)

1 esitäytetty ruisku (0,5 ml), jossa turvalaite

5 esitäytettyä ruiskua(0,5 ml)

5 esitäytettyä ruiskua(0,5 ml), joissa turvalaite

10 esitäytettyä ruiskua(0,5 ml)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ihon alle ja laskimoon.

Vain kertakäyttöön.

Käyttöohje:

Määrätylle annokselle varattu laatikko

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Kestoaika laimennettuna 24 tuntia.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/444/001 1 esitäytetty ruisku
EU/1/08/444/002 5 esitäytettyä ruiskua
EU/1/08/444/004 10 esitäytettyä ruiskua
EU/1/08/444/009 1 esitäytetty ruisku, jossa turvalaite
EU/1/08/444/010 5 esitäytettyä ruiskua, joissa turvalaite

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Ratiograstim 30 MIU/0,5 ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ratiograstim 48 MIU/0,8 ml injektio-/infuusioneste, liuos

filgrastiimi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 48 miljoonaa kansainvälistä yksikköä (MIU) (480 mikrogrammaa) filgrastiimia 0,8 ml:ssa (60 MIU/ml, 600 mikrogrammaa/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumhydroksidi, jäätikkahappo, sorbitoli, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektio-/infuusioneste, liuos

1 esitäytetty ruisku(0,8 ml)

1 esitäytetty ruisku (0,8 ml), jossa turvalaite

5 esitäytettyä ruiskua(0,8 ml)

5 esitäytettyä ruiskua(0,8 ml), joissa turvalaite

10 esitäytettyä ruiskua(0,8 ml)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ihon alle ja laskimoon.

Vain kertakäyttöön.

Käyttöohje:

Määrätylle annokselle varattu laatikko

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Kestoaika laimennettuna 24 tuntia.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Saksa

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/444/005 1 esitäytetty ruisku
EU/1/08/444/006 5 esitäytettyä ruiskua
EU/1/08/444/008 10 esitäytettyä ruiskua
EU/1/08/444/011 1 esitäytetty ruisku, jossa turvalaite
EU/1/08/444/012 5 esitäytettyä ruiskua, joissa turvalaite

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Ratiograstim 48 MIU/0,8 ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus – kerrannaispakkauksen päällysetiketti – sisältää Blue boxin

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ratiograstim 30 MIU/0,5 ml injektio-/infuusioneste, liuos

filgrastiimi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 30 miljoonaa kansainvälistä yksikköä (MIU) (300 mikrogrammaa) filgrastiimia 0,5 ml:ssa (60 MIU/ml, 600 mikrogrammaa/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumhydroksidi, jääetikkahappo, sorbitoli, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektio-/infuusioneste, liuos

Kerrannaispakkaus: 10 (2 viiden esitäytetyn ruiskun pakkausta) esitäytettyä ruiskua(0,5 ml)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ihon alle ja laskimoon.

Vain kertakäyttöön.

Käyttöohje:

Määrätylle annokselle varattu laatikko

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Kesto aika laimennettuna 24 tuntia.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/444/003 2 x 5 esitötettyä ruiskua

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus – kerrannaispakkauksen päällysetiketti – sisältää Blue boxin

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ratiograstim 48 MIU/0,8 ml injektio-/infuusioneste, liuos

filgrastiimi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 48 miljoonaa kansainvälistä yksikköä (MIU) (480 mikrogrammaa) filgrastiimia 0,8 ml:ssa (60 MIU/ml, 600 mikrogrammaa/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumhydroksidi, jäätikkahappo, sorbitoli, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektio-/infuusioneste, liuos

Kerrannaispakkaus: 10 (2 pakkausta, joissa kummassakin on 5) esitäytettyä ruiskua(0,8 ml)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ihon alle ja laskimoon.

Vain kertakäyttöön.

Käyttöohje:

Määrätylle annokselle varattu laatikko

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Kesto aika laimennettuna 24 tuntia.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/444/007 2 x 5 esitötettyä ruiskua

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus – kerrannaispakkaus – ilman blue boxia

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ratiograstim 30 MIU/0,5 ml injektio-/infuusioneste, liuos

filgrastiimi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 30 miljoonaa kansainvälistä yksikköä (MIU) (300 mikrogrammaa) filgrastiimia 0,5 ml:ssa (60 MIU/ml, 600 mikrogrammaa/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumhydroksidi, jääetikkahappo, sorbitoli, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektio-/infuusioneste, liuos

5 esitäytettyä ruiskua(0,5 ml). Osa kerrannaispakkausta, ei myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ihon alle ja laskimoon.

Vain kertakäyttöön.

Käyttöohje:

Määrätylle annokselle varattu laatikko

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Kesto aika laimennettuna 24 tuntia.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/444/003 2 x 5 esitetyä ruiskua

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Ratiograstim 30 MIU/0,5 ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus - kerrannaispakkaus - ilman blue boxia

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ratiograstim 48 MIU/0,8 ml injektio-/infuusioneste, liuos

filgrastiimi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 48 miljoonaa kansainvälistä yksikköä (MIU) (480 mikrogrammaa) filgrastiimia 0,8 ml:ssa (60 MIU/ml, 600 mikrogrammaa/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumhydroksidi, jääetikkahappo, sorbitoli, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektio-/infuusioneste, liuos

5 esitäytettyä ruiskua(0,8 ml). Osa kerrannaispakkausta, ei myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ihon alle ja laskimoon.

Vain kertakäyttöön.

Käyttöohje:

Määrätylle annokselle varattu laatikko

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Kesto aika laimennettuna 24 tuntia.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/444/007 2 x 5 esitötettyä ruiskua

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Ratiograstim 48 MIU/0,8 ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Esitötetty ruisku

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ratiograstim 30 MIU/0,5 ml injektio-/infuusioneste, liuos

filgrastiimi

s.c.

i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

0,5 ml

6. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Esitötetty ruisku

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ratiograstim 48 MIU/0,8 ml injektio-/infuusioneste, liuos

filgrastiimi

s.c.

i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

0,8 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Ratiograstim 30 MIU/0,5 ml injektio-/infuusioneste, liuos

Ratiograstim 48 MIU/0,8 ml injektio-/infuusioneste, liuos

filgrastiimi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Ratiograstim on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Ratiograstimia
3. Miten Ratiograstimia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Ratiograstimin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa
7. Tietoa lääkkeen pistämisestä
8. Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille

1. Mitä Ratiograstim on ja mihin sitä käytetään

Mitä Ratiograstim on

Ratiograstim on valkosolujen kasvutekijä (granulosyyttikasvutekijä) ja kuuluu sytokiineiksi kutsuttujen lääkkeiden ryhmään. Kasvutekijät ovat proteiineja, joita elimistö tuottaa luonnostaan mutta joita voidaan myös tuottaa bioteknologian avulla käytettäväksi lääkkeenä. Ratiograstim auttaa luuydintä tuottamaan enemmän valkosoluja.

Mihin Ratiograstimia käytetään

Valkosolujen määrä voi pienentyä (neutropenia) useista syistä, ja tällöin elimistö pystyy torjumaan huonommin infektioita. Ratiograstim stimuloi luuydintä tuottamaan nopeasti uusia valkosoluja.

Ratiograstim-valmistetta voidaan käyttää:

- lisäämään valkosolujen määrää solunsalpaajahoidon jälkeen infektioiden estämiseksi;
- lisäämään valkosolujen määrää luuydinsiirron jälkeen infektioiden estämiseksi;
- ennen hoitoa suurella solunsalpaaja-annoksella, jotta luuydin tuottaisi enemmän kantasoluja, jotka voidaan kerätä ja antaa takaisin sinulle hoidon jälkeen. Ne voidaan ottaa sinulta tai luovuttajalta. Kantasolut kulkeutuvat takaisin luuytimeen ja tuottavat verisoluja;
- lisäämään valkosolujen määrää infektioiden estämiseksi, jos sinulla on vaikea krooninen neutropenia;
- infektioriskin pienentämiseksi potilaille, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Ratiograstimia

Älä käytä Ratiograstimia

- jos olet allerginen filgrastiimille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Ratiograstimia.

Kerro lääkärille ennen hoidon aloittamista, jos sairastat

- sirppisoluanemiaa, koska tämä lääke saattaa aiheuttaa sirppisolukriisin
- osteoporoosia (luusairaus).

Keskustele lääkärin kanssa Ratiograstim-hoidon aikana välittömästi, jos:

- jos sinulla ilmenee äkillisiä allergian merkkejä, kuten ihottumaa, kutinaa tai nokkosihottumaa, kasvojen, huulten, kielen tai kehon muiden osien turvotusta, hengenahdistusta, hengityksenvinkumista tai hengitysvaikeuksia, koska nämä voivat olla vaikean allergisen reaktion (yliherkkyyden) merkkejä
- sinulla ilmenee kasvojen tai nilkkojen turvotusta, virtsassasi on verta tai virtsa on värjäytynyt ruskeaksi, tai jos huomaat virtsaavasi tavallista vähemmän (munuaistulehdus)
- tunnet kipua mahan (vatsan) vasemmassa yläosassa, vasemmanpuoleisten kylkiluiden alapuolella tai vasemman olkapään kärjessä (nämä voivat olla laajentuneen pernan (splenomegalia) tai mahdollisesti pernan repeämän oireita)
- huomaat epätavallista verenvuotoa tai epätavallisia mustelmia (nämä voivat olla oire verihiutaleiden määrän pienenemisestä (trombosytopenia), jolloin veri hyytyy tavallista huonommin)
- sinulla on aortan (päävaltimo, joka kuljettaa verta sydäimestä elimistöön) tulehduksen oireita; sitä on raportoitu harvoin syöpäpotilaille ja terveillä luovuttajilla. Oireita voivat olla kuume, vatsakipu, huonovointisuus, selkäkipu ja tulehdusmarkkereiden kohoaminen. Kerro lääkärille, jos sinulla ilmenee tällaisia oireita.

Filgrastiimihoidon tehon häviäminen

Jos filgrastiimihoito ei tehoa tai hoidon teho häviää, lääkärin on selvitettävä siihen syy. Tällöin on selvitettävä myös, onko sinulle muodostunut vasta-aineita, jotka neutraloivat filgrastiimin vaikutuksen.

Lääkäri saattaa haluta seurata sinua tarkasti, katso pakkausselosteen kohta 4.

Jos sairastat vaikeaa kroonista neutropeniaa, sinulla voi olla riski saada verisyöpä (leukemia, myelodysplastinen oireyhtymä (MDS)). Keskustele lääkärin kanssa riskistäsi saada verisyöpiä, ja mitä testejä sinulle pitäisi tehdä. Jos saat verisyöpiä tai niiden saaminen on todennäköistä, Ratiograstim-valmistetta ei pidä käyttää, ellei lääkäri niin kehota.

Jos olet kantasolujen luovuttaja, sinun pitää olla 16–60-vuotias.

Ole erityisen varovainen muiden valkosoluja stimuloivien valmisteiden suhteen

Ratiograstim kuuluu valkosolujen tuotantoa stimuloivien valmisteiden ryhmään. Terveystieteiden ammattilaisen on aina kirjattava ylös, mitä valmistetta tarkkaan ottaen käytät.

Muut lääkevalmisteet ja Ratiograstim

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Ratiograstim-valmistetta ei ole tutkittu raskaana olevilla tai imettävillä naisilla.

Ratiograstim-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana.

On tärkeää, että kerrot lääkärille:

- jos olet raskaana tai imetät
- jos epäilet olevasi raskaana tai
- jos suunnittelet lapsen hankkimista.

Jos tulet raskaaksi Ratiograstim-hoidon aikana, kerro siitä lääkärille. Ellei lääkäri toisin neuvo, imettäminen on keskeytettävä Ratiograstim-hoidon aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Ratiograstim-valmisteella saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Tämä lääke saattaa aiheuttaa heitehuimausta. Tämän lääkkeen käytön jälkeen on hyvä odottaa ja selvittää vointi ennen autolla ajamista tai koneiden käyttöä.

Ratiograstim sisältää sorbitolia

Tämä lääkevalmiste sisältää 50 mg sorbitolia per ml.

Laskimoon anto

Sorbitoli on fruktoosin lähde. Jos sinulla (tai lapsellasi) on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI, harvinainen geneettinen sairaus), sinulle (tai lapsellesi) ei saa antaa tätä lääkettä. Potilaat, joilla on HFI, eivät kykene hajottamaan fruktoosia, mikä voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia. Sinun on kerrottava lääkärillesi ennen tämän lääkevalmisteen käyttöä, jos sinulla (tai lapsellasi) on HFI tai jos lapsesi ei voi enää käyttää makeita ruokia tai juomia, koska ne aiheuttavat pahoinvointia, oksentelua tai epämukavia tuntemuksia, kuten vatsan turpoamista, vatsan kouristuksia tai ripulia.

Ratiograstim sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per esitäytetty ruisku eli se on olennaisesti natriumiton.

3. Miten Ratiograstimia käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Miten Ratiograstim-valmiste annetaan ja kuinka paljon sitä pitää käyttää?

Ratiograstim annetaan tavallisesti päivittäisenä pistoksena ihonalaiseen kudokseen (tätä kutsutaan ihonalaiseksi injeksioksi). Se voidaan myös antaa päivittäisenä hitaana pistoksena laskimoon (tätä kutsutaan laskimoinfuusioksi) Tavallinen annos vaihtelee sairaudestasi ja painostasi riippuen. Lääkäri kertoo sinulle, paljonko Ratiograstim-valmistetta sinun pitää käyttää.

Potilaat, joille on tehty luuydinsiirto solunsalpaajahoidon jälkeen:

Saat normaalisti ensimmäisen Ratiograstim-annoksesi vähintään 24 tuntia solunsalpaajahoidon jälkeen ja vähintään 24 tuntia luuydinsiirron jälkeen.

Jotta voit jatkaa hoitoa kotona, sinulle tai sinua hoitaville henkilöille voidaan opettaa lääkkeen pistäminen ihon alle. Älä yritä pistää lääkettä ennen kuin olet saanut kunnan opastuksen terveydenhuollon ammattilaiselta.

Kuinka kauan Ratiograstim-valmistetta pitää käyttää?

Sinun on käytettävä Ratiograstim-valmistetta, kunnes valkosolumääräsi on normaali. Valkosolujen määrää elimistössäsi seurataan säännöllisillä verikokeilla. Lääkäri kertoo sinulle, kuinka kauan sinun on tarpeen käyttää Ratiograstim-valmistetta.

Käyttö lapsille

Ratiograstim-hoitoa annetaan lapsille, jotka saavat solunsalpaajahoitoa tai joiden veren valkosolumäärä on hyvin pieni (neutropenia). Solunsalpaajahoitoa saavien lasten annos on sama kuin aikuisilla.

Jos käytät enemmän Ratiograstimia kuin sinun pitäisi

Älä suurena lääkärin sinulle määräämää annosta. Jos käytät enemmän Ratiograstimia kuin sinun pitäisi, ota yhteys lääkäriisi tai apteekkiin mahdollisimman pian.

Jos unohtat käyttää Ratiograstimia

Jos pistos on jäänyt väliin tai jos olet pistänyt lääkettä liian vähän, ota yhteyttä lääkäriin mahdollisimman pian. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi mahdollisesti unohtamasi annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Tärkeät haittavaikutukset

On tärkeää, että otat yhteyttä lääkäriin välittömästi:

- jos sinulla ilmenee allerginen reaktio, mukaan lukien heikotusta, verenpaineen laskua, hengitysvaikeuksia, kasvojen turvotusta (anafylaksia), ihottumaa, kutisevaa ihottumaa (nokkosihottuma), kasvojen, huulten, suun, kielen tai nielun turvotusta (angioedeema) ja hengenahdistusta (dyspnea).
- jos sinulla ilmenee yskää, kuumetta ja hengitysvaikeuksia (dyspnea), koska tämä voi olla akuutin hengitysvaikeusoireyhtymän (ARDS) merkki.
- jos sinulla on munuaisvaurio (glomerulonefriitti). Munuaisvaurioita on esiintynyt filgrastiimia saaneilla potilailla. Soita heti lääkärille, jos huomaat kasvojesi tai nilkkojesi pöhöttymistä, verta virtsassa tai virtsan värjäytymistä ruskeaksi tai jos huomaat virtsaavasi tavallista vähemmän.
- jos sinulle ilmaantuu jokin tai useampia seuraavista haittavaikutuksista:
 - turvotusta tai pöhöttyneisyyttä, joihin saattaa liittyä harventunutta virtsaamistarvetta, hengitysvaikeuksia, vatsan turpoamista ja täysinäisyyden tunnetta sekä yleistä väsymyksen tunnetta. Nämä oireet kehittyvät yleensä nopeasti.Oireet voivat liittyä kapillaari- eli hiussuonivuoto-oireyhtymään, joka aiheuttaa veren tihkumista pienistä verisuonista (hiussuonista) kudoksiin. Tila vaatii kiireellistä hoitoa.
- jos sinulla esiintyy mitä tahansa seuraavista oireista samanaikaisesti:
 - kuume tai vilunväristykset tai voimakas kylmydentunne, nopea sydämen syke, sekavuus tai ajan ja paikan tajun hämärtyminen (desorientaatio), hengenahdistus, hyvin voimakas kipu tai epämiellyttävä olo ja nihkeä tai hikinen iho.Oireet voivat liittyä tilaan nimeltä ”sepsis” (jota nimitetään myös ”verenmyrkytykseksi”). Se on vaikea infektio, johon liittyy mahdollisesti hengenvaarallinen koko elimistön tulehdusvaste ja joka vaatii kiireellistä hoitoa.
- jos tunnet kipua mahan (vatsan) vasemmassa yläosassa, vasemmanpuoleisten kylkiluiden alla tai olkapään kärjessä, koska kyseessä voi olla pernaan liittyvä ongelma (pernan suurentuminen (splenomegalia) tai pernan repeämä).
- jos sinua hoidetaan vaikean kroonisen neutropenian vuoksi ja sinulla on verta virtsassa (hematuria). Lääkäri voi tehdä sinulle säännöllisiä virtsakokeita, jos sinulla on tämä haittavaikutus tai jos virtsassasi on valkuaista (proteinuria).

Ratiograstimin käytön yleinen haittavaikutus on lihas- tai luukipu (muskuloskeletaalinen kipu), johon tavanomaisista kipulääkkeistä voi olla apua. Kantasolu- tai luuydinsiirron saaneilla potilailla saattaa esiintyä käänteishyljintää, jossa luovutetut solut reagoivat siirteen saaneen potilaan kudoksiin. Oireita

ja merkkejä ovat mm. ihottuma kämmenissä tai jalkapohjissa sekä haavat ja haavaumat suussa, suolistossa, maksassa, ihossa tai silmissä, keuhkoissa, emättimessä ja nivelissä.

Terveillä kantasoluluovuttajilla voi ilmetä valkosolujen määrän lisääntymistä (leukosytoosi) ja verihiutaleiden määrän vähenemistä. Verihiutaleiden määrän väheneminen heikentää veresi hyytymiskykyä (trombosytopenia). Lääkärisi seuraa näitä.

Sinulla saattaa ilmetä seuraavia haittavaikutuksia:

Hyvin yleiset (esiintyy useammalla kuin 1 käyttäjällä 10:stä):

- verihiutaleiden määrän aleneminen, joka heikentää veren hyytymiskykyä (trombosytopenia)
- alhainen punasolumäärä (anemia)
- päänsärky
- ripuli
- oksentelu
- pahoinvointi
- epätavallinen hiustenlähtö tai hiusten harveneminen (alopecia)
- väsymys (uupumus)
- suusta peräaukkoon ulottuvan ruoansulatuskanavan limakalvon arkuus ja turpoaminen (limakalvotulehdus)
- kuume (pyreksia).

Yleiset (esiintyy alle 1 käyttäjällä 10:stä)

- keuhkojen tulehdus (bronkiitti)
- ylähengitysteiden infektio
- virtsatieinfektio
- vähentynyt ruokahalu
- univaikeudet (unettomuus)
- heitehuimaus
- tuntoaistin heikentyminen, erityisesti ihossa (hypestesia)
- käsien tai jalkojen kihelmöinti tai puutuminen (parestesia)
- matala verenpaine (hypotensio)
- korkea verenpaine (hypertensio)
- yskä
- veriyskökset (hemoptyyysi)
- kipu suussa ja nielussa (suunielun kipu)
- nenäverenvuoto (epistaksis)
- ummetus
- suukipu
- suurentunut maksa (hepatomegalia)
- ihottuma
- ihon punoitus (eryteema)
- lihasnykäys
- virtsaamisen yhteydessä esiintyvä kipu (dysuria)
- rintakipu
- kipu
- yleinen heikkous (astenia)
- yleinen huonovointisuus
- käsien ja jalkojen turvotus (perifeerinen edeema)
- tiettyjen veren entsyymiarvojen nousu
- muutokset veren kemiallisessa koostumuksessa
- verensiirtoreaktio.

Melko harvinaiset (esiintyy alle 1 käyttäjällä 100:sta)

- valkosolujen määrän suureneminen (leukosytoosi)

- allerginen reaktio (yliherkkyys)
- luuydinsiirteen hyljintä (käänteishyljintä)
- veren suuri virtsahappopitoisuus, mikä voi aiheuttaa kihdin (hyperurikemia) (veren virtsahappoarvon suureneminen)
- maksan pienten verisuonten tukkeutumisesta aiheutuva maksavaurio (maksan venookklusiiivinen tauti)
- keuhkojen toimintahäiriö, joka aiheuttaa hengästymistä (hengitysvajaus)
- turvotusta ja/tai nestettä keuhkoissa (keuhkopöhö)
- keuhkojen tulehdus (interstitiaalinen keuhkosairaus)
- poikkeavuudet keuhkojen röntgenkuvauksessa (keuhkoinfiltraatio)
- verenvuoto keuhkoista (keuhkoverenvuoto)
- hapen imeytymishäiriö keuhkoissa (hypoksia)
- paukamainen ihottuma (makulopapulaarinen ihottuma)
- tauti, joka aiheuttaa luiden ohentumista, heikentymistä ja haurastumista ja suurentaa murtumariskiä (osteoporoosi)
- pistoskohdan kipu.

Harvinaiset (esiintyy alle 1 käyttäjällä 1 000:sta)

- voimakas kipu luissa, rintakehässä, suolistossa tai nivelissä (sirppisoluanemia ja siihen liittyvä kriisi)
- äkillinen hengenvaarallinen allerginen reaktio (anafylaktinen reaktio)
- kihtiä muistuttava nivelten kipu ja turvotus (valekihti)
- elimistön nesteensäätelyhäiriö, josta saattaa aiheutua turvotusta
- ihon verisuonten tulehdus (ihon vaskuliitti)
- luumunväriset, koholla olevat, kivuliaat haavat raajoissa ja toisinaan kasvoissa ja niskassa, joihin liittyy kuumetta (Sweetin oireyhtymä)
- nivelreuman paheneminen
- epätavalliset virtsan muutokset
- luuntiheyden väheneminen
- aortan (päävaltimo, joka kuljettaa verta sydäimestä elimistöön) tulehdus, ks. kohta 2.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Ratiograstimin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja esitäytetyssä ruiskussa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 - 8°C).

Avohoitokäytössä lääkevalmiste voidaan poistaa jääkaapista (2°C – 8°C) ja se voidaan kestoajansa sisällä säilyttää korkeintaan 25°C lämpötilassa yhden, enintään 4 vuorokauden jakson ajan. Jos valmistetta ei käytetä 4 vuorokauden kuluessa, valmiste voidaan asettaa takaisin jääkaappiin (2°C - 8°C) ja säilyttää siellä viimeiseen käyttöpäiväänsä saakka. Hävitä ruiskut, joita on säilytetty yli 8°C:n lämpötilassa yli 4 vuorokautta.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat sen olevan sameaa tai jos siinä näkyy hiukkasia.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Ratiograstim sisältää

- Vaikuttava aine on filgrastiimi. Yksi ml injektio-/ infuusionestettä, liuos sisältää 60 miljoonaa kansainvälistä yksikköä [MIU] (600 mikrog) filgrastiimia
Ratiograstim 30 MIU/0,5 ml: Yksi esitätetty ruisku sisältää 30 miljoonaa kansainvälistä yksikköä [MIU] (300 mikrogrammaa) filgrastiimia 0,5 ml:ssa liuosta
Ratiograstim 48 MIU/0,8 ml: Yksi esitätetty ruisku sisältää 48 miljoonaa kansainvälistä yksikköä [MIU] (480 mikrogrammaa) filgrastiimia 0,8 ml:ssa liuosta
- Muut aineet ovat natriumhydroksidi, jäätikkahappo, sorbitoli, polysorbaatti 80, injektioneisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Ratiograstim on injektio-/infuusioneste, liuos, esitätetyssä ruiskussa joko automaattisen turvalaitteen kera tai ilman turvalaitetta.

Ratiograstim on kirkas ja väritön liuos. Yksi esitätetty ruisku sisältää joko 0,5 ml tai 0,8 ml liuosta.

Ratiograstimia on saatavilla 1, 5 tai 10 esitätetyn ruiskun pakkauksissa tai 10 esitätetyn ruiskun kerrannaispakkauksissa (2 pakkausta, jossa kummassakin 5 esitätettyä ruiskua). Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Saksa

Valmistaja

Teva Biotech GmbH
Dornierstraße 10
D-89079 Ulm
Saksa

Merckle GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Česká republika

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

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

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

France

Laboratoires Biogaran
Tél: +33 800970109

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB

Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Tel: +46 42121100

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

United Kingdom (Northern Ireland)
Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>.

7. Tietoa lääkkeen pistämisestä

Tässä osiossa on tietoa siitä, kuinka Ratiograstim-pistos annetaan itse. On tärkeää, ettet yritä pistää lääkettä itse, jos et ole saanut siihen nimenomaista opastusta lääkäriltäsi tai hoitajalta. Jollet ole varma, kuinka sinun pitäisi toimia, kun pistät lääkkeen itse, tai jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärisi tai sairaanhoitajan puoleen.

On tärkeää hävittää käytetty ruisku pistonkestävässä säiliössä.

Kuinka pistän Ratiograstimin itse?

Sinun on pistettävä lääke aivan ihon alla olevaan kudokseen. Tästä ihon alle annettavasta pistoksesta käytetään myös nimitystä subkutaaninen injektio. Lääke on pistettävä aina suunnilleen samaan aikaan päivästä.

Tarvittavat välineet

Kun annat itsellesi pistoksen ihon alle, tarvitset:

- Ratiograstimia sisältävän esitäytetyn ruiskun
- alkoholilla kostutettuja puhdistuspyyhkeitä tai vastaavia
- pistonkestävän säiliön (sairaalasta tai apteekista saatu muovisäiliö), jotta voit hävittää käytetyt ruiskut turvallisesti.

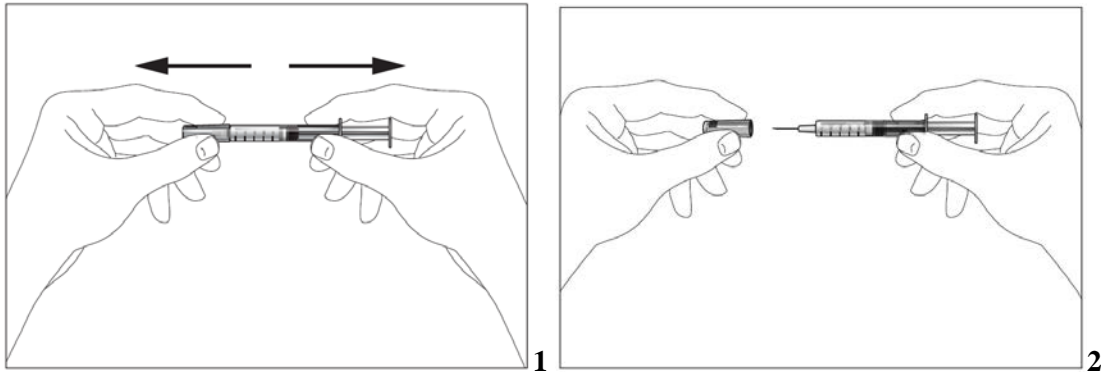
Mitä minun tulee tehdä, ennen kuin annan itselleni Ratiograstim-pistoksen ihon alle?

1. Pyri pistämään lääke aina suunnilleen samaan aikaan päivästä.
2. Ota esitäytetty Ratiograstim-ruisku jääkaapista.
3. Tarkasta viimeinen käyttöpäivämäärä esitäytetyn ruiskun etiketistä (EXP). Älä käytä lääkettä, jos merkityn kuukauden viimeinen päivä on jo mennyt.
4. Tarkasta Ratiograstimin ulkonäkö. Sen on oltava kirkasta ja väritöntä nestettä. Älä käytä lääkettä, jos siinä näkyy hiukkasia.
5. Jotta pistos tuntuisi miellyttävämmältä, anna esitäytetyn ruiskun lämmetä 30 minuutin ajan huoneenlämpöiseksi tai pidä esitäytettyä ruiskua kevyesti kädessäsi muutaman minuutin ajan. Älä lämmitä Ratiograstimia millään muulla tavoin (älä esimerkiksi lämmitä sitä mikroounissa tai kuumassa vedessä).
6. **Älä** poista suojusta ruiskusta, ennen kuin olet valmis antamaan pistoksen.
7. **Pese kätesi huolellisesti.**
8. Etsi mukava, valoisa paikka ja aseta kaikki tarpeellinen käden ulottuville (esitäytetty Ratiograstim-ruisku, puhdistuspyyhkeet ja pistonkestävä säiliö).

Kuinka valmistan Ratiograstim-pistokseni?

Ennen kuin pistät Ratiograstimin, sinun on toimittava seuraavasti:

1. Pidä kiinni ruiskusta ja poista neulansuojus varovasti vääntämättä. Vedä suoraan, kuten kuvissa 1 ja 2. Älä koske neulaan äläkä paina mäntää.

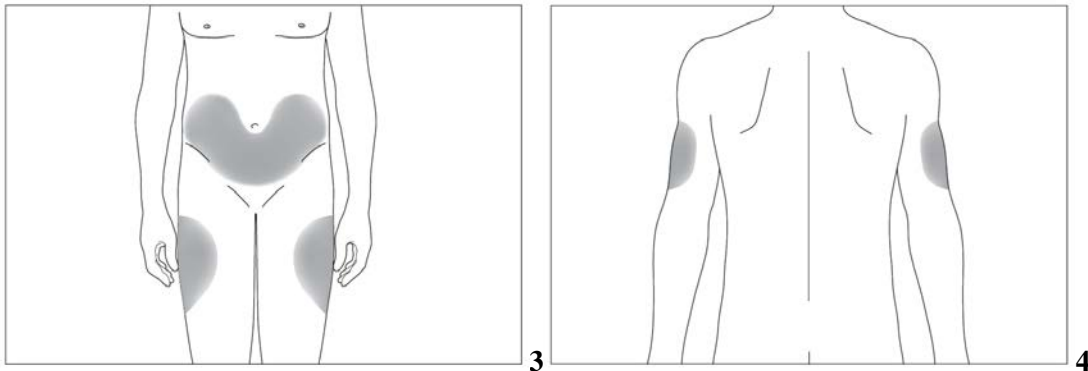


2. Saatat huomata pienen ilmakuplan esitäytetyssä ruiskussa. Jos ruiskussa on ilmakuplia, napauta ruiskua varovasti sormin, kunnes ilmakuplat nousevat ruiskun yläosaan. Pidä ruiskua niin, että neula osoittaa ylöspäin, ja poista ilma ruiskusta painamalla mäntää ylös.
3. Ruiskun säiliöosassa on asteikko. Paina mäntää siihen ruiskuun merkittyyn numeroon (ml) saakka, joka vastaa lääkärin määräämää Ratiograstim-annosta.
4. Tarkista uudelleen varmistaaksesi, että ruiskussa on oikea Ratiograstim-annos.
5. Voit nyt käyttää esitäytettyä ruiskua.

Mihin pistän lääkkeen?

Kun pistät lääkkeen itse, sopivimmat pistoskohdat ovat:

- reisien yläosat
- vatsa, lukuun ottamatta navan ympärillä olevaa aluetta (ks. kuva 3).

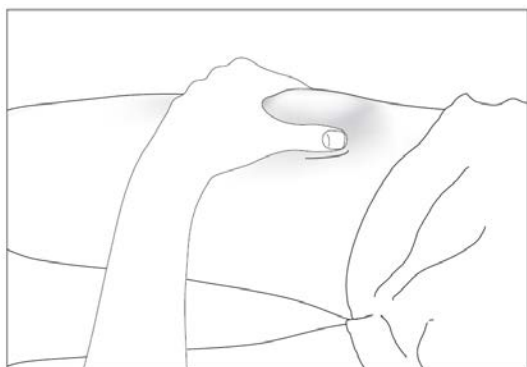


Jos joku muu antaa pistoksen sinulle, hän voi pistää sen myös käsivarren takaosaan (ks. kuva 4).

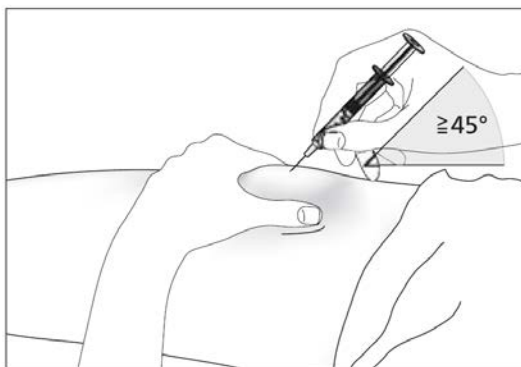
Pistoskohtaa kannattaa vaihtaa päivittäin, jottei yksi kohta kipeytyisi.

Kuinka pistän lääkkeen?

1. Desinfioi iho puhdistuspyyhkeellä ja ota ihopoimu peukalon ja etusormen väliin puristamatta sitä (ks. kuva 5).
2. Työnnä neula kokonaan ihon sisään hoitajan tai lääkärin näyttämällä tavalla (ks. kuva 6).
3. Vedä mäntää kevyesti ulos ja tarkista näin, ettei neula ole osunut verisuoneen. Jos ruiskussa näkyy verta, vedä neula ulos ja pistä se uudelleen toiseen kohtaan.
4. Pistä neste hitaasti ja tasaisesti, ja pidä ihopoimu koko ajan sormien välissä.
5. Pistä vain sensuuriannos, jonka lääkäri on määrännyt.
6. Kun olet pistänyt nesteen, vedä neula ulos ja irrota ote ihopoimusta.
7. Käytä yhtä ruiskua vain yhden pistoksen antamiseen. Älä käytä ruiskuun mahdollisesti jäänyttä Ratiograstimia.



5



6

Muista

Jos sinulla on ongelmia, kysy apua ja neuvoja lääkäriltä tai hoitajalta.

Käytettyjen ruiskujen hävittäminen

- Älä pane suojusta takaisin käytetyn neulan päälle.
- Pane käytetyt ruiskut pistonkestävään säiliöön ja pidä säiliö poissa lasten näkyviltä ja ulottuvilta.
- Hävitä täysi pistonkestävä säiliö lääkärin, hoitajan tai apteekin ohjeiden mukaan.
- Älä koskaan pane käyttämiäsi ruiskuja tavalliseen talousjätteen roska-astiaan.

8. Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Ratiograstim ei sisällä säilytysaineita. Mahdollisen mikrobikontaminaation estämiseksi Ratiograstim-ruiskut on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Lyhytaikainen altistus alle 0°C:n lämpötilalle ei vaikuta haitallisesti Ratiograstimin stabiiliuteen.

Ratiograstimia ei tule laimentaa natriumkloridiliuokseen. Tätä lääkevalmistetta ei tule sekoittaa muiden kuin alla mainittujen valmisteen kanssa. Laimennettu filgrastiimi voi imeytyä lasi- tai muovimateriaaleihin paitsi siinä tapauksessa, että se laimennetaan kuten alla on mainittu.

Ratiograstim voidaan tarvittaessa laimentaa glukoosi-infuusioliuoksella 50 mg/ml (5 %). Käyttövalmiin, lopullisen laimennoksen pitoisuuden tulee aina olla vähintään 0,2 MIU (2 mikrog)/ml. Liuos on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Vain kirkasta liuosta, jossa ei näy hiukkasia, saa käyttää.

Jos filgrastiimia halutaan antaa laimeampana liuoksena kuin 1,5 MIU (15 mikrog)/ml, liuokseen on lisättävä ihmisen seerumialbumiinia siten, että lopulliseksi pitoisuudeksi tulee 2 mg/ml. Esimerkiksi: Jos lopullinen injisoitava tilavuus on 20 ml ja filgrastiimin kokonaisannos alle 30 MIU (300 mikrog), tulee 20-prosenttista ihmisen albumiini-infuusionestettä lisätä 0,2 ml. Kun Ratiograstim laimennetaan glukoosi-infuusioliuoksella 50 mg/ml (5 %), se on yhteensopiva lasin ja erilaisten muovien, kuten PVC:n, polyolefiinin (polypropeenin ja polyeteenin kopolymeeri) ja polypropeenin, kanssa.

Laimentamisen jälkeen: Laimennetun infuusioliuoksen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tunnin ajan 2–8°C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää heti. Jos liuosta ei käytetä heti, käyttöönvalmistuksen jälkeiset säilytysajat ja -olot ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne yleensä saisi olla enempää kuin 24 tuntia 2–8°C:ssa, ellei laimennusta ole tehty valvotuissa ja validoiduissa asepteisissä oloissa.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Ratiograstim 30 MIU/0,5 ml injektio-/infuusioneste, liuos

Ratiograstim 48 MIU/0,8 ml injektio-/infuusioneste, liuos

filgrastiimi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Ratiograstim on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Ratiograstimia
3. Miten Ratiograstimia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Ratiograstimin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa
7. Tietoa lääkkeen pistämisestä
8. Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille

1. Mitä Ratiograstim on ja mihin sitä käytetään

Mitä Ratiograstim on

Ratiograstim on valkosolujen kasvutekijä (granulosyyttikasvutekijä) ja kuuluu sytokiineiksi kutsuttujen lääkkeiden ryhmään. Kasvutekijät ovat proteiineja, joita elimistö tuottaa luonnostaan mutta joita voidaan myös tuottaa bioteknologian avulla käytettäväksi lääkkeenä. Ratiograstim auttaa luuydintä tuottamaan enemmän valkosoluja.

Mihin Ratiograstimia käytetään

Valkosolujen määrä voi pienentyä (neutropenia) useista syistä, ja tällöin elimistö pystyy torjumaan huonommin infektiota. Ratiograstim stimuloi luuydintä tuottamaan nopeasti uusia valkosoluja.

Ratiograstim-valmistetta voidaan käyttää:

- lisäämään valkosolujen määrää solunsalpaajahoidon jälkeen infektioiden estämiseksi;
- lisäämään valkosolujen määrää luuydinsiirron jälkeen infektioiden estämiseksi;
- ennen hoitoa suurella solunsalpaaja-annoksella, jotta luuydin tuottaisi enemmän kantasoluja, jotka voidaan kerätä ja antaa takaisin sinulle hoidon jälkeen. Ne voidaan ottaa sinulta tai luovuttajalta. Kantasolut kulkeutuvat takaisin luuytimeen ja tuottavat verisoluja;
- lisäämään valkosolujen määrää infektioiden estämiseksi, jos sinulla on vaikea krooninen neutropenia;
- infektioriskin pienentämiseksi potilaille, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Ratiograstimia

Älä käytä Ratiograstimia

- jos olet allerginen filgrastiimille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Kerro lääkärille ennen hoidon aloittamista, **jos sairastat**

- sirppisoluanemiaa, koska tämä lääke saattaa aiheuttaa sirppisolukriisin
- osteoporoosia (luusairaus).

Keskustele lääkärin kanssa Ratiograstim-hoidon aikana välittömästi, **jos:**

- jos sinulla ilmenee äkillisiä allergian merkkejä, kuten ihottumaa, kutinaa tai nokkosihottumaa, kasvojen, huulten, kielen tai kehon muiden osien turvotusta, hengenahdistusta, hengityksenvinkumista tai hengitysvaikeuksia, koska nämä voivat olla vaikean allergisen reaktion (yliherkkyyden) merkkejä
- sinulla ilmenee kasvojen tai nilkkojen turvotusta, virtsassasi on verta tai virtsa on värjätynyt ruskeaksi, tai jos huomaat virtsaavasi tavallista vähemmän (munuaistulehdus)
- tunnet kipua mahan (vatsan) vasemmassa yläosassa, vasemmanpuoleisten kylkiluiden alapuolella tai vasemman olkapään kärjessä (nämä voivat olla laajentuneen pernan (splenomegalia) tai mahdollisesti pernan repeämän oireita)
- huomaat epätavallista verenvuotoa tai epätavallisia mustelmia (nämä voivat olla oire verihiutaleiden määrän pienenemisestä (trombosytopenia), jolloin veri hyytyy tavallista huonommin)
- sinulla on aortan (päävaltimo, joka kuljettaa verta sydäimestä elimistöön) tulehduksen oireita; sitä on raportoitu harvoin syöpäpotilailla ja terveillä luovuttajilla. Oireita voivat olla kuume, vatsakipu, huonovointisuus, selkäkipu ja tulehdusmarkkereiden kohoaminen. Kerro lääkärille, jos sinulla ilmenee tällaisia oireita.

Filgrastiimihoidon tehon häviäminen

Jos filgrastiimihoito ei tehoa tai hoidon teho häviää, lääkärin on selvitettävä siihen syy. Tällöin on selvitettävä myös, onko sinulle muodostunut vasta-aineita, jotka neutraloivat filgrastiimin vaikutuksen.

Lääkäri saattaa haluta seurata sinua tarkasti, katso pakkausselosteen kohta 4.

Jos sairastat vaikeaa kroonista neutropeniaa, sinulla voi olla riski saada verisyöpä (leukemia, myelodysplastinen oireyhtymä (MDS)). Keskustele lääkärin kanssa riskistäsi saada verisyöpiä, ja mitä testejä sinulle pitäisi tehdä. Jos saat verisyöpiä tai niiden saaminen on todennäköistä, Ratiograstim-valmistetta ei pidä käyttää, ellei lääkäri niin kehota.

Jos olet kantasolujen luovuttaja, sinun pitää olla 16–60-vuotias.

Ole erityisen varovainen muiden valkosoluja stimuloivien valmisteiden suhteen

Ratiograstim kuuluu valkosolujen tuotantoa stimuloivien valmisteiden ryhmään. Terveystieteiden ammattilaisen on aina kirjattava ylös, mitä valmistetta tarkkaan ottaen käytät.

Muut lääkevalmisteet ja Ratiograstim

Kerro lääkärille tai apteekkikihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Ratiograstim-valmistetta ei ole tutkittu raskaana olevilla tai imettävillä naisilla.

Ratiograstim-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana.

On tärkeää, että kerrot lääkärille:

- jos olet raskaana tai imetät,
- jos epäilet olevasi raskaana tai
- jos suunnittelet lapsen hankkimista.

Jos tulet raskaaksi Ratiograstim-hoidon aikana, kerro siitä lääkärille. Ellei lääkäri toisin neuvo, imettäminen on keskeytettävä Ratiograstim-hoidon aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Ratiograstim-valmisteella saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Tämä lääke saattaa aiheuttaa heitehuimausta. Tämän lääkkeen käytön jälkeen on hyvä odottaa ja selvittää vointi ennen autolla ajamista tai koneiden käyttöä.

Ratiograstim sisältää sorbitolia

Tämä lääkevalmiste sisältää 50 mg sorbitolia per ml.

Laskimoon anto

Sorbitoli on fruktoosin lähde. Jos sinulla (tai lapsellasi) on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI, harvinainen geneettinen sairaus), sinulle (tai lapsellesi) ei saa antaa tätä lääkettä. Potilaat, joilla on HFI, eivät kykene hajottamaan fruktoosia, mikä voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia. Sinun on kerrottava lääkärillesi ennen tämän lääkevalmisteen käyttöä, jos sinulla (tai lapsellasi) on HFI tai jos lapsesi ei voi enää käyttää makeita ruokia tai juomia, koska ne aiheuttavat pahoinvointia, oksentelua tai epämukavia tuntemuksia, kuten vatsan turpoamista, vatsan kouristuksia tai ripulia.

Ratiograstim sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per esitäytetty ruisku eli se on olennaisesti natriumiton.

3. Miten Ratiograstimia käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Miten Ratiograstim-valmiste annetaan ja kuinka paljon sitä pitää käyttää?

Ratiograstim annetaan tavallisesti päivittäisenä pistoksena ihonalaiseen kudokseen (tätä kutsutaan ihonalaiseksi injektioksi). Se voidaan myös antaa päivittäisenä hitaana pistoksena laskimoon (tätä kutsutaan laskimoinfuusioksi) Tavallinen annos vaihtelee sairaudestasi ja painostasi riippuen. Lääkäri kertoo sinulle, paljonko Ratiograstim-valmistetta sinun pitää käyttää.

Potilaat, joille on tehty luuydinsiirto solunsalpaajahoidon jälkeen:

Saat normaalisti ensimmäisen Ratiograstim-annoksesi vähintään 24 tuntia solunsalpaajahoidon jälkeen ja vähintään 24 tuntia luuydinsiirron jälkeen.

Jotta voit jatkaa hoitoa kotona, sinulle tai sinua hoitaville henkilöille voidaan opettaa lääkkeen pistäminen ihon alle. Älä yritä pistää lääkettä ennen kuin olet saanut kunnan opastuksen terveydenhuollon ammattilaiselta.

Kuinka kauan Ratiograstim-valmistetta pitää käyttää?

Sinun on käytettävä Ratiograstim-valmistetta, kunnes valkosolumääräsi on normaali. Valkosolujen määrää elimistössäsi seurataan säännöllisillä verikokeilla. Lääkäri kertoo sinulle, kuinka kauan sinun on tarpeen käyttää Ratiograstim-valmistetta.

Käyttö lapsille

Ratiograstim-hoitoa annetaan lapsille, jotka saavat solunsalpaajahoidon tai joiden veren valkosolumäärä on hyvin pieni (neutropenia). Solunsalpaajahoidon saavien lasten annos on sama kuin aikuisilla.

Jos käytät enemmän Ratiograstimia kuin sinun pitäisi

Älä suurena lääkärin sinulle määräämää annosta. Jos käytät enemmän Ratiograstimia kuin sinun pitäisi, ota yhteys lääkäriisi tai apteekkiin mahdollisimman pian.

Jos unohdat käyttää Ratiograstimia

Jos pistos on jäänyt väliin tai jos olet pistänyt lääkettä liian vähän, ota yhteyttä lääkäriin mahdollisimman pian. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi mahdollisesti unohtamasi annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Tärkeät haittavaikutukset

On tärkeää, että otat yhteyttä lääkäriin välittömästi:

- jos sinulla ilmenee allerginen reaktio, mukaan lukien heikotusta, verenpaineen laskua, hengitysvaikeuksia, kasvojen turvotusta (anafylaksia), ihottumaa, kutisevaa ihottumaa (nokkosihottuma), kasvojen, huulten, suun, kielen tai nielun turvotusta (angioedeema) ja hengenahdistusta (dyspnea).
- jos sinulla ilmenee yskää, kuumetta ja hengitysvaikeuksia (dyspnea), koska tämä voi olla akuutin hengitysvaikeusoireyhtymän (ARDS) merkki.
- jos sinulla on munuaisvaurio (glomerulonefriitti). Munuaisvaurioita on esiintynyt filgrastiimia saaneilla potilailla. Soita heti lääkärille, jos huomaat kasvojesi tai nilkkojesi pöhöttymistä, verta virtsassa tai virtsan värjäytymistä ruskeaksi tai jos huomaat virtsaavasi tavallista vähemmän.
- jos sinulle ilmaantuu jokin tai useampia seuraavista haittavaikutuksista:
 - turvotusta tai pöhöttyneisyyttä, joihin saattaa liittyä harventunutta virtsaamistarvetta, hengitysvaikeuksia, vatsan turpoamista ja täysinäisyyden tunnetta sekä yleistä väsymyksen tunnetta. Nämä oireet kehittyvät yleensä nopeasti.Oireet voivat liittyä kapillaari- eli hiussuonivuoto-oireyhtymään, joka aiheuttaa veren tihkumista pienistä verisuonista (hiussuonista) kudoksiin. Tila vaatii kiireellistä hoitoa.
- jos sinulla esiintyy mitä tahansa seuraavista oireista samanaikaisesti:
 - kuume tai vilunväristykset tai voimakas kylmyudentunne, nopea sydämen syke, sekavuus tai ajan ja paikan tajun hämärtyminen (desorientaatio), hengenahdistus, hyvin voimakas kipu tai epämiellyttävä olo ja nihkeä tai hikinen iho.Oireet voivat liittyä tilaan nimeltä ”sepsis” (jota nimitetään myös ”verenmyrkytykseksi”). Se on vaikea infektio, johon liittyy mahdollisesti hengenvaarallinen koko elimistön tulehdusvaste ja joka vaatii kiireellistä hoitoa.
- jos tunnet kipua mahan (vatsan) vasemmassa yläosassa, vasemmanpuoleisten kylkiluiden alla tai olkapään kärjessä, koska kyseessä voi olla pernaan liittyvä ongelma (pernan suurentuminen (splenomegalia) tai pernan repeämä).
- jos sinua hoidetaan vaikean kroonisen neutropeenian vuoksi ja sinulla on verta virtsassa (hematuria). Lääkäri voi tehdä sinulle säännöllisiä virtsakokeita, jos sinulla on tämä haittavaikutus tai jos virtsassasi on valkuaista (proteinuria).

Filgrastiimin käytön yleinen haittavaikutus on lihas- tai luukipu (muskuloskeletaalinen kipu), johon tavanomaisista kipulääkkeistä voi olla apua. Kantasolu- tai luuydinsiirron saaneilla potilailla saattaa esiintyä käännteishyljintää, jossa luovutetut solut reagoivat siirteen saaneen potilaan kudoksiin. Oireita ja merkkejä ovat mm. ihottuma kämmenissä tai jalkapohjissa sekä haavat ja haavaumat suussa, suolistossa, maksassa, ihossa tai silmissä, keuhkoissa, emättimessä ja nivelissä.

Terveillä kantasoluuvuttajilla voi ilmetä valkosolujen määrän lisääntymistä (leukosytoosi) ja verihiutaleiden määrän vähenemistä. Verihiutaleiden määrän väheneminen heikentää veresi hyytymiskykyä (trombosytopenia). Lääkärisi seuraa näitä.

Sinulla saattaa ilmetä seuraavia haittavaikutuksia:

Hyvin yleiset (esiintyy useammalla kuin 1 käyttäjällä 10:stä):

- verihiutaleiden määrän aleneminen, joka heikentää veren hyytymiskykyä (trombosytopenia)
- alhainen punasolumäärä (anemia)
- päänsärky
- ripuli
- oksentelu
- pahoinvointi
- epätavallinen hiustenlähtö tai hiusten harveneminen (alopecia)
- väsymys (uupumus)
- suusta peräaukkoon ulottuvan ruoansulatuskanavan limakalvon arkuus ja turpoaminen (limakalvotulehdus)
- kuume (pyreksia).

Yleiset (esiintyy alle 1 käyttäjällä 10:stä)

- keuhkojen tulehdus (bronkiitti)
- ylähengitysteiden infektio
- virtsatieinfektio
- vähentynyt ruokahalu
- univaikeudet (unettomuus)
- heitehuimaus
- tuntoaistin heikentyminen, erityisesti ihossa (hypestesia)
- käsien tai jalkojen kihelmöinti tai puutuminen (parestesia)
- matala verenpaine (hypotensio)
- korkea verenpaine (hypertensio)
- yskä
- veriyskökset (hemoptyyysi)
- kipu suussa ja nielussa (suunielun kipu)
- nenäverenvuoto (epistaksis)
- ummetus
- suukipu
- suurentunut maksa (hepatomegalia)
- ihottuma
- ihon punoitus (eryteema)
- lihasnykäys
- virtsaamisen yhteydessä esiintyvä kipu (dysuria)
- rintakipu
- kipu
- yleinen heikkous (astenia)
- yleinen huonovointisuus
- käsien ja jalkojen turvotus (perifeerinen edeema)
- tiettyjen veren entsyymiarvojen nousu
- muutokset veren kemiallisessa koostumuksessa
- verensiirtoreaktio.

Melko harvinaiset (esiintyy alle 1 käyttäjällä 100:sta)

- valkosolujen määrän suureneminen (leukosytoosi)
- allerginen reaktio (yliherkkyys)
- luuydinsiirteiden hyljintä (käänteishyljintä)

- veren suuri virtsahappopitoisuus, mikä voi aiheuttaa kihdin (hyperurikemia) (veren virtsahappoarvon suureneminen)
- maksan pienten verisuonten tukkeutumisesta aiheutuva maksavaurio (maksan venookklusiivinen tauti)
- keuhkojen toimintahäiriö, joka aiheuttaa hengästymistä (hengitysvajaus)
- turvotusta ja/tai nestettä keuhkoissa (keuhkopöhö)
- keuhkojen tulehdus (interstitiaalinen keuhkosairaus)
- poikkeavuudet keuhkojen röntgenkuvauksessa (keuhkoinfiltraatio)
- verenvuoto keuhkoista (keuhkoverenvuoto)
- hapen imeytymishäiriö keuhkoissa (hypoksia)
- paukamainen ihottuma (makulopapulaarinen ihottuma)
- tauti, joka aiheuttaa luiden ohentumista, heikentymistä ja haurastumista ja suurentaa murtumariskiä (osteoporoosi)
- pistoskohdan kipu.

Harvinaiset (esiintyy alle 1 käyttäjällä 1 000:sta)

- voimakas kipu luissa, rintakehässä, suolistossa tai nivelissä (sirppisoluanemia ja siihen liittyvä kriisi)
- äkillinen hengenvaarallinen allerginen reaktio (anafylaktinen reaktio)
- kihtiä muistuttava nivelten kipu ja turvotus (valekihti)
- elimistön nesteensäätelyhäiriö, josta saattaa aiheutua turvotusta
- ihon verisuonten tulehdus (ihon vaskuliitti)
- luumunväriset, koholla olevat, kivuliaat haavat raajoissa ja toisinaan kasvoissa ja niskassa, joihin liittyy kuumetta (Sweetin oireyhtymä)
- nivelreuman paheneminen
- epätavalliset virtsan muutokset
- luuntiheyden väheneminen
- aortan (päävaltimo, joka kuljettaa verta sydäimestä elimistöön) tulehdus, ks. kohta 2.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Ratiograstimin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja esitäytetyssä ruiskussa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 - 8°C).

Avohoitokäytössä lääkevalmiste voidaan poistaa jääkaapista (2°C – 8°C) ja se voidaan kestoajansa sisällä säilyttää korkeintaan 25°C lämpötilassa yhden, enintään 4 vuorokauden jakson ajan. Jos valmistetta ei käytetä 4 vuorokauden kuluessa, valmiste voidaan asettaa takaisin jääkaappiin (2°C - 8°C) ja säilyttää siellä viimeiseen käyttöpäiväänsä saakka. Hävitä ruiskut, joita on säilytetty yli 8°C:n lämpötilassa yli 4 vuorokautta.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat sen olevan sameaa tai jos siinä näkyy hiukkasia.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Ratiograstim sisältää

- Vaikuttava aine on filgrastiimi. Yksi ml injektio-/infuusionestettä, liuos sisältää 60 miljoonaa kansainvälistä yksikköä [MIU] (600 mikrog) filgrastiimia
Ratiograstim 30 MIU/0,5 ml: Yksi esitötetty ruisku sisältää 30 miljoonaa kansainvälistä yksikköä [MIU] (300 mikrogrammaa) filgrastiimia 0,5 ml:ssa liuosta
Ratiograstim 48 MIU/0,8 ml: Yksi esitötetty ruisku sisältää 48 miljoonaa kansainvälistä yksikköä [MIU] (480 mikrogrammaa) filgrastiimia 0,8 ml:ssa liuosta
- Muut aineet ovat natriumhydroksidi, jäätikkahappo, sorbitoli, polysorbaatti 80, injektioneisiin käytettävä vesi.
Tarkempaa tietoa sorbitolista (eräs sokeri), ks. kohta 2, otsikko ”Varoitukset ja varotoimet”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Ratiograstim on injektio-/infuusioneste, liuos, esitötetyssä ruiskussa joko automaattisen turvalaitteen kera tai ilman turvalaitetta.

Ratiograstim on kirkas ja väritön liuos. Yksi esitötetty ruisku sisältää joko 0,5 ml tai 0,8 ml liuosta.

Ratiograstimia on saatavilla 1, 5 tai 10 esitötetyn ruiskun pakkauksissa tai 10 esitötetyn ruiskun kerrannaispakkauksissa (2 pakkausta, jossa kummassakin 5 esitötettyä ruiskua). Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Saksa

Valmistaja

Teva Biotech GmbH
Dornierstraße 10
D-89079 Ulm
Saksa

Merckle GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Česká republika

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

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

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

France

Laboratoires Biogaran
Tél: +33 800970109

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB

Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Tel: +46 42121100

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

United Kingdom (Northern Ireland)
Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>.

7. Tietoa lääkkeen pistämisestä

Tässä osiossa on tietoa siitä, kuinka Ratiograstim-pistos annetaan itse. On tärkeää, ettet yritä pistää lääkettä itse, jos et ole saanut siihen nimenomaista opastusta lääkäriltäsi tai hoitajalta. Jollet ole varma, kuinka sinun pitäisi toimia, kun pistät lääkkeen itse, tai jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärisi tai sairaanhoitajan puoleen.

Kuinka pistän Ratiograstimin itse?

Sinun on pistettävä lääke aivan ihon alla olevaan kudokseen. Tästä ihon alle annettavasta pistoksesta käytetään myös nimitystä subkutaaninen injektio. Lääke on pistettävä aina suunnilleen samaan aikaan päivästä.

Tarvittavat välineet

Kun annat itsellesi pistoksen ihon alle, tarvitset:

- Ratiograstimia sisältävän esitäytetyn ruiskun
- alkoholilla kostutettuja puhdistuspyyhkeitä tai vastaavia

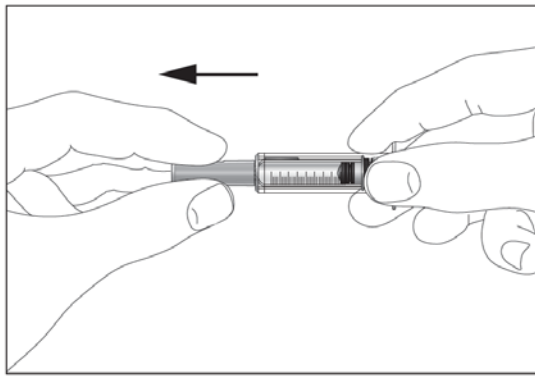
Mitä minun tulee tehdä, ennen kuin annan itselleni Ratiograstim-pistoksen ihon alle?

1. Pyri pistämään lääke aina suunnilleen samaan aikaan päivästä.
2. Ota esitäytetty Ratiograstim-ruisku jääkaapista.
3. Tarkasta viimeinen käyttöpäivämäärä esitäytetyn ruiskun etiketistä (EXP). Älä käytä lääkettä, jos merkityn kuukauden viimeinen päivä on jo mennyt.
4. Tarkasta Ratiograstimin ulkonäkö. Sen on oltava kirkasta ja väritöntä nestettä. Älä käytä lääkettä, jos siinä näkyy hiukkasia.
5. Jotta pistos tuntuisi miellyttävämmältä, anna esitäytetyn ruiskun lämmetä 30 minuutin ajan huoneenlämpöiseksi tai pidä esitäytettyä ruiskua kevyesti kädessäsi muutaman minuutin ajan. Älä lämmitä Ratiograstimia millään muulla tavoin (älä esimerkiksi lämmitä sitä mikrouunissa tai kuumassa vedessä).
6. **Älä** poista suojusta ruiskusta, ennen kuin olet valmis antamaan pistoksen.
7. **Pese kätesi huolellisesti.**
8. Etsi mukava, valoisa paikka ja aseta kaikki tarpeellinen käden ulottuville (esitäytetty Ratiograstim-ruisku ja puhdistuspyyhkeet).

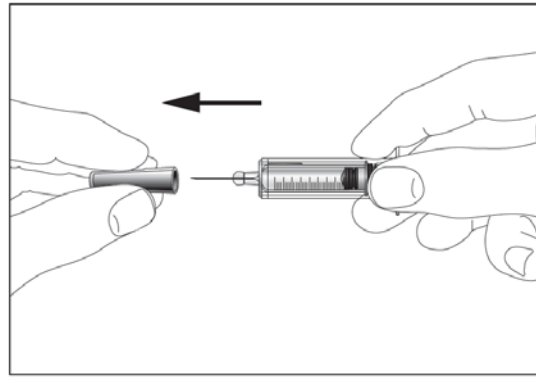
Kuinka valmistan Ratiograstim-pistokseni?

Ennen kuin pistät Ratiograstimin, sinun on toimittava seuraavasti:

1. Pidä kiinni ruiskusta ja poista neulansuojus varovasti vääntämättä. Vedä suoraan, kuten kuvissa 1 ja 2. Älä koske neulaan äläkä paina mäntää.



1



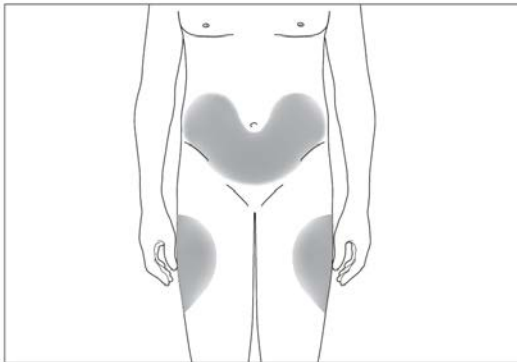
2

2. Saatat huomata pienen ilmakuplan esitäytetyssä ruiskussa. Jos ruiskussa on ilmakuplia, napauta ruiskua varovasti sormin, kunnes ilmakuplat nousevat ruiskun yläosaan. Pidä ruiskua niin, että neula osoittaa ylöspäin, ja poista ilma ruiskusta painamalla mäntää ylös.
3. Ruiskun säiliöosassa on asteikko. Paina mäntää siihen ruiskuun merkittyyyn numeroon (ml) saakka, joka vastaa lääkärin määräämää Ratiograstim-annosta.
4. Tarkista uudelleen varmistaaksesi, että ruiskussa on oikea Ratiograstim-annos.
5. Voit nyt käyttää esitäytettyä ruiskua.

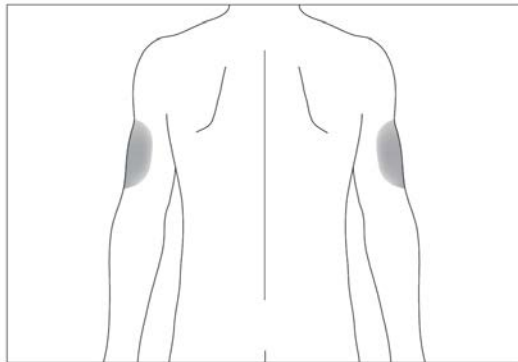
Mihin pistän lääkkeen?

Kun pistät lääkkeen itse, sopivimmat pistoskohdat ovat:

- reisien yläosat
- vatsa, lukuun ottamatta navan ympärillä olevaa aluetta (ks. kuva 3).



3



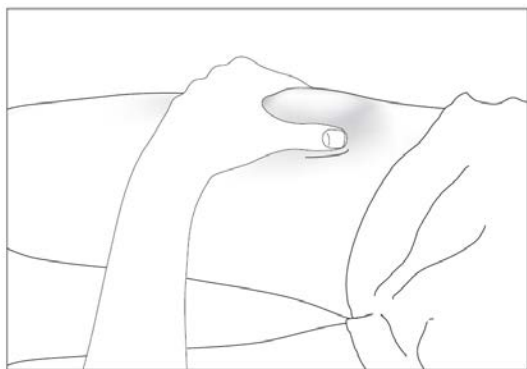
4

Jos joku muu antaa pistoksen sinulle, hän voi pistää sen myös käsivarren takaosaan (ks. kuva 4).

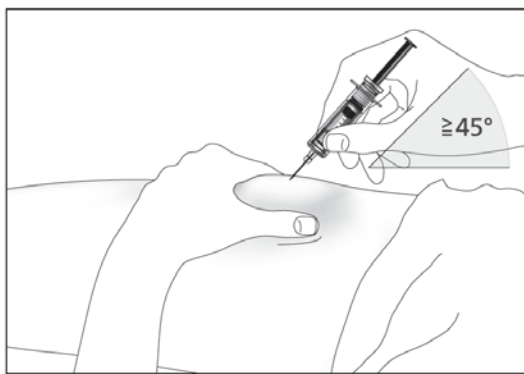
Pistoskohtaa kannattaa vaihtaa päivittäin, jottei yksi kohta kipeytyisi.

Kuinka pistän lääkkeen?

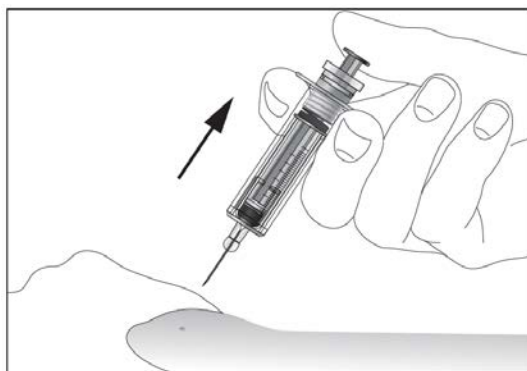
1. Desinfioidi iho puhdistuspyyhkeellä ja ota ihopoimu peukalon ja etusormen väliin puristamatta sitä (ks. kuva 5).
2. Työnnä neula kokonaan ihon sisään hoitajan tai lääkärin näyttämällä tavalla (ks. kuva 6).
3. Vedä mäntää kevyesti ulos ja tarkista näin, ettei neula ole osunut verisuoneen. Jos ruiskussa näkyy verta, vedä neula ulos ja pistä se uudelleen toiseen kohtaan.
4. Pistä neste hitaasti ja tasaisesti, ja pidä ihopoimu koko ajan sormien välissä.
5. Pistä vain sensuuruinen annos, jonka lääkäri on määrännyt.
6. Poista ruisku pistoskohdasta ja pidä sormesi männän päällä (ks. kuva 7). Suuntaa neula pois päin itsestäsi ja muista, ja aktivoi turvalaite painamalla mäntää tasaisesti (ks. kuva 8). Kuulet naksahduksen, joka vahvistaa turvalaitteen aktivoitumisen. Suojus peittää neulan, jotta et voi vahingossa pistää itseäsi.



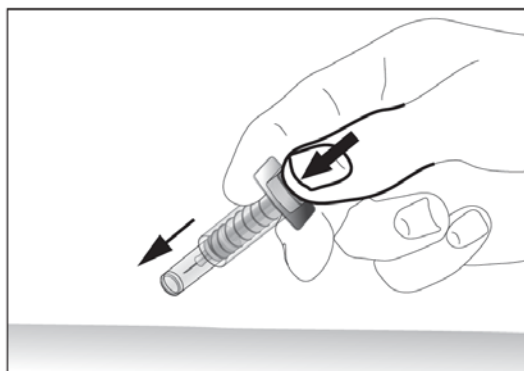
5



6



7



8

Muista

Jos sinulla on ongelmia, kysy apua ja neuvoja lääkäriltä tai hoitajalta.

Käytettyjen ruiskujen hävittäminen

- Turvalaite estää tahattomat neulanpistot käytön jälkeen. Erityisiä varotoimia hävittämisessä ei tarvita. Hävitä ruiskut, joissa on turvalaite, lääkärin, hoitajan tai apteekin ohjeiden mukaan.

8. Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Ratiograstim ei sisällä säilytysaineita. Mahdollisen mikrobikontaminaation estämiseksi Ratiograstim-ruiskut on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Lyhytaikainen altistus alle 0°C:n lämpötilalle ei vaikuta haitallisesti Ratiograstimin stabiiliuteen.

Ratiograstimia ei tule laimentaa natriumkloridiliuokseen. Tätä lääkevalmistetta ei tule sekoittaa muiden kuin alla mainittujen valmisteiden kanssa. Laimennettu filgrastiimi voi imeytyä lasi- tai muovimateriaaleihin paitsi siinä tapauksessa, että se laimennetaan kuten alla on mainittu.

Ratiograstim voidaan tarvittaessa laimentaa glukoosi-infuusioliuoksella 50 mg/ml (5 %). Käyttövalmiin, lopullisen laimennoksen pitoisuuden tulee aina olla vähintään 0,2 MIU (2 mikrog)/ml. Liuos on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Vain kirkasta liuosta, jossa ei näy hiukkasia, saa käyttää.

Jos filgrastiimia halutaan antaa laimeampana liuoksena kuin 1,5 MIU (15 mikrog)/ml, liuokseen on lisättävä ihmisen seerumialbumiinia siten, että lopulliseksi pitoisuudeksi tulee 2 mg/ml. Esimerkiksi: Jos lopullinen injisoitava tilavuus on 20 ml ja filgrastiimin kokonaisannos alle 30 MIU (300mikrog), tulee 20-prosenttista ihmisen albumiini-infusionestettä lisätä 0,2 ml. Kun Ratiograstim laimennetaan glukoosi-infuusioliuoksella 50 mg/ml (5 %), se on yhteensopiva lasin ja erilaisten muovien, kuten PVC:n, polyolefiinin (polypropeenin ja polyeteenin kopolymeeri) ja polypropeenin, kanssa.

Laimentamisen jälkeen: Laimennetun infuusioliuoksen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tunnin ajan 2–8°C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää heti. Jos liuosta ei käytetä heti, käyttöönvalmistuksen jälkeiset säilytysajat ja -olot ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne yleensä saisi olla enempää kuin 24 tuntia 2–8°C:ssa, ellei laimennusta ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä oloissa.