

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ratiograstim 30 MUI/0,5 ml soluție injectabilă/perfuzabilă

Ratiograstim 48 MUI/0,8 ml soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție injectabilă/perfuzabilă conține 60 milioane unități internaționale [MUI] (600 μg) de filgrastim.

Fiecare seringă preumplută conține 30 MUI (300 μg) de filgrastim în 0,5 ml soluție injectabilă/perfuzabilă.

Fiecare seringă preumplută conține 48 MUI (480 μg) de filgrastim în 0,8 ml soluție injectabilă/perfuzabilă.

Filgrastim (factor uman de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite metionil recombinant) este produs pe *Escherichia coli* K802 prin tehnologie ADN recombinant.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare ml de soluție conține 50 mg de sorbitol.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă/perfuzabilă.

Soluție limpede, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ratiograstim este indicat pentru reducerea duratei neutropeniei și a apariției neutropeniei febrile la pacienți tratați cu chimioterapie citotoxică stabilită pentru tumori maligne (cu excepția leucemiei granulocitare cronice și a sindroamelor mielodisplazice) și pentru reducerea duratei neutropeniei la pacienți care urmează terapie mieloablative urmată de transplant de măduvă considerată a avea un risc crescut de neutropenie severă prelungită. Siguranța și eficacitatea filgrastimului sunt similare la adulții și copiii cărora li se administrează chimioterapie citotoxică.

Ratiograstim este indicat pentru mobilizarea celulelor progenitoare sanguine periferice (CPSP).

La pacienții, copii sau adulți, cu neutropenie congenitală severă, ciclică sau idiopatică cu un număr absolut de neutrofile (NAN) de $\leq 0,5 \times 10^9/l$ și antecedente de infecții severe sau recurente, administrarea îndelungată de Ratiograstim este indicată pentru a crește numărul absolut de neutrofile și pentru a reduce incidența și durata evenimentelor legate de infecții.

Ratiograstim este indicat pentru tratarea neutropeniei persistente (NAN mai mic sau egal cu $1,0 \times 10^9/l$) la pacienții cu infecție HIV avansată, în scopul de a reduce riscul infecțiilor bacteriene atunci când alte opțiuni de tratare a neutropeniei sunt neadecvate.

4.2 Doze și mod de administrare

Terapia cu filgrastim trebuie recomandată doar în colaborare cu un centru oncologic care are experiență în tratamentul cu factor de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite (G-CSF) și hematologie și deține facilitățile de diagnosticare necesare. Procedurile de mobilizare și afereză trebuie efectuate în colaborare cu

un centru hemato-oncologic cu suficientă experiență în acest domeniu și în care monitorizarea celulelor progenitoare hematopoietice poate fi efectuată corect.

Chimioterapia citotoxică stabilită

Doze

Doza recomandată de filgrastim este de 0,5 MUI (5 μg)/kg și zi. Prima doză de filgrastim trebuie administrată la cel puțin 24 ore după administrarea chimioterapiei citotoxice.

În studiile clinice randomizate, s-a folosit o doză subcutanată de 23 MUI (230 μg)/m² și zi (4,0 la 8,4 μg/kg și zi).

Doza zilnică cu filgrastim trebuie continuată până când s-a depășit numărul minim așteptat de neutrofile la care nu apar reacții adverse, iar numărul de neutrofile a revenit în limitele normale. În urma chimioterapiei stabilite pentru tumori solide, limfoame și leucemii limfoide, se așteaptă ca durata tratamentului necesar pentru a îndeplini aceste criterii să fie de până la 14 zile. În urma tratamentului de inducție și consolidare pentru leucemie mieloidă acută, durata tratamentului poate fi substanțial mai lungă (până la 38 zile), în funcție de tipul, doza și schema chimioterapiei citotoxice folosite.

La pacienții cărora li se administrează chimioterapie citotoxică, o creștere tranzitorie a numărului de neutrofile este observată de obicei după 1 sau 2 zile de la inițierea terapiei cu filgrastim. Totuși, pentru un răspuns terapeutic susținut, terapia cu filgrastim nu trebuie întreruptă înainte ca numărul minim așteptat de neutrofile la care nu apar reacții adverse să fi fost depășit, iar numărul de neutrofile să fi ajuns în intervalul normal. Nu se recomandă întreruperea prematură a terapiei cu filgrastim înainte de timpul atingerii numărului minim așteptat de neutrofile la care nu apar reacții adverse.

Mod de administrare

Filgrastim poate fi administrat zilnic sub formă de injecție subcutanată sau, alternativ, sub formă de perfuzie intravenoasă diluată cu soluție perfuzabilă de glucoză 5 %, timp de peste 30 minute (vezi pct. 6.6). Calea de administrare subcutanată este preferată în majoritatea cazurilor. Un studiu în care s-a administrat o doză unică a scos în evidență faptul că administrarea dozei pe cale intravenoasă poate scădea durata efectului. Nu este însă clară relevanța clinică a acestei constatări în cazul administrării unor doze repetate. Alegerea căii de administrare trebuie să depindă de circumstanțele clinice individuale.

La pacienții tratați cu terapie mieloablativă urmată de transplant de măduvă

Doze

Doza inițială de filgrastim recomandată este de 1,0 MUI (10 μg)/kg și zi.

Prima doză de filgrastim trebuie administrată la cel puțin 24 ore după chimioterapia citotoxică și la cel puțin 24 ore după transplantul de măduvă osoasă.

Odată ce numărul minim de neutrofile la care nu apar reacții adverse a fost depășit, doza zilnică de filgrastim trebuie stabilită treptat în funcție de răspunsul neutrofilelor, după cum urmează:

Numărul de neutrofile	Ajustarea dozei de filgrastim
> 1,0 x 10 ⁹ /l pentru 3 zile consecutiv	Reducere la 0,5 MUI (5 μg)/kg și zi
Apoi, dacă NAN rămâne > 1,0 x 10 ⁹ /l pentru încă 3 zile consecutiv	Întreruperea administrării filgrastimului
Dacă NAN scade la < 1,0 x 10 ⁹ /l în timpul perioadei de tratament, doza de filgrastim trebuie crescută din nou conform pașilor de mai sus	

NAN = numărul absolut de neutrofile

Mod de administrare

Filgrastim poate fi administrat sub formă de perfuzie intravenoasă, timp de 30 minute sau 24 de ore, sau administrat sub formă de perfuzie subcutanată continuă timp de 24 ore. Filgrastim trebuie diluat cu 20 ml

soluție perfuzabilă de glucoză 5 % (vezi pct. 6.6).

Pentru mobilizarea CPSP la pacienții care urmează o terapie mielosupresivă sau mieloablativă urmată de transplant autolog de CPSP

Doze

Pentru mobilizarea CPSP, doza recomandată de filgrastim utilizat singur este de 1,0 MUI (10 μg)/kg și zi timp de 5-7 zile consecutive. Distribuția leucaferezei: 1 sau 2 leucafereze în zilele 5 și 6 sunt de obicei suficiente. În alte circumstanțe, pot fi necesare leucafereze suplimentare. Administrarea filgrastimului trebuie menținută până la ultima leucafereză.

Doza recomandată de filgrastim pentru mobilizarea CPSP după chimioterapia mielosupresivă este de 0,5 MUI (5 μg)/kg și zi din prima zi după terminarea chimioterapiei până când numărul minim așteptat de neutrofile la care nu apar reacții adverse a fost depășit, iar numărul de neutrofile a revenit în intervalul normal. Leucafereza trebuie efectuată în timpul perioadei în care NAN crește de la $< 0,5 \times 10^9/l$ la $> 5,0 \times 10^9/l$. Pentru pacienții care nu au urmat chimioterapie extensivă, este suficientă adesea o singură leucafereză. În alte circumstanțe, sunt recomandate leucafereze suplimentare.

Mod de administrare

Filgrastim pentru mobilizarea CPSP când este utilizat în monoterapie:

Filgrastim poate fi administrat ca perfuzie subcutanată continuă timp de 24 ore sau prin injectare subcutanată. Pentru perfuzii, filgrastim trebuie diluat cu 20 ml soluție perfuzabilă de glucoză 5 % (vezi pct. 6.6).

Filgrastim pentru mobilizarea CPSP după chimioterapia mielosupresivă:

Filgrastim trebuie administrat prin injectare subcutanată.

Pentru mobilizarea CPSP la donatorii normali înainte de transplantul de CPSP alogene

Doze

Pentru mobilizarea CPSP la donatorii normali, filgrastim trebuie administrat în doză de 1,0 MUI (10 μg)/kg și zi timp de 4-5 zile consecutive. Leucafereza trebuie începută în ziua 5 și continuată până în ziua 6 dacă este necesar pentru a colecta 4×10^6 CD34⁺ celule/kg greutate primitor.

Mod de administrare

Filgrastim trebuie administrat prin injectare subcutanată.

La pacienții cu neutropenie cronică severă (NCS)

Doze

Neutropenie congenitală

Doza inițială recomandată este de 1,2 MUI (12 μg)/kg și zi în doză unică sau doze divizate.

Neutropenie ciclică sau idiopatică

Doza inițială recomandată este de 0,5 MUI (5 μg)/kg și zi în doză unică sau doze divizate.

Ajustarea dozei

Filgrastim trebuie administrat zilnic, prin injectare subcutanată până când numărul de neutrofile a atins și poate fi menținut la mai mult de $1,5 \times 10^9/l$. Când s-a obținut răspunsul, trebuie stabilită doza minimă eficientă care trebuie să mențină această valoare. Administrarea zilnică pe termen lung este necesară pentru a obține un număr de neutrofile adecvat. După una sau două săptămâni de terapie, doza inițială poate fi dublată sau redusă la jumătate în funcție de răspunsul pacientului. Ulterior, doza poate fi ajustată individual la intervale de 1-2 săptămâni pentru a menține numărul mediu de neutrofile între $1,5 \times 10^9/l$ și $10 \times 10^9/l$. O schemă de

creștere mai rapidă a dozei poate fi luată în considerare la pacienții care prezintă infecții severe. În studiile clinice, 97 % dintre pacienții care au răspuns au avut un răspuns complet la doze de $\leq 2,4$ MUI (24 μg)/kg și zi. Nu s-a stabilit siguranța pe termen lung a administrării filgrastimului în doze de peste 2,4 MUI (24 μg)/kg și zi la pacienții cu NCS.

Mod de administrare

Neutropenie congenitală, idiopatică sau ciclică:

Filgrastim trebuie administrat prin injectare subcutanată.

La pacienții infectați cu HIV

Doze

Pentru remiterea neutropeniei

Doza inițială de filgrastim recomandată este de 0,1 MUI (1 μg)/kg și zi cu creștere treptată până la maximum 0,4 MUI (4 μg)/kg și zi până se ajunge la un număr normal de neutrofile care poate fi menținut (NAN $> 2,0 \times 10^9/\text{l}$). În studii clinice, > 90 % dintre pacienți au răspuns la aceste doze, determinând remiterea neutropeniei într-o perioadă mediană de 2 zile.

La un număr mai mic de pacienți (< 10 %), au fost necesare doze de până la 1,0 MUI (10 μg)/kg și zi pentru remiterea neutropeniei.

Pentru menținerea unui număr normal de neutrofile

Când neutropenia s-a remis, trebuie stabilită doza minimă eficientă pentru a menține un număr normal de neutrofile. Se recomandă ajustarea dozei inițiale prin administrarea la intervale de două zile a dozei zilnice de 30 MUI (300 μg) pe zi. Pot fi necesare ajustări ulterioare ale dozei, în funcție de NAN-ul pacientului, pentru a menține numărul de neutrofile la $> 2,0 \times 10^9/\text{l}$. În studii clinice, au fost necesare doze de 30 MUI (300 μg) pe zi de la 1 la 7 zile pe săptămână pentru a menține NAN $> 2,0 \times 10^9/\text{l}$, cu mediana frecvenței dozei de 3 zile pe săptămână. Administrarea pe termen lung poate fi necesară pentru menținerea NAN $> 2,0 \times 10^9/\text{l}$.

Mod de administrare

Pentru remiterea neutropeniei sau menținerea numărului normal de neutrofile:

Filgrastim trebuie administrat prin injectare subcutanată.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Studiile clinice cu filgrastim au inclus un număr mic de pacienți vârstnici, însă nu s-au efectuat studii speciale la această grupă, prin urmare nu pot fi făcute recomandări specifice privind dozele.

Pacienții cu insuficiență renală sau hepatică

Studiile cu filgrastim la pacienți cu insuficiență renală și hepatică severe demonstrează că prezintă un profil farmacocinetic și farmacodinamic similar cu cel observat la subiecții normali. Ajustarea dozei nu este necesară în aceste circumstanțe.

Utilizarea la copii și adolescenți în cazuri de NCS și cancer

Șaizeci și cinci de procente dintre pacienții studiați în programul de testare NCS aveau sub 18 ani. Eficacitatea tratamentului a fost clară pentru acest grup de vârstă, dintre care majoritatea pacienților cu neutropenie congenitală. Nu au existat diferențe în profilele de siguranță pentru pacienții copii și adolescenți tratați pentru NCS.

Date din studii clinice la pacienții copii și adolescenți indică faptul că siguranța și eficacitatea filgrastimului sunt similare atât la adulți, cât și la copiii cărora li se administrează chimioterapie citotoxică.

Recomandările privind dozele la pacienții copii și adolescenți sunt aceleași ca cele pentru adulții cărora li se administrează chimioterapie citotoxică mielosupresivă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atenționări și precauții speciale pentru toate indicațiile

Hipersensibilitate

La pacienții tratați cu filgrastim s-au raportat reacții de hipersensibilitate, inclusiv reacții anafilactice, care au apărut în cursul tratamentului inițial sau ulterior. La pacienții cu hipersensibilitate semnificativă clinic se întrerupe permanent tratamentul cu filgrastim. Nu se administrează filgrastim la pacienții cu antecedente de hipersensibilitate la filgrastim sau pegfilgrastim.

Reacții adverse pulmonare

După administrarea G-CSF, s-au raportat reacții adverse pulmonare, în special boală pulmonară interstițială. Pacienții cu antecedente recente de infiltrate pulmonare sau pneumonie pot fi expuși unui risc mai crescut. Apariția unor semne pulmonare, cum sunt tusea, febra și dispnea, în asocieră cu semne radiologice de infiltrate pulmonare și deteriorarea funcției pulmonare pot fi semne preliminare ale sindromului de detresă respiratorie acută (SDRA). În aceste cazuri, tratamentul cu filgrastim trebuie întrerupt și se va administra tratamentul adecvat.

Glomerulonefrita

A fost raportată glomerulonefrita la pacienții cărora li se administrează filgrastim și pegfilgrastim. În general, evenimentele de glomerulonefrită s-au remis după scăderea dozei sau după întreruperea tratamentului cu filgrastim și pegfilgrastim. Se recomandă monitorizarea analizelor de urină.

Sindromul de permeabilitate capilară

După administrarea G-CSF, s-a raportat apariția sindromului de permeabilitate capilară care poate pune viața în pericol dacă tratamentul este întârziat, și este caracterizat prin hipotensiune arterială, hipoalbuminemie, edem și hemoconcentrație. Pacienții care dezvoltă sindromul de permeabilitate capilară trebuie monitorizați îndeaproape și trebuie să primească tratament simptomatic standard, care poate include și terapie intensivă (vezi pct. 4.8).

Splenomegalia și ruptura splenică

După administrarea de filgrastim la donatorii sănătoși și la pacienți s-au raportat cazuri în general asimptomatice de splenomegalie și cazuri de ruptură splenică. Unele cazuri de ruptură splenică au fost letale. În consecință, mărimea splinei trebuie monitorizată cu atenție (de exemplu prin examinare clinică, ecografie). Diagnosticul de ruptură splenică trebuie luat în considerare în cazul donatorilor și/sau pacienților care prezintă dureri la nivelul etajului abdominal superior stâng sau dureri de acromion. S-a observat că scăderile dozelor de filgrastim încetinesc sau opresc evoluția mării splinei la pacienți cu neutropenie cronică severă, iar la 3 % dintre pacienți a fost necesară o splenectomie.

Creșterea celulelor maligne

Factorul de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite poate determina creșterea celulelor mioeloide *in vitro*, și efecte similare pot fi observate, de asemenea, asupra celulelor non-mieloide *in vitro*.

Sindromul mielodisplazic sau leucemia granulocitară cronică

Nu s-au stabilit siguranța și eficacitatea administrării filgrastimului la pacienți cu sindrom mielodisplazic sau cu leucemie granulocitară cronică. Filgrastim nu este indicat pentru utilizare în aceste afecțiuni. Se recomandă atenție deosebită pentru diagnosticul diferențial al transformării blastice din leucemia mieloidă acută în cea cronică.

Leucemia mieloidă acută

Având în vedere datele limitate de siguranță și eficacitate la pacienții cu LMA secundară, filgrastim trebuie administrat cu precauție. Nu s-au stabilit siguranța și eficacitatea administrării filgrastim la pacienții cu LMA *de novo*, cu vârstă < 55 ani și cu date citogenetice cu prognostic bun (t(8;21), t(15;17) și inv(16)).

Trombocitopenia

A fost raportată trombocitopenia la pacienții cărora li se administrează filgrastim. Numărul de trombocite trebuie monitorizat cu atenție, în special în timpul primelor săptămâni de terapie cu filgrastim. Trebuie luată în considerare oprirea temporară sau reducerea dozei de filgrastim la pacienții cu neutropenie cronică severă care dezvoltă trombocitopenie (număr de trombocite < 100 x 10⁹/l).

Leucocitoză

La mai puțin de 5 % dintre pacienții cu cancer cărora li s-a administrat filgrastim în doze mai mari de 0,3 MUI/kg/zi (3 μg/kg/zi) s-au observat valori ale numărului leucocitelor egale sau mai mari de 100 x 10⁹/l. Nu s-au raportat efecte nedorite care să poată fi atribuite direct acestui grad de leucocitoză. Cu toate acestea, având în vedere riscurile potențiale asociate cu leucocitoză severă, în timpul terapiei cu filgrastim trebuie efectuată numărătoarea leucocitelor la intervale periodice. Dacă numărul leucocitelor depășește 50 x 10⁹/l după atingerea numărului minim așteptat la care nu apar reacții adverse, administrarea filgrastimului trebuie întreruptă imediat. Cu toate acestea, în perioada de administrare de filgrastim pentru mobilizarea CPSP, tratamentul cu acesta trebuie întrerupt sau doza filgrastimului trebuie redusă, dacă numărul leucocitelor crește > 70 x 10⁹/l.

Imunogenitate

Similar tuturor proteinelor folosite în scop terapeutic există un potențial de imunogenitate. Rata de generare a anticorpilor față de filgrastim este în general scăzută. Așa cum se așteaptă pentru toate medicamentele biologice, se formează anticorpi de legare; cu toate acestea, până în prezent aceștia nu s-au asociat cu activitate neutralizantă.

Aortita

Aortita a fost raportată la subiecți sănătoși și la pacienți diagnosticați cu cancer după administrarea G-CSF. Printre simptomele prezentate se numără febră, durere abdominală, stare generală de rău, durere la nivelul spatelui și creștere a valorilor markerilor inflamatori (de exemplu proteina C reactivă și numărul de globule albe din sânge). În majoritatea cazurilor, aortita a fost diagnosticată prin CT și s-a vindecat după întreruperea administrării de G-CSF. Vezi și pct. 4.8.

Atenționări și precauții speciale asociate comorbidităților

Precauții speciale în caz de anemie falciformă și siclemie

La pacienții diagnosticați cu anemie falciformă sau cu anomalii falciforme ale eritrocitelor, cărora li s-a administrat filgrastim, s-a raportat apariția unor crize de anemie falciformă, în unele cazuri letale. Medicii trebuie să fie precauți când prescriu filgrastim la pacienți cu anemie falciformă sau cu anomalii falciforme ale eritrocitelor.

Osteoporoză

Monitorizarea densității osoase poate fi indicată la pacienți cu osteopatii osteoporotice subiacente, care urmează terapie continuă cu filgrastim timp de peste 6 luni.

Precauții speciale la pacienții cu cancer

Filgrastim nu trebuie utilizat pentru a crește doza de chimioterapie citotoxică peste valorile dozei stabilite în cadrul schemelor de tratament.

Riscurile asociate cu dozele crescute de chimioterapie

Sunt necesare precauții speciale în tratamentul pacienților care primesc doze mari de medicamente chimioterapice, deoarece nu s-a demonstrat îmbunătățirea evoluției tumorilor, iar dozele crescute de chimioterapie pot duce la toxicități crescute, inclusiv efecte cardiace, pulmonare, neurologice și dermatologice (consultați Rezumatul caracteristicilor produsului, al medicamentelor chimioterapice specifice utilizate).

Efectele chimioterapiei asupra eritrocitelor și trombocitelor

Monoterapia cu filgrastim nu exclude trombocitopenia și anemia determinate de chimioterapia mielosupresive. Din cauza posibilității administrării unor doze mai mari de medicamente chimioterapice (de exemplu doze complete, pe baza schemei prescrise), pacientul poate prezenta un risc mai mare de trombocitopenie și anemie. Se recomandă monitorizarea periodică a numărului de trombocite și a hematocritului. Sunt necesare precauții speciale când se administrează medicamente chimioterapice în monoterapie sau în asociere, despre care este cunoscut faptul că provoacă trombocitopenie severă.

S-a demonstrat că utilizarea CPSP mobilizate de către filgrastim reduce gravitatea și durata trombocitopeniei determinate de chimioterapia mielosupresivă sau mieloablativă.

Alte precauții speciale

Nu au fost studiate efectele filgrastimului la pacienții cu celule progenitoare mieloide reduse substanțial. Filgrastimul acționează în principal pe precursorii neutrofilelor pentru a-și exercita efectul de creștere a numărului de neutrofile. Prin urmare, la pacienții cu număr redus de precursori, răspunsul neutrofilelor poate fi diminuat (cum sunt cei tratați cu radioterapie pe suprafețe mari sau chimioterapie intensă sau cei cu tumori infiltrate în măduva osoasă).

La pacienții cărora li s-au administrat doze mari de chimioterapie urmată de transplant s-au raportat ocazional tulburări vasculare, inclusiv cazuri de boală veno-ocluzivă și tulburări ale volumului de lichide.

Au existat raportări cu privire la boala grefă contra gazdă (BGcG) și cazuri de decese la pacienți cărora li s-a administrat G-CSF după transplant alogen de măduvă osoasă (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Activitatea hematopoietică crescută a măduvei osoase ca răspuns la terapia cu factor de creștere a fost asociată cu rezultate anormale tranzitorii la scanarea sistemului osos. Acest fapt trebuie luat în considerare când se interpretează rezultatele explorării imagistice a sistemului osos.

Precauții speciale la pacienții supuși mobilizării CPSP

Mobilizarea

Nu există studii prospective randomizate care să compare cele două metode de mobilizare recomandate (filgrastim în monoterapie sau în asociere cu chimioterapia mielosupresivă), în cadrul aceleiași grupe de pacienți. Gradul de variabilitate între pacienți și între determinările de laborator ale numărului celulelor CD34⁺ semnifică faptul că efectuarea unei comparații directe între studii diferite este dificilă. În consecință, este dificil de recomandat o metodă optimă. Alegerea metodei de mobilizare trebuie considerată în raport cu obiectivele generale ale tratamentului pentru un anumit pacient.

Expunere anterioară la medicamente citotoxice

Pacienții cărora li s-a efectuat anterior terapie mielosupresivă foarte intensă pot să nu prezinte o mobilizare suficientă a celulelor CPSP pentru a atinge randamentul minim recomandat ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ celule/kg) sau accelerarea refacerii trombocitelor în aceeași măsură.

Unele medicamente citotoxice prezintă toxicitate specifică față de efectivul de celule progenitoare hematopoietice și pot afecta în mod negativ, mobilizarea acestor celule. Medicamente cum sunt melfalanul, carmustina (BCNU) sau carboplatina pot scădea producția de celule progenitoare când sunt administrate pe perioade prelungite, înaintea încercărilor de mobilizare a celulelor progenitoare. Cu toate acestea, s-a demonstrat că administrarea de melfalan, carboplatin sau BCNU în asociere cu filgrastim este eficace în mobilizarea celulelor progenitoare. Când se intenționează să se efectueze un transplant cu CPSP, se recomandă planificarea efectuării procedurii de mobilizare a celulelor stem la începutul tratamentului pacientului. La acești pacienți, o atenție deosebită trebuie acordată numărului de celule progenitoare mobilizate înainte de administrarea chimioterapiei în doze mari. Dacă rezultatele sunt inadecvate, conform criteriilor menționate mai sus, trebuie avute în vedere tratamente alternative, care nu implică suport de celule progenitoare.

Estimarea producției de celule progenitoare

Pentru a estima numărul de celule progenitoare recoltate de la pacienții tratați cu filgrastim, o atenție deosebită trebuie acordată metodei de cuantificare. Rezultatele analizei numărului de celule CD34⁺ prin citometrie în flux variază în funcție de precizia metodei utilizată; în consecință, recomandările cu privire la estimările numerice, bazate pe studii în alte laboratoare, trebuie interpretate cu atenție.

Analiza statistică a relației între numărul de celule CD34⁺ reperfuzate și ritmul de refacere a trombocitelor după chimioterapia în doze mari indică o relație complexă, dar continuă.

Recomandarea unei producții minime de $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ celule/kg se bazează pe datele publicate, care demonstrează o refacere hematologică adecvată. Producțiile în exces față de această valoare minimă par a fi corelate cu o recuperare mai rapidă, iar cele mai mici față de această valoare minimă par a fi corelate cu o refacere mai lentă.

Precauții speciale la donatorii sănătoși supuși mobilizării CPSP

Mobilizarea CPSP nu generează un beneficiu clinic direct la donatorii sănătoși și trebuie luată în considerare numai pentru transplantul de celule stem alogene.

Mobilizarea CPSP trebuie avută în vedere numai la donatorii care îndeplinesc criteriile de eligibilitate normale, clinice și de laborator, pentru donarea de celule stem; o atenție deosebită trebuie acordată valorilor hematologice și prezenței bolilor infecțioase.

Nu s-au evaluat siguranța și eficacitatea filgrastimului la donatorii sănătoși cu vârste < 16 ani sau > 60 ani.

După administrarea de filgrastim și leucofereză s-a observat o trombocitopenie tranzitorie (trombocite $< 100 \times 10^9/l$) la 35 % dintre subiecții studiați. Dintre aceștia, în două cazuri s-a raportat un număr de trombocite $< 50 \times 10^9/l$, atribuit procedurii de leucofereză.

Dacă este necesară mai mult de o leucofereză, trebuie acordată o atenție deosebită donatorilor cu număr de trombocite $< 100 \times 10^9/l$ înaintea efectuării leucoferezei; în general, afereza nu trebuie efectuată dacă numărul trombocitelor este $< 75 \times 10^9/l$.

Leucofereza nu trebuie efectuată la donatorii cărora li s-a administrat tratament anticoagulant sau care suferă de anomalii cunoscute ale hemostazei.

Donatorii cărora li se administrează G-CSF pentru mobilizarea CPSP trebuie monitorizați până când indicii hematologici revin la valori normale.

La donatorii sănătoși, s-au observat anomalii citogenice tranzitorii în urma folosirii G-CSF. Nu se cunoaște importanța acestor modificări. Cu toate acestea, nu poate fi exclus riscul dezvoltării unei clone mieloid maligne. Se recomandă ca centrul care a efectuat afereza să țină o evidență și să efectueze o supraveghere sistematică a donatorilor de celule stem pentru cel puțin 10 ani pentru a asigura monitorizarea siguranței pe termen lung.

Precauții speciale la primitorii de CPSP alogene mobilizate cu filgrastim

Datele actuale indică faptul că interacțiunile imunologice între grefele CPSP alogene și primitor pot fi asociate cu un risc crescut de boli acute și cronice BGcG, comparativ cu transplantul de măduvă osoasă.

Precauții speciale la pacienții cu NCS

Filgrastim nu trebuie administrat la pacienți cu neutropenie congenitală severă, care dezvoltă leucemie sau prezintă dovezi de evoluție leucemică.

Numărul de celule sanguine

Pot apărea și alte modificări ale celulelor sanguine, inclusiv anemie și creșteri tranzitorii ale celulelor progenitoare mieloid, care necesită monitorizarea atentă a numărului de celule.

Transformarea în leucemie sau sindrom mielodisplazic

Trebuie acordată o atenție deosebită în diagnosticarea NCS, pentru a le diferenția de alte tulburări hematopoietice, cum sunt anemia aplastică, mielodisplazia și leucemia mieloidă. Înaintea tratamentului trebuie efectuată o hemogramă completă cu formula leucocitară și numărătoarea trombocitelor și o evaluare a morfologiei măduvei osoase și a cariotipului.

În studiile clinice, s-a observat o frecvență mică (aproximativ 3 %) a sindroamelor mielodisplazice (SMD) sau a leucemiei la pacienți cu NCS, cărora li s-a administrat filgrastim. Această observație s-a făcut numai la pacienții cu neutropenie congenitală. SMD și leucemia sunt complicații naturale ale bolii și nu există o corelație sigură cu terapia cu filgrastim. Un subgrup de aproximativ 12 % dintre pacienții cărora li s-au efectuat evaluări citogenetice normale la momentul inițial a prezentat ulterior, la evaluările repetate, de rutină anomalii, inclusiv monosomia 7. În prezent, nu se cunoaște cu exactitate dacă tratamentul pe termen lung la pacienții cu NCS predispuie acești pacienți la anomalii citogenetice, SMD sau transformare leucemică. Se recomandă efectuarea la pacienți a unor examinări morfologice și citogenetice ale măduvei osoase, la intervale regulate de timp (la intervale de aproximativ 12 luni).

Alte precauții speciale

Trebuie excluse cauzele de neutropenie tranzitorie, cum sunt infecțiile virale.

Hematuria a fost frecventă și proteinuria a apărut la un număr mic de pacienți. Pentru a monitoriza aceste evenimente trebuie efectuate analize periodice ale urinei.

Siguranța și eficacitatea la nou-născuți și la pacienții cu neutropenie autoimună nu au fost stabilite.

Precauții speciale la pacienții infectați cu HIV

Numărul de celule sanguine

NAN trebuie monitorizat cu atenție, în special în timpul primelor săptămâni de terapie cu filgrastim. Unii pacienți pot răspunde foarte rapid și printr-o creștere considerabilă a numărului de neutrofile, în urma administrării dozei inițiale de filgrastim. Se recomandă ca NAN să fie determinat zilnic, în primele 2-3 zile de administrare a filgrastim. Ulterior, se recomandă ca NAN să fie determinat cel puțin de două ori pe săptămână, în primele două săptămâni și apoi o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni în timpul terapiei de întreținere. În timpul administrării la intervale de două zile de doze de 30 MUI/zi (300 μg/zi) de

filgrastim, pot apărea fluctuații mari ale numărului absolut de neutrofile (NAN) al pacientului în timp. Pentru a determina valoarea minimă a NAN sau a valorii minime a NAN la care nu apar reacții adverse pentru un pacient, se recomandă ca probele de sânge pentru determinarea NAN să fie recoltate imediat înaintea oricărei administrări programate de filgrastim.

Riscul asociat cu dozele crescute de medicamente mielosupresive

Monoterapia cu filgrastim nu exclude trombocitopenia și anemia determinate de medicamentele mielosupresive. Ca rezultat al posibilității administrării unor doze mai mari sau a unui număr mai mare din aceste medicamente în timpul terapiei cu filgrastim, pacientul poate fi expus unui risc mai mare de apariție a trombocitopeniei și anemiei. Se recomandă monitorizarea periodică a numărului de celule sanguine (vezi mai sus).

Infecții și afecțiuni maligne care provoacă mielosupresie

Neutropenia poate fi determinată de infecții oportuniste ale măduvei osoase, cum sunt cele determinate de complexul *Mycobacterium avium* sau afecțiuni maligne cum sunt limfoamele. La pacienții cu infecții sau afecțiuni maligne ale măduvei osoase, trebuie luată în considerare terapia adecvată pentru tratamentul afecțiunii subiacente, pe lângă administrarea de filgrastim pentru tratamentul neutropeniei. Nu s-au stabilit efectele filgrastimului în neutropenia determinată de infecțiile sau afecțiunile maligne ale măduvei osoase.

Toți pacienții

Sorbitol

Ratiograstim conține sorbitol (E420). Efectul aditiv al administrării concomitente a medicamentelor conținând sorbitol (sau fructoză) și aportul alimentar de sorbitol (sau fructoză) trebuie luate în considerare.

Pacienții cu intoleranță ereditară la fructoză nu trebuie să utilizeze acest medicament decât dacă este imperios necesar. Sugarii și copiii mici (cu vârsta sub 2 ani) nu pot fi încă diagnosticați cu intoleranță ereditară la fructoză. Medicamentele (conținând sorbitol/fructoză) administrate intravenos pot pune în pericol viața și trebuie contraindicate la această grupă de pacienți, cu excepția cazului în care este imperios necesar clinic și nu sunt disponibile alte alternative.

O anamneză detaliată privind simptomele de intoleranță ereditară la fructoză trebuie efectuată fiecărui pacient înainte de administrarea acestui medicament.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu, < 1 mmol (23 mg) pe seringă preumplută, adică practic „nu conține sodiu”.

Trasabilitate

Pentru a îmbunătăți trasabilitatea factorilor de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite (G-CSF), denumirea comercială a medicamentului administrat trebuie să fie clar înregistrată în fișa pacientului.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au stabilit pe deplin siguranța și eficacitatea administrării filgrastimului în aceeași zi în care a fost efectuată chimioterapia citotoxică mielosupresivă. Având în vedere sensibilitatea celulelor mieleide aflate în diviziune rapidă la chimioterapia citotoxică mielosupresivă, utilizarea filgrastimului nu este recomandată pe o perioadă de 24 ore înainte de și 24 ore după chimioterapie. Date preliminare de la un număr mic de pacienți tratați concomitent cu filgrastim și 5-Fluorouracil indică faptul că gravitatea neutropeniei poate fi exacerbată.

Interacțiunile posibile cu alți factori de creștere hematopoietici și citokine nu au fost încă investigate în studii clinice.

Deoarece litiul ajută la eliberarea de neutrofile, este posibil să potențeze efectul filgrastimului. Cu toate că această interacțiune nu a fost studiată în mod specific, nu există dovezi că o asemenea interacțiune ar fi dăunătoare.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele privind utilizarea filgrastimului la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere. La iepure s-a observat o incidență crescută a pierderii embrionare, în cazul unei expuneri clinice ridicate și în prezența toxicității materne (vezi pct. 5.3). Există raportări în literatura de specialitate care demonstrează că filgrastimul traversează membrana placentară la femeile gravide.

Filgrastim nu este recomandat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă filgrastimul/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu filgrastim având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Filgrastim nu a afectat performanțele de reproducere sau fertilitatea la masculii și femelele șobolan (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Filgrastim poate avea o influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Poate apărea amețelă după administrarea de filgrastim (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

a. Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai grave reacții adverse care pot apărea în timpul tratamentului cu filgrastim includ: reacție anafilactică, evenimente adverse pulmonare grave (inclusiv pneumonie interstițială și SDRA), sindromul de permeabilitate capilară, splenomegalie severă/ruptură splenică, transformarea în sindrom mielodisplazic sau leucemie la pacienții cu NCS, BGcG la pacienții care primesc transplant alogenic de măduvă osoasă sau transplant de celule progenitoare din sângele periferic și crize siclemice la pacienții cu siclemie.

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent sunt pirexia, durerea musculo-scheletică (care include durerea osoasă, durerea de spate, artralgia, mialgia, durerea la extremități, durerea musculo-scheletică, durerea toracică musculo-scheletică, durerea cervicală), anemia, vărsăturile și greața. În studiile clinice la pacienți cu cancer durerea musculo-scheletică a fost ușoară sau moderată la 10 % dintre pacienți și severă la 3 % dintre pacienți.

b. Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Datele din tabelele de mai jos descriu reacțiile adverse raportate de la studiile clinice și prin raportare spontană. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificare a MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (≥ 1/10)	Frecvente (≥ 1/100 și < 1/10)	Mai puțin frecvente (≥ 1/1000 și < 1/100)	Rare (≥ 1/10000 și < 1/1000)	Foarte rare (< 1/10000)
Infecții și infestări		Sepsis Bronșită Infecții ale căilor respiratorii superioare Infecții de tract urinar			
Tulburări hematologice și limfatice	Trombocitopenie Anemie ^e	Splenomegalie ^a Scăderea hemoglobinei ^e	Leucocitoză ^a	Ruptură splenică ^a Siclemie cu criză siclemică ^a	
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate Hipersensibilitate la medicament Boala grefă contra gazdă ^b	Reacție anafilactică	
Tulburări metabolice și de nutriție		Apetit alimentar scăzut ^e Lactat dehidrogenaza sangvină crescută	Hiperuricemie Acid uric sangvin crescut	Glucosa sangvină scăzută Pseudogută ^a (Condrocalcin oză pirofosfat) Tulburări ale volumului fluidelor	
Tulburări psihice		Insomnie			
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee ^a	Amețeală Hipoestezie Parestezie			
Tulburări vasculare		Hipertensiune arterială Hipotensiune arterială	Boală veno-ocluzivă ^d	Sindromul de permeabilitate capilară ^a Aortită	

Tulburări respiratorii , toracice și mediastinale		Hemoptizie Dispnee Tuse ^a Durere orofaringiană ^{a,c} Epistaxis	Sindromul de detresă respiratorie acută ^a Insuficiență respiratorie Edem pulmonar ^a Hemoragie pulmonară Boală interstițială pulmonară ^a Infiltrate în plămâni ^a Hipoxie		
Tulburări gastrointestinale	Diaree ^{a,c} Vărsături ^{a,c} Greață ^a	Durere orală Constipație ^c			
Tulburări hepatobiliare		Hepatomegalie Fosfataza alcalină sangvină crescută	Aspartat aminotransferaza crescută Gama-glutamyl transferaza crescută		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie ^a	Erupecie cutanată tranzitorie ^a Eritem	Erupecie cutanată tranzitorie maculopapulară	Vasculită cutanată ^a Sindromul Sweet (dermatoza neutrofilă febrilă acută)	
Tulburări musculoschelorice și ale țesutului conjunctiv	Durere musculoschelorice ^c	Spasme musculare	Osteoporoză	Scăderea densității osoase Exacerbarea poliartritei reumatoide	
Tulburări renale și ale căilor urinare		Disurie Hematurie	Proteinurie	Glomerulonefrită Urină anormală	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate ^a Inflamație a mucoaselor ^a Pirexie	Durere toracică ^a Durere ^a Astenie ^a Stare de rău ^c Edem periferic ^c	Reacție la nivelul locului de injectare		
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		Reacție transfuzională ^c			

^a Vezi pct. c (Descrierea reacțiilor adverse selectate)

^b S-au raportat cazuri de BGcG și decese la pacienți după transplant alogen de măduvă osoasă (vezi pct. c)

^c Include durerea osoasă, durerea dorsală, artralgia, mialgia, durerea la extremități, durerea musculoscheletică, durerea toracică musculo-scheletică, durerea cervicală

^d Au fost observate cazuri după punerea pe piață la pacienți supuși unui transplant de măduvă osoasă sau mobilizării CPSP

^e Reacții adverse cu incidență mai mare la pacienții cu filgrastim comparativ cu placebo și asociate cu sechele ale afecțiunii maligne de fond sau ale chimioterapiei citotoxice

c. Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hipersensibilitate

La pacienții cărora li s-a administrat filgrastim s-au raportat în studii clinice și după punerea pe piață reacții de hipersensibilizare, inclusiv anafilaxie, erupții cutanate tranzitorii, urticarie, angioedem, dispnee și hipotensiune arterială, care au apărut în cazul tratamentului inițial sau al tratamentelor ulterioare. În general, raportările au fost mai frecvente după administrarea intravenoasă. În unele cazuri, simptomele au reapărut într-o formă agravată, sugerând o relație causală. Tratamentul cu filgrastim trebuie întrerupt permanent la pacienții care prezintă o reacție alergică gravă.

Evenimente adverse pulmonare

În unele cazuri, în studii clinice și după punerea pe piață s-au raportat reacții adverse pulmonare, inclusiv boală pulmonară interstițială, edem pulmonar și infiltrate în plămâni, care au evoluat spre insuficiență respiratorie sau sindrom de detresă respiratorie acută (SRDA), care pot fi letale (vezi pct. 4.4).

Splenomegalie și ruptură splenică

După administrarea de filgrastim au fost raportate cazuri de splenomegalie și de ruptură splenică. Unele cazuri de ruptură splenică au fost letale (vezi pct. 4.4).

Sindromul de permeabilitate capilară

Au fost raportate cazuri de sindrom de permeabilitate capilară după administrarea factorului de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite. Acestea au apărut, în general, în cazul pacienților cu boli maligne avansate, sepsis, care utilizau medicație chimioterapică multiplă sau care urmau afereză (vezi pct. 4.4).

Vasculita cutanată

La pacienții tratați cu filgrastim a fost raportată vasculita cutanată. Nu este cunoscut mecanismul vasculitei la pacienții tratați cu filgrastim. În timpul tratamentului de lungă durată la 2 % dintre pacienții cu NCS a fost raportată vasculită cutanată.

Leucocitoză

În urma administrării de filgrastim, la 41 % din donatori s-a observat leucocitoză (leucocite $> 50 \times 10^9/l$) și trombocitopenie tranzitorie (trombocite $< 100 \times 10^9/l$), iar la 35 % din donatori s-a observat leucofereză (vezi pct. 4.4).

Sindromul Sweet

Cazuri de sindrom Sweet (dermatoză neutrofilă febrilă acută) au fost raportate la pacienții tratați cu filgrastim.

Pseudoguta (condrocalcinoza pirofosfat)

Pseudoguta (condrocalcinoza pirofosfat) a fost raportată la pacienții cu cancer tratați cu filgrastim.

BGcG

La pacienții cărora li s-a administrat G-CSF după transplant alogen de măduvă osoasă s-au raportat cazuri de BGcG și de decese (vezi pct. 4.4 și 5.1).

d. Copii și adolescenți

Datele provenite din studiile clinice efectuate la copii și adolescenți indică faptul că siguranța și eficacitatea filgrastimului sunt similare atât la adulții, cât și la copiii cărora li se administrează chimioterapie citotoxică, sugerând faptul că nu există diferențe de vârstă în farmacocinetica filgrastimului. Reacția adversă cel mai frecvent observată a fost durerea musculo-scheletică, care nu este diferită de cea observată la adulți.

Nu există date suficiente pentru a evalua suplimentar administrarea de filgrastim la copii și adolescenți.

e. Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu au fost observate diferențe generale privind siguranța sau eficacitatea între subiecții cu vârsta peste 65 de ani, comparativ cu adulții tineri (vârsta > 18 ani) cărora li se administrează chimioterapie citotoxică, iar experiența clinică nu a identificat diferențe între răspunsul vârstnicilor și cel la adulților tineri.

Nu există date suficiente pentru a evalua administrarea de filgrastim la vârstnici pentru alte indicații aprobate ale filgrastim.

Utilizarea la copii și adolescenți în cazuri de neutropenie cronică severă (NCS)

La copiii și adolescenții cu NCS, cărora li se administrează tratament cu filgrastim, au fost raportate cazuri de scădere a densității osoase și osteoporoză.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Nu s-au stabilit efectele supradozajului cu filgrastim.

Înteruperea terapiei cu filgrastim determină, de regulă, o scădere cu 50 % a neutrofilelor circulante în decurs de 1-2 zile, cu revenire la valorile normale în 1-7 zile.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunostimulatoare, factori de stimulare a coloniei, codul ATC: L03AA02

Ratiograstim este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

G-CSF uman este o glicoproteină care reglează producția și eliberarea de neutrofile funcționale din măduva osoasă. Ratiograstim, conținând r-metHuG-CSF (filgrastim), determină creșteri marcate ale numărului de neutrofile în sângele periferic în decurs de 24 ore, cu creșteri minore ale numărului monocitelor. La unii pacienți cu NCS, filgrastimul poate determina, de asemenea, o creștere minoră a numărului de eozinofile și bazofile circulante, comparativ cu numărul inițial; unii dintre acești pacienți pot prezenta eozinofilie sau bazofilie înainte de tratament. La dozele recomandate, creșterea numărului de neutrofile este dependentă de

doză. Neutrofilele produse ca răspuns la filgrastim prezintă o funcție normală sau crescută, fapt demonstrat de testele funcției chemotactice și fagocitare. După terminarea terapiei cu filgrastim, numărul de neutrofile circulante scade cu 50 % în decurs de 1-2 zile și revine în limitele normale în 1-7 zile.

Utilizarea filgrastimului la pacienții tratați cu chimioterapie citotoxică duce la reduceri semnificative în incidența, severitatea și durata neutropeniei și a neutropeniei febrile. Tratamentul cu filgrastim reduce în mod semnificativ durata neutropeniei febrile, utilizarea de antibiotice și spitalizarea după chimioterapia de inducție pentru leucemie mielogenă acută sau terapie mieloablative urmată de transplant de măduvă osoasă. Incidența febrei și a infecțiilor documentate nu a fost redusă în niciunul dintre cazuri. Durata febrei nu a fost redusă la pacienții tratați cu terapie mieloablative urmată de transplant de măduvă osoasă.

Utilizarea filgrastimului, fie în monoterapie, fie după chimioterapie, mobilizează celulele progenitoare hematopoietice în sângele periferic. CPSP-urile autologe pot fi recoltate și infuzate după terapia citotoxică cu doze mari, fie în locul, fie ca supliment al transplantului de măduvă osoasă. Infuzia de CPSP accelerează recuperarea hematopoietică reducând durata riscului de complicații hemoragice și necesarul de transfuzii de trombocite.

Primatorii de CPSP alogene mobilizate cu filgrastim prezintă o recuperare hematologică semnificativ mai rapidă, ducând la o scădere semnificativă în timp a recuperării trombocitelor nesuținută prin transfuzii plachetare, în comparație cu transplantul de măduvă osoasă alogenă.

Un studiu european retrospectiv care a evaluat utilizarea G-CSF după transplantul de măduvă osoasă alogenă la pacienți cu leucemii acute a sugerat o creștere a riscului BGcG, a mortalității legate de tratament (MLT) și a mortalității când s-a administrat G-CSF. Într-un studiu internațional retrospectiv separat, la pacienți cu leucemie mieloidă acută și cronică, nu s-a evidențiat niciun efect asupra riscului de BGcG, MLT și de mortalitate. O meta-analiză a studiilor privind transplantul alogen, incluzând rezultatele a nouă studii clinice prospective randomizate, 8 studii retrospective și un studiu de caz controlat, nu a detectat un efect cu privire la riscurile de BGcG acută, BGcG cronică sau de mortalitate precoce legată de tratament.

Riscul relativ (Î 95 %) de BGcG și MLT în urma tratamentului cu G-CSF după transplantul de măduvă osoasă					
<i>Publicație</i>	<i>Perioada studiului</i>	<i>N</i>	<i>BGcG acută, de gradul II - IV</i>	<i>BGcG cronică</i>	<i>MLT</i>
Meta-analiză (2003)	1986 – 2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Studiu retrospectiv european (2004)	1992 - 2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Studiu retrospectiv internațional (2006)	1995 - 2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)
^a Analiza include studii care implică transplantul de măduvă osoasă (MO) în timpul acestei perioade; unele studii au utilizat GM-CSF (factor stimulator al coloniilor de granulocite și macrofage)					
^b Analiza include pacienți cărora li s-a efectuat transplant de măduvă osoasă în timpul acestei perioade					

Înainte de transplantul de CPSP alogene, utilizarea filgrastimului pentru mobilizarea CPSP la donatorii normali permite recoltarea a $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ celule/kg din greutatea corporală a primitorului la majoritatea donatorilor după două leucafereze. Donatorilor sănătoși li se administrează o doză de 10 μ g/kg și zi, subcutanat, timp de 4-5 zile consecutiv.

Utilizarea filgrastimului la pacienții, copii sau adulți, cu NCS (neutropenie congenitală, ciclică și idiopatică, severă) induce o creștere susținută a numărului absolut de neutrofile în sângele periferic și o reducere a infecției și a consecințelor.

Utilizarea filgrastimului la pacienții infectați cu HIV menține numărul normal de neutrofile pentru a permite administrarea în dozele recomandate de antivirale și/sau alte tratamente mielosupresive. Nu există dovezi că pacienții infectați cu HIV tratați cu filgrastim prezintă o creștere a replicării HIV.

Similar altor factori de creștere hematopoietici, G-CSFa demonstrat *in vitro* proprietăți stimulative asupra celulelor endoteliale umane.

Eficacitatea și siguranța Ratiograstimului a fost evaluată în studii de fază III, controlate, randomizate, privind cancerul de sân, cancerul pulmonar și limfomul non-hodgkinian. Nu au existat diferențe relevante între Ratiograstim și medicamentele de referință cu privire la durata neutropeniei severe și incidența neutropeniei febrile.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Studii încrucișate, randomizate, simplu-orb, cu o singură doză, la 196 voluntari sănătoși, au demonstrat că profilul farmacocinetic al Ratiograstim este comparabil cu cel al medicamentelor de referință după administrarea subcutanată și intravenoasă.

S-a demonstrat că eliminarea filgrastimului urmează o farmacocinetică de ordinul întâi, atât după administrarea subcutanată, cât și după cea intravenoasă. Timpul de înjumătățire serică prin eliminare al filgrastimului este de aproximativ 3,5 ore, cu un clearancede aproximativ 0,6 ml/min/kg. Perfuzia continuă cu filgrastim pe o perioadă de până la 28 zile, la pacienții care se recuperează în urma transplantului autolog de măduvă osoasă, nu a determinat acumularea medicamentului și nu a modificat timpii de înjumătățire prin eliminare. Există o corelație liniară pozitivă între doza și concentrația serică a filgrastimului, administrat fie intravenos, fie subcutanat. În urma administrării subcutanate a dozelor recomandate, concentrațiile serice s-au menținut peste 10 ng/ml timp de 8 până la 16 ore. Volumul de distribuție în sânge este de aproximativ 150 ml/kg.

La pacienții cu neoplazii, profilul farmacocinetic al Ratiograstim și al medicamentelor de referință, a fost comparabil după administrare unică și după administrări repetate subcutanate.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile cu durata de până la 1 an privind toxicitatea după doze repetate au arătat efecte farmacologice așteptate, care includ creșterea numărului de leucocite, hiperplazie mieloidă în măduva osoasă, hematopoieză extramedulară și splenomegalie. Aceste efecte s-au remis după întreruperea tratamentului.

Au fost studiate efectele filgrastimului asupra dezvoltării prenatale la șobolan și iepure. Administrarea intravenoasă de filgrastim (80 μg/kg/zi) la iepure în perioada de organogeneză a fost toxică pentru mamă și s-au observat creșterea incidenței avortului spontan, pierderi de sarcină și scăderea mediei duratei de viață și a greutății fetale.

Pe baza datelor raportate pentru un alt medicament care conține filgrastim, similar cu medicamentul de referință, au fost observate aspecte comparabile și în plus o creștere a malformațiilor fetale la o doză de 100 μg/kg/zi, o doză toxică pentru mamă, care corespunde unei expuneri sistemice de aproximativ 50-90 de ori expunerile observate la pacienții tratați cu doză clinică de 5 μg/kg/zi. Valoarea la care nu a fost observată nicio reacție adversă pentru toxicitate embrio-fetală a fost de 10 μg/kg/zi, ceea ce corespunde unei expuneri sistemice de aproximativ 3-5 ori expunerile observate la pacienții tratați cu doza clinică.

La șobolanii gestați, nu a fost observată toxicitate maternă sau fetală la doze de până la 575 μg/kg/zi. Puii de șobolan cărora li s-a administrat filgrastim în timpul perioadelor peri-natală și de alăptare, au prezentat o întârziere în diferențierea externă și retard de creștere (≥ 20 μg/kg/zi) și o ușoară reducere a ratei de supraviețuire (100 μg/kg/zi).

Filgrastim nu a avut niciun efect observabil asupra fertilității la masculii și femelele de șobolan.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid acetic, glacial
Hidroxid de sodiu
Sorbitol (E420)
Polisorbat 80
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Ratiograstim nu trebuie diluat în soluție de clorură de sodiu.

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

Filgrastimul diluat poate fi adsorbit pe materiale din sticlă sau plastic, cu excepția cazului în care este diluat după cum este menționat la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

30 luni.

După diluare: stabilitatea chimică și fizică a soluției în uz, diluată pentru perfuzie, a fost demonstrată pentru 24 ore la 2 °C – 8 °C. Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie folosit imediat. Dacă nu este folosit imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu trebuie să depășească 24 ore la 2 °C – 8 °C, cu excepția cazului în care diluarea a fost efectuată în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Seringă preumplută din sticlă tip I cu ac din inox atașat permanent cu sau fără dispozitiv de siguranță pentru a preveni rănirea prin înțepare cu acul și reutilizarea.

Ambalaje conținând 1, 5 sau 10 seringi preumplute cu câte 0,5 ml soluție sau ambalaj colectiv conținând 10 (2 ambalaje de 5) seringi preumplute cu câte 0,5 ml soluție.

Ambalaje conținând 1, 5 sau 10 seringi preumplute cu câte 0,8 ml soluție sau ambalaj colectiv conținând 10 (2 ambalaje de 5) seringi preumplute cu câte 0,8 ml soluție.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Dacă este necesar, Ratiograstim poate fi diluat în soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5 %).

Nu se recomandă diluarea la o concentrație finală mai mică de 0,2 MUI (2 μg) per ml.

Soluția trebuie inspectată vizual înainte de folosire. Trebuie folosite doar soluții limpezi, fără particule.

Pentru pacienții tratați cu filgrastim diluat la concentrații sub 1,5 MUI (15 μg) per ml, trebuie adăugată albumină serică umană (ASU) până la o concentrație finală de 2 mg/ml.

Exemplu: La un volum final de injectare de 20 ml, doza totală de filgrastim mai mică de 30 MUI (300 µg) trebuie administrată cu 0,2 ml din soluția de albumină umană 200 mg/ml (20 %) adăugată.

Atunci când este diluat în soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5 %), Ratiograstim este compatibil cu sticla și o varietate de materiale din plastic, incluzând PVC, poliolefin (un copolimer al polipropilenei și polietilenei) și polipropilenă.

Ratiograstim nu conține conservanți. Având în vedere riscul posibil de contaminare microbiană, seringile cu Ratiograstim sunt de unică folosință.

Expunerea accidentală la temperaturi sub limita de îngheț nu afectează negativ stabilitatea Ratiograstim.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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
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. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 15 septembrie 2008.
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 19 iulie 2013.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

UAB Teva Baltics
Molėtų pl. 5
08409 Vilnius
Lituania

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Teva Biotech GmbH
Dornierstraße 10
89079 Ulm
Germania

Merckle GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Germania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Ambalaj secundar

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ratiograstim 30 MUI/0,5 ml soluție injectabilă/perfuzabilă

Filgrastim

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține 30 milioane unități internaționale [MUI] (300 micrograme) filgrastim în 0,5 ml (60 MUI/ml, 600 micrograme/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: hidroxid de sodiu, acid acetic glacial, sorbitol, polisorbat 80, apă pentru preparate injectabile. A se citi prospectul înainte de utilizare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă/perfuzabilă.

1 seringă preumplută conținând 0,5 ml

1 seringă preumplută cu dispozitiv de siguranță conținând 0,5 ml

5 seringi preumplute conținând câte 0,5 ml

5 seringi preumplute cu dispozitiv de siguranță conținând câte 0,5 ml

10 seringi preumplute conținând câte 0,5 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Utilizare subcutanată și utilizare intravenoasă.

Pentru o singură utilizare.

Utilizați după cum urmează:

Cutie pentru doza prescrisă

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

După diluare, utilizați în decurs de 24 ore.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Germania

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/444/001 1 seringă preumplută
EU/1/08/444/002 5 seringi preumplute
EU/1/08/444/004 10 seringi preumplute
EU/1/08/444/009 1 seringă preumplută cu dispozitiv de siguranță
EU/1/08/444/010 5 seringi preumplute cu dispozitiv de siguranță

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Ratiograstim 30 MUI/0,5 ml

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Ambalaj secundar

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ratiograstim 48 MUI/0,8 ml soluție injectabilă/perfuzabilă

Filgrastim

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține 48 milioane unități internaționale [MUI] (480 micrograme) filgrastim în 0,8 ml (60 MUI/ml, 600 micrograme/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: hidroxid de sodiu, acid acetic glacial, sorbitol, polisorbitat 80, apă pentru preparate injectabile. A se citi prospectul înainte de utilizare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă/perfuzabilă.

1 seringă preumplută conținând 0,8 ml

1 seringă preumplută cu dispozitiv de siguranță conținând 0,8 ml

5 seringi preumplute conținând câte 0,8 ml

5 seringi preumplute cu dispozitiv de siguranță conținând câte 0,8 ml

10 seringi preumplute conținând câte 0,8 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Utilizare subcutanată și utilizare intravenoasă.

Pentru o singură utilizare.

Utilizați după cum urmează:

Cutie pentru doza prescrisă

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

După diluare, utilizați în decurs de 24 ore.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Germania

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/444/005 1 seringă preumplută
EU/1/08/444/006 5 seringi preumplute
EU/1/08/444/008 10 seringi preumplute
EU/1/08/444/011 1 seringă preumplută cu dispozitiv de siguranță
EU/1/08/444/012 5 seringi preumplute, cu dispozitiv de siguranță

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Ratiograstim 48 MUI/0,8 ml

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Etichetă exterioară aplicată pe ambalajul colectiv cu Blue Box

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ratiograstim 30 MUI/0,5 ml soluție injectabilă/perfuzabilă

Filgrastim

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține 30 milioane unități internaționale [MUI] (300 micrograme) filgrastim în 0,5 ml (60 MUI/ml, 600 micrograme/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: hidroxid de sodiu, acid acetic glacial, sorbitol, polisorbat 80, apă pentru preparate injectabile. A se citi prospectul înainte de utilizare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă/perfuzabilă.

Ambalaj colectiv: 10 (2 ambalaje de 5) seringi preumplute conținând 0,5 ml.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Utilizare subcutanată și utilizare intravenoasă.

Pentru o singură utilizare.

Utilizați după cum urmează:

Cutie pentru doza prescrisă

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

După diluare, utilizați în decurs de 24 ore.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/444/003 2 x 5 seringi preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Etichetă exterioară aplicată pe ambalajul colectiv cu Blue Box

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ratiograstim 48 MUI/0,8 ml soluție injectabilă/perfuzabilă

Filgrastim

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține 48 milioane unități internaționale [MUI] (480 micrograme) filgrastim în 0,8 ml (60 MUI/ml, 600 micrograme/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: hidroxid de sodiu, acid acetic glacial, sorbitol, polisorbat 80, apă pentru preparate injectabile. A se citi prospectul înainte de utilizare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă/perfuzabilă.

Ambalaj colectiv: 10 (2 ambalaje de 5) seringi preumplute conținând 0,8 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Utilizare subcutanată și utilizare intravenoasă.

Pentru o singură utilizare.

Utilizați după cum urmează:

Cutie pentru doza prescrisă

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

După diluare, utilizați în decurs de 24 ore.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/444/007 2 x 5 seringi preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL INTERMEDIAR

Ambalaj colectiv – fără Blue Box

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ratiograstim 30 MUI/0,5 ml soluție injectabilă/perfuzabilă

Filgrastim

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține 30 milioane unități internaționale [MUI] (300 micrograme) filgrastim în 0,5 ml (60 MUI/ml, 600 micrograme/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: hidroxid de sodiu, acid acetic glacial, sorbitol, polisorbitat 80, apă pentru preparate injectabile. A se citi prospectul înainte de utilizare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă/perfuzabilă.

5 seringi preumplute conținând 0,5 ml. Incluse în ambalaj colectiv, nu pot fi comercializate separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Utilizare subcutanată și utilizare intravenoasă.

Pentru o singură utilizare.

Utilizați după cum urmează:

Cutie pentru doza prescrisă

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

După diluare, utilizați în decurs de 24 ore.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/444/003 2 x 5 seringi preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Ratiograstim 30 MUI/0,5 ml

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL INTERMEDIAR

Ambalaj colectiv – fără Blue Box

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ratiograstim 48 MUI/0,8 ml soluție injectabilă/perfuzabilă

Filgrastim

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține 48 milioane unități internaționale [MUI] (480 micrograme) filgrastim în 0,8 ml (60 MUI/ml, 600 micrograme/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: hidroxid de sodiu, acid acetic glacial, sorbitol, polisorbitat 80, apă pentru preparate injectabile. A se citi prospectul înainte de utilizare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă/perfuzabilă.

5 seringi preumplute conținând 0,8 ml. Incluse în ambalaj colectiv, nu pot fi comercializate separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Utilizare subcutanată și utilizare intravenoasă.

Pentru o singură utilizare.

Utilizați după cum urmează:

Cutie pentru doza prescrisă

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

După diluare, utilizați în decurs de 24 ore.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/444/007 2 x 5 seringi preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Ratiograstim 48 MUI/0,8 ml

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Seringă preumplută

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Ratiograstim 30 MUI/0,5 ml soluție injectabilă/perfuzabilă

Filgrastim

s.c.

i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Seringă preumplută

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Ratiograstim 48 MUI/0,8 ml soluție injectabilă/perfuzabilă

Filgrastim

s.c.

i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,8 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Ratiograstim 30 MUI/0,5 ml soluție injectabilă/perfuzabilă **Ratiograstim 48 MUI/0,8 ml soluție injectabilă/perfuzabilă**

Filgrastim

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Ratiograstim și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Ratiograstim
3. Cum să utilizați Ratiograstim
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Ratiograstim
6. Conținutul ambalajului și alte informații
7. Informații pentru autoinjectare
8. Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății

1. Ce este Ratiograstim și pentru ce se utilizează

Ce este Ratiograstim

Ratiograstim este un factor de creștere a globulelor albe (factor de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite) și aparține unui grup de medicamente numite citokine. Factorii de creștere sunt proteine care sunt produse în mod natural în organism, dar pot de asemenea să fie fabricați prin utilizarea biotehnologiei pentru utilizare ca medicament. Ratiograstim acționează prin stimularea măduvei osoase pentru a produce mai multe globule albe.

Pentru ce se utilizează Ratiograstim

O scădere a numărului dumneavoastră de globule albe (neutropenie) poate apărea din câteva motive și face ca organismul dumneavoastră să fie mai puțin capabil să lupte cu infecțiile. Ratiograstim stimulează măduva osoasă pentru a produce rapid noi globule albe.

Ratiograstim poate fi utilizat:

- pentru a crește numărul de globule albe după tratamentul chimioterapic, pentru a ajuta la prevenirea infecțiilor;
- pentru a crește numărul de globule albe după un transplant de măduvă osoasă pentru a ajuta la prevenirea infecțiilor;
- înaintea chimioterapiei cu doze mari, pentru a face ca măduva osoasă să producă mai multe celule stem care pot fi recoltate și vă pot fi date înapoi dumneavoastră după tratament. Acestea pot fi recoltate de la dumneavoastră sau de la un donator. Celulele stem vor crește apoi în măduva osoasă și vor produce celule sangvine;
- pentru a crește numărul de globule albe dacă aveți neutropenie cronică severă, pentru a ajuta la prevenirea infecțiilor;
- la pacienții cu infecție HIV avansată, ceea ce va ajuta la reducerea riscului de infecții.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Ratiograstim

Nu utilizați Ratiograstim

- dacă sunteți alergic la filgrastim sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Ratiograstim, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Înainte de a începe tratamentul, spuneți medicului dumneavoastră **dacă aveți**:

- anemie falciformă, pentru că Ratiograstim poate provoca criză siclemică.
- osteoporoză (boală osoasă).

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră în timpul tratamentului cu Ratiograstim **dacă**:

- aveți semne subite de alergii, cum sunt erupția trecătoare pe piele, mâncărimea sau urticaria, umflarea feței, buzelor, limbii sau a altor părți ale corpului, respirația dificilă, respirația șuierătoare sau dificultățile de respirație, deoarece acestea pot fi semne ale unei reacții alergice severe (hipersensibilitate).
- prezentați umflare a feței sau gleznelor, aveți sânge în urină sau colorație maro a urinei sau observați că urinați mai puțin decât în mod obișnuit (glomerulonefrită).
- aveți dureri de burtă în partea superioară stângă (a abdomenului), durere sub cutia toracică pe partea stângă sau dureri în umărul stâng (acestea pot fi simptome ale splinei mărite (splenomegalie), sau posibil ale unei rupturi de splină).
- observați orice sângerare sau învinetire neobișnuită (acestea pot fi simptome ale unei scăderi a plachetelor sanguine (trombocitopenie), cu o capacitate scăzută a sângelui dumneavoastră de a se coagula).
- Inflamarea aortei (vasul mare de sânge care transportă sângele de la inimă în tot corpul) a fost raportată rar la pacienții cu cancer și la donatorii sănătoși. Simptomele pot include febră, durere abdominală, stare generală de rău, durere la nivelul spatelui și creștere a valorilor markerilor inflamatori. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă apar aceste simptome.

Lipsa răspunsului la filgrastim

În cazul în care constatați lipsa de răspuns sau eșec în a menține răspunsul la tratamentul cu filgrastim, medicul dumneavoastră va investiga motivele incluzând dezvoltarea de anticorpi care neutralizează activitatea filgrastimului.

Medicul dumneavoastră poate dori să vă monitorizeze cu atenție, vezi pct. 4 al prospectului.

Dacă sunteți un pacient cu neutropenie cronică severă, puteți fi expus riscului de a dezvolta cancer de sânge (leucemie, sindrom mielodisplazic [SMD]). Trebuie să vorbiți cu medicul dumneavoastră despre riscurile dumneavoastră de a dezvolta cancer de sânge și ce testări trebuie făcute. Dacă dezvoltați sau este probabil să dezvoltați cancer de sânge, nu trebuie să utilizați Ratiograstim, cu excepția cazului în care sunteți instruit de medicul dumneavoastră.

Dacă sunteți un donator de celule stem, trebuie să aveți vârsta între 16 și 60 de ani.

Aveți grijă deosebită cu alte produse care stimulează globulele albe

Ratiograstim este unul dintr-un grup de medicamente care stimulează producerea de globule albe. Profesionistul din domeniul sănătății trebuie întotdeauna să înregistreze exact medicamentul pe care îl utilizați.

Ratiograstim împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Ratiograstim nu a fost testat la femeile gravide sau care alăptează.

Ratiograstim nu este recomandat în timpul sarcinii.

Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă:

- sunteți gravidă sau alăptați
- credeți că ați putea fi gravidă sau
- intenționați să rămâneți gravidă.

Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Ratiograstim, informați-l pe medicul dumneavoastră. Dacă medicul dumneavoastră nu vă îndrumă altfel, trebuie să opriți alăptarea dacă utilizați Ratiograstim.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Ratiograstim poate avea o influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Acest medicament poate provoca amețeală. Este recomandabil să așteptați și să vedeți cum vă simțiți după ce utilizați acest medicament și înainte de a conduce un vehicul sau a folosi utilaje.

Ratiograstim conține sorbitol

Acest medicament conține sorbitol 50 mg per fiecare ml.

Sorbitolul este o sursă de fructoză. Dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) aveți intoleranță ereditară la fructoză, o boală rară genetică, dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) nu trebuie să luați acest medicament. Pacienții cu intoleranță ereditară la fructoză nu pot metaboliza acest medicament, care poate cauza reacții adverse grave. Trebuie să îi spuneți medicului dumneavoastră înainte de a primi acest medicament dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) aveți intoleranță ereditară la fructoză sau dacă copilul dumneavoastră nu mai poate lua alimente sau băuturi dulci deoarece poate prezenta stare de rău, vărsături sau poate avea efecte neplăcute cum ar fi balonare, crampe stomacale sau diaree.

Ratiograstim conține sodiu

Acest medicament conține sodiu, < 1 mmol (23 mg) pe seringă preumplută, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Ratiograstim

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cum se administrează Ratiograstim și cât de mult ar trebui să iau?

Ratiograstim este administrat de obicei prin injecție zilnică în țesut, chiar sub piele (procedeu cunoscut ca injecție subcutanată). Poate de asemenea să fie administrat prin injecție zilnică lentă în venă (cunoscută ca perfuzie intravenoasă). Doza obișnuită variază în funcție de boala și greutatea dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va spune cât de mult Ratiograstim trebuie să luați.

Pacienții care au făcut un transplant de măduvă osoasă după chimioterapie:

În general, vi se va administra prima doză de Ratiograstim la cel puțin 24 de ore după chimioterapie și cu cel puțin 24 de ore după efectuarea transplantului de măduvă osoasă.

Dumneavoastră sau persoanele care au grijă de dumneavoastră puteți fi instruit/pot fi instruite cum să administreze injecții subcutanate astfel încât să vă continuați tratamentul acasă. Cu toate acestea, nu trebuie să încercați acest lucru dacă nu ați fost mai întâi instruit corespunzător de către furnizorul dumneavoastră de servicii de sănătate.

Cât timp va trebui să iau Ratiograstim?

Va trebui să luați Ratiograstim până când numărul dumneavoastră de globule albe este normal. Se vor efectua analize regulate de sânge pentru a monitoriza numărul de globule albe din organismul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va spune cât timp va trebui să luați Ratiograstim.

Utilizarea la copii

Ratiograstim este utilizat pentru a trata copiii care primesc tratament chimioterapic sau care suferă de forma severă de număr scăzut de globule albe (neutropenie). Dozele la copiii cărora li se administrează chimioterapie sunt aceleași ca la adulți.

Dacă utilizați mai mult Ratiograstim decât trebuie

Nu creșteți doza care a fost prescrisă de medicul dumneavoastră. Dacă luați mai mult decât trebuie din Ratiograstim, contactați medicul sau farmacistul cât mai repede posibil.

Dacă uitați să utilizați Ratiograstim

Dacă ați ratat o injecție sau ați injectat prea puțin, contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse importante:

Este important să îl contactați imediat pe medicul dumneavoastră

- dacă prezentați o reacție alergică, inclusiv slăbiciune, scădere a tensiunii arteriale, dificultăți de respirație, umflarea feței (anafilaxie), erupție cutanată tranzitorie, erupție pruriginoasă (urticarie), umflarea feței, buzelor, limbii sau gâtului (angioedem) și respirație dificilă (dispnee).
- dacă prezentați tuse, febră și dificultate la respirație (dispnee), deoarece acestea pot fi semne ale sindromului de detresă respiratorie acută (SDRA).
- dacă prezentați lezare renală (glomerulonefrită). Lezarea renală a fost observată la pacienții care au utilizat filgrastim. Contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră dacă prezentați umflare a feței sau gleznelor, sânge în urină sau urină cu colorație maro sau dacă observați că urinați mai puțin decât de obicei.
- dacă manifestați oricare dintre următoarele reacții adverse sau combinații din următoarele reacții adverse:
umflături sau aspect pufos, care pot fi asociate cu urinări mai puțin frecvente, dificultăți respiratorii, umflături la nivelul abdomenului și senzație de plenitudine, și o stare generală de oboseală. Aceste simptome se dezvoltă, în general, într-un mod rapid.
Acestea pot fi simptome ale unei afecțiuni numite „sindrom de permeabilitate capilară” care face ca sângele să iasă din vasele mici de sânge în corpul dumneavoastră și care necesită îngrijiri medicale urgente.
- dacă prezentați o combinație a oricăroră dintre următoarele simptome:
febră sau frisoane ori vă este foarte frig, ritm crescut al inimii, confuzie sau dezorientare, scurtarea respirației, durere extremă sau disconfort și piele lipicioasă sau transpirată.
Acestea pot fi simptomele unei afecțiuni numite „sepsis” (numită și „otrăvirea sângelui”), o infecție severă cu răspuns inflamator al întregului corp care poate pune viața în pericol și care necesită îngrijiri medicale de urgență.
- aveți dureri de burtă în partea superioară stângă (a abdomenului), durere sub cutia toracică pe partea stângă sau dureri în umărul stâng (acestea pot fi simptome ale splinei mărite (splenomegalie) sau posibil ale unei rupturi de splină).

- dacă primiți tratament pentru neutropenia cronică severă și aveți sânge în urină (hematurie). Medicul dumneavoastră vă poate testa urina în mod regulat dacă prezentați această reacție adversă sau dacă se găsesc proteine în urina dumneavoastră (proteinurie).

O reacție adversă frecventă a utilizării Ratiograstim este durerea de mușchi sau de oase (durere musculo-scheletică), care ar putea fi ameliorată prin administrarea de medicamente standard de ameliorare a durerii (analgezice). La pacienții cărora li se efectuează un transplant de celule stem sau de măduvă osoasă poate apărea boala grefă contra gazdă (BGcG) - aceasta este o reacție a pacientului care primește transplantul împotriva celulelor primite de la donator; semnele și simptomele includ erupții pe palme sau tălpi, ulcer și leziuni la nivelul gurii, intestinului, ficatului, pielii, ochilor, plămânilor, vaginului sau la nivelul articulațiilor.

La donatorii normali de celule stem se poate observa o creștere a globulelor albe (leucocitoză) și o scădere a trombocitelor. Acestea vor fi monitorizate de medicul dumneavoastră. Aceste scăderi ale trombocitelor scad capacitatea sângelui dumneavoastră de a se coagula (trombocitopenie), acestea vor fi monitorizate de medicul dumneavoastră.

Ați putea prezenta următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai multe de 1 din 10 persoane):

- scăderea valorilor plachetelor sanguine care scade capacitatea sângelui de a se coagula (trombocitopenie)
- număr scăzut de globule roșii (anemie)
- dureri de cap
- diaree
- vărsături
- greață
- pierdere neobișnuită sau subțiere a părului (alopecie)
- oboseală (fatigabilitate)
- inflamație și umflare a mucoasei tractului digestiv care merge de la gură până la anus (inflamație a mucoasei)
- febră (pirexie)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- inflamația plămânilor (bronșită)
- infecția căilor respiratorii superioare
- infecții de tract urinar
- apetit scăzut pentru alimente
- tulburări de somn (insomnie)
- amețeală
- scăderea sensibilității, în special la nivelul pielii (hipoestezie)
- furnicături sau amorțeală a mâinilor sau picioarelor (parestzie)
- tensiune arterială mică (hipotensiune arterială)
- tensiune arterială mare (hipertensiune arterială)
- tuse
- tuse cu sânge (hemoptizie)
- durere la nivelul gurii și gâtului (durere orofaringiană)
- sângerări nazale (epistaxis)
- constipație
- durere orală
- mărirea ficatului (hepatomegalie)
- erupție trecătoare pe piele
- roșeață a pielii (eritem)
- spasme musculare
- durere la urinat (disurie)
- dureri toracice
- durere
- slăbiciune generalizată (astenie)

- senzație generalizată de rău
- umflarea mâinilor și picioarelor (edem periferic)
- creșterea anumitor enzime în sânge
- modificări ale chimiei sangvine
- reacție transfuzională

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- creșterea globulelor albe (leucocitoză)
- reacție alergică (hipersensibilitate)
- respingerea măduvei osoase transplantate (boala grefă contra gazdă)
- concentrații crescute ale acidului uric în sânge, care pot provoca gută (hiperuricemie) (creșterea acidului uric sangvin)
- lezare a ficatului- provocată de blocarea vaselor mici din interiorul ficatului (boală venoocluzivă)
- plămâni care nu funcționează așa cum ar trebui, provocând dispnee (insuficiență respiratorie)
- umflarea și/sau prezența de lichid în plămâni (edem pulmonar)
- inflamație a plămânilor (boală pulmonară interstițială)
- radiografie pulmonară anormală (infiltrare pulmonară)
- sângerare din plămâni (hemoragie pulmonară)
- absența absorbției de oxigen din plămâni (hipoxie)
- erupție trecătoare pe piele în relief (erupție trecătoare pe piele maculo-papulară)
- boală care face ca oasele să fie mai puțin dense, făcându-le mai slabe, mai friabile și cu probabilitate de a se rupe (osteoporoză)
- reacții la locul injectării

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

- durere severă la nivelul oaselor, toracelui, intestinului sau articulațiilor (siclemie cu criză siclemică)
- reacție alergică subită cu potențial letal (reacție anafilactică)
- durere și umflare a articulațiilor, similare gutei (pseudoguta)
- modificare a felului în care organismul dumneavoastră reglează fluidele în corp și care poate duce la umflare (tulburări ale volumului fluidelor)
- inflamație a vaselor de sânge din piele (vasculită cutanată)
- leziuni colorate, reliefate, dureroase la nivelul membrelor și uneori la nivelul feței și gâtului, cu febră (sindromul Sweet)
- agravare a poliartritei reumatoide
- modificare neobișnuită în urină
- scăderea densității osoase
- inflamare a aortei (vasul mare de sânge care transportă sângele de la inimă în tot corpul), vezi pct. 2

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Ratiograstim

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe seringă preumplută după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

Nu utilizați acest medicament dacă observați că nu este limpede sau că prezintă particule.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Ratiograstim

- Substanța activă este filgrastim. Fiecare ml de soluție injectabilă/perfuzabilă conține 60 milioane unități internaționale [MUI] (600 micrograme) filgrastim
Ratiograstim 30 MUI/0,5 ml: Fiecare seringă preumplută conține 30 milioane unități internaționale [MUI] (300 micrograme) filgrastim în 0,5 ml soluție.
Ratiograstim 48 MUI/0,8 ml: Fiecare seringă preumplută conține 48 milioane unități internaționale [MUI] (480 micrograme) filgrastim în 0,8 ml soluție.
- Celelalte componente sunt: hidroxid de sodiu, acid acetic glacial, sorbitol, polisorbitat 80, apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Ratiograstim și conținutul ambalajului

Ratiograstim este o soluție injectabilă/perfuzabilă într-o seringă preumplută cu sau fără dispozitiv de siguranță. Ratiograstim este o soluție limpede, incoloră. Fiecare seringă preumplută conține fie 0,5 ml, fie 0,8 ml soluție.

Ratiograstim este disponibil în ambalaje de 1, 5 sau 10 seringi preumplute sau în ambalaje colectiv de 10 (2 ambalaje de 5) seringi preumplute. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Germania

Fabricantul

Teva Biotech GmbH
Dornierstraße 10
89079 Ulm
Germania

Merckle GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 5 266 0203

България

Активис ЕАД
Тел: +359 2 489 95 85

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49 731 402 02

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 731 402 02

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 211 880 5000

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 19630330

Ísland

Teva Finland Oy
Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E., Ελλάδα
Τηλ: +30 211 880 5000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 673 23 666

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 19630330

Nederland

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

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

Polska

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

Portugal

ratiopharm, Comércio e Indústria de Produtos
Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

Acest prospect a fost revizuit în.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

7. Informații pentru autoinjectare

Acest punct conține informații despre cum să vă faceți singuri injecțiile cu Ratiograstim. Este important să nu încercați să vă autoinjectați decât dacă ați fost învățat de medicul sau asistenta dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur privind autoinjectarea sau dacă aveți vreo întrebare, cereți ajutorul medicului sau asistentei. Este important să aruncați seringile folosite într-un recipient rezistent la înțepare.

Cum îmi autoinjectez Ratiograstim?

Trebuie să vă injectați în țesutul aflat imediat sub piele. Aceasta este cunoscută sub denumirea de injecție subcutanată. Trebuie să vă faceți injecțiile la aproximativ aceeași oră zilnic.

Echipamentul de care aveți nevoie

Pentru a vă face singuri o injecție subcutanată aveți nevoie de:

- o seringă preumplută cu Ratiograstim;
- tamponare cu alcool sau un produs similar;
- un recipient care nu se poate sparge (recipient din plastic furnizat de spital sau farmacie), astfel încât să puteți arunca în siguranță seringile folosite.

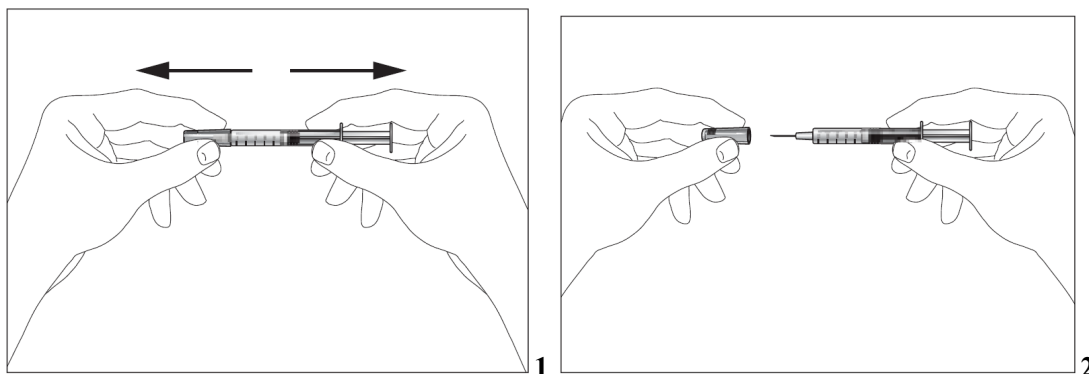
Ce trebuie să fac înainte de a-mi face o injecție subcutanată cu Ratiograstim?

1. Încercați să vă faceți injecția la aproximativ aceeași oră zilnic.
2. Luați seringă preumplută cu Ratiograstim din frigider.
3. Verificați data de expirare de pe eticheta seringii preumplute (EXP). Nu utilizați dacă data a depășit ultima zi a lunii menționate.
4. Verificați aspectul Ratiograstim. Trebuie să fie un lichid limpede și incolor. Dacă observați particule în el, nu trebuie să îl folosiți.
5. Pentru o injectare confortabilă, lăsați seringă preumplută 30 minute la temperatura camerei sau țineți-o ușor în mână câteva minute. Nu încălziți Ratiograstim în alt mod (de exemplu, nu îl încălziți la microunde sau în apă fierbinte).
6. **Nu** scoateți capacul seringii decât atunci când sunteți gata să faceți injecția.
7. **Spălați-vă bine pe mâini.**
8. Găsiți un loc confortabil, bine luminat și puneți toate cele necesare la îndemână (seringa preumplută cu Ratiograstim, tamponarele cu alcool și recipientul care nu se poate sparge).

Cum să îmi pregătesc injecția cu Ratiograstim?

Înainte să injectați Ratiograstim, trebuie să faceți următoarele:

1. Țineți seringă și scoateți ușor capacul de pe ac fără să-l răsuciți. Trageți drept, după cum vedeți în figurile 1 și 2. Nu atingeți acul sau nu împingeți pistonul.

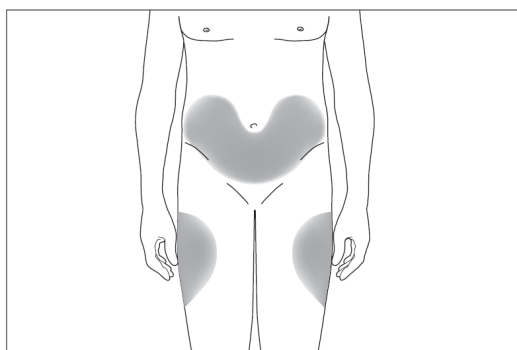


2. S-ar putea să observați o mică bulă de aer în seringă preumplută. Dacă observați bule de aer, loviți ușor seringă cu degetele până când bulele de aer se ridică în partea superioară a seringii. Ținând seringă îndreptată în sus, scoateți tot aerul din seringă împingând pistonul în sus.
3. Seringă are o scală pe rezervor. Împingeți pistonul până la numărul (ml) de pe seringă care corespunde dozei de Ratiograstim pe care v-a prescris-o medicul.
4. Verificați din nou pentru a vă asigura că în seringă aveți doza corectă de Ratiograstim.
5. Puteți utiliza acum seringă preumplută.

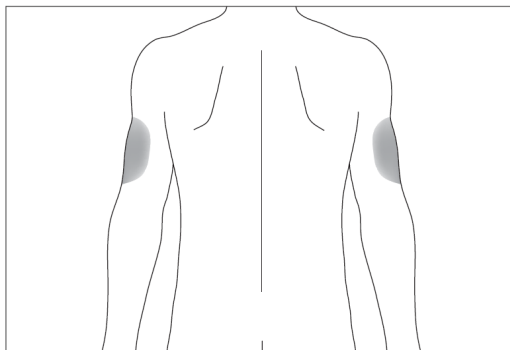
Unde trebuie să mă injectez?

Cele mai potrivite locuri pentru a vă injecta sunt:

- partea superioară a coapselor; și
- abdomen, cu excepția suprafeței din jurul buricului (vezi figura 3).



3



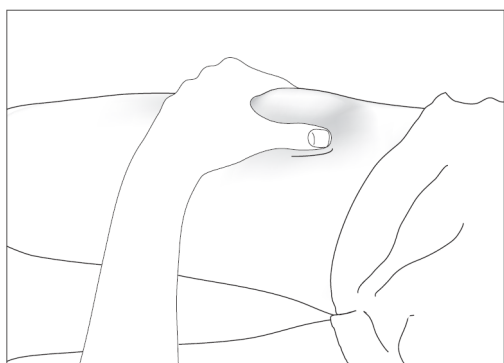
4

Dacă vă face altcineva injecția, acea persoană poate face injecția în spatele brațului (vezi figura 4).

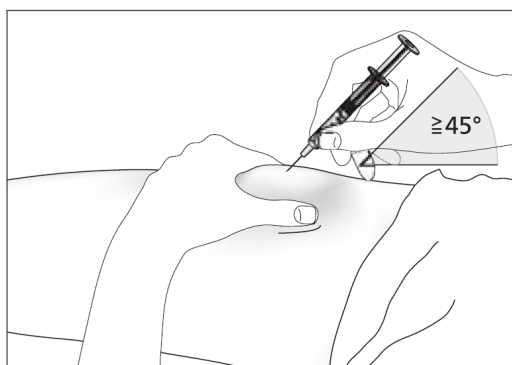
Este recomandat să schimbați locul de injectare în fiecare zi pentru a evita riscul apariției durerii în unul dintre aceste locuri.

Cum să îmi fac injecția?

1. Dezinfectați pielea folosind un tampon cu alcool și prindeți pielea între degetul mare și cel arătător, fără să strângeți (vezi figura 5).
2. Introduceți complet acul în piele așa cum v-a arătat asistenta sau medicul dumneavoastră (vezi figura 6).
3. Împingeți ușor pistonul pentru a vă asigura dacă un vas de sânge nu a fost spart. Dacă observați sânge în seringă, scoateți acul și reintroduceți-l în alt loc.
4. Injectați lichidul lent și uniform, ținând tot timpul pielea.
5. Injectați doar doza pe care v-a prescris-o medicul.
6. După ce ați injectat lichidul, scoateți acul și dați drumul la piele.
7. Folosiți fiecare seringă doar pentru o singură injecție. Nu folosiți resturile de Ratiograstim din seringă.



5



6

Nu uitați

Dacă aveți probleme, nu ezitați să cereți ajutorul și sfatul medicului sau la asistentei dumneavoastră.

Aruncarea seringilor folosite

- Nu puneți capacul înapoi pe acele folosite.
- Puneți seringile folosite într-un recipient care nu se poate sparge și nu lăsați acest recipient la vederea și îndemâna copiilor.
- Aruncați recipientul care nu se poate sparge conform indicațiilor medicului, asistentei sau farmacistului dumneavoastră.
- Nu aruncați niciodată seringile folosite într-un coș de reziduuri menajere.

8. Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății

Ratiograstim nu conține conservanți. Având în vedere riscul posibil de contaminare microbiană, seringile cu Ratiograstim sunt de unică folosință.

Expunerea accidentală la temperaturi sub limita de îngheț nu afectează negativ stabilitatea Ratiograstim.

Ratiograstimul nu trebuie diluat în soluție de clorură de sodiu. Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate mai jos. Filgrastimul diluat poate fi adsorbit de materiale din sticlă sau plastic, cu excepția cazului în care diluarea a fost efectuată după cum este menționat mai jos.

Dacă este necesar, Ratiograstim poate fi diluat în soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5 %). Nu se recomandă diluarea la o concentrație finală mai mică de 0,2 MUI (2 μg) per ml. Soluția trebuie inspectată vizual înainte de folosire. Trebuie folosite doar soluții limpezi, fără particule. Pentru pacienții tratați cu filgrastim diluat la concentrații sub 1,5 MUI (15 μg) per ml, trebuie adăugată albumină serică umană (ASU) până la o concentrație finală de 2 mg/ml. Exemplu: La un volum final de injectare de 20 ml, doza totală de filgrastim mai mică de 30 MUI (300 μg) trebuie administrată cu 0,2 ml din soluție de albumină umană 200 mg/ml (20 %) adăugată. Atunci când este diluat în soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5 %), Ratiograstim este compatibil cu sticla și o varietate de materiale din plastic, incluzând PVC, poliolefin (un copolimer al polipropilenei și polietilenei) și polipropilenă.

După diluare: stabilitatea chimică și fizică a soluției în uz, diluată pentru perfuzie a fost demonstrată pentru 24 ore la 2 °C – 8 °C. Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie folosit imediat. Dacă nu este folosit imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu trebuie să depășească 24 ore la 2 °C – 8 °C, cu excepția cazului în care diluarea a fost efectuată în condiții aseptice controlate și validate.

Prospect: Informații pentru utilizator

Ratiograstim 30 MUI/0,5 ml soluție injectabilă/perfuzabilă **Ratiograstim 48 MUI/0,8 ml soluție injectabilă/perfuzabilă**

Filgrastim

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Ratiograstim și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Ratiograstim
3. Cum să utilizați Ratiograstim
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Ratiograstim
6. Conținutul ambalajului și alte informații
7. Informații pentru autoinjectare
8. Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății

1. Ce este Ratiograstim și pentru ce se utilizează

Ce este Ratiograstim

Ratiograstim este un factor de creștere a globulelor albe (factor de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite) și aparține unui grup de medicamente numite citokine. Factorii de creștere sunt proteine care sunt produse în mod natural în organism, dar pot de asemenea să fie fabricați prin utilizarea biotehnologiei pentru utilizare ca medicament. Ratiograstim acționează prin stimularea măduvei osoase pentru a produce mai multe globule albe.

Pentru ce se utilizează Ratiograstim

O scădere a numărului dumneavoastră de globule albe (neutropenie) poate apărea din câteva motive și face ca organismul dumneavoastră să fie mai puțin capabil să lupte cu infecțiile. Ratiograstim stimulează măduva osoasă pentru a produce rapid noi globule albe.

Ratiograstim poate fi utilizat:

- pentru a crește numărul de globule albe după tratamentul chimioterapic, pentru a ajuta la prevenirea infecțiilor;
- pentru a crește numărul de globule albe după un transplant de măduvă osoasă pentru a ajuta la prevenirea infecțiilor;
- înaintea chimioterapiei cu doze mari, pentru a face ca măduva osoasă să producă mai multe celule stem care pot fi recoltate și vă pot fi date înapoi dumneavoastră după tratament. Acestea pot fi recoltate de la dumneavoastră sau de la un donator. Celulele stem vor crește apoi în măduva osoasă și vor produce celule sangvine;
- pentru a crește numărul de globule albe dacă aveți neutropenie cronică severă, pentru a ajuta la prevenirea infecțiilor;
- la pacienții cu infecție HIV avansată, ceea ce va ajuta la reducerea riscului de infecții.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Ratiograstim

Nu utilizați Ratiograstim

- dacă sunteți alergic la filgrastim sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Ratiograstim, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Înainte de a începe tratamentul, spuneți medicului dumneavoastră **dacă aveți**:

- anemie falciformă, pentru că Ratiograstim poate provoca criză siclemică.
- osteoporoză (boală osoasă).

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră în timpul tratamentului cu Ratiograstim **dacă**:

- aveți semne subite de alergii, cum sunt erupția trecătoare pe piele, mâncărimea sau urticaria, umflarea feței, buzelor, limbii sau a altor părți ale corpului, respirația dificilă, respirația șuierătoare sau dificultățile de respirație, deoarece acestea pot fi semne ale unei reacții alergice severe (hipersensibilitate).
- prezentați umflarea a feței sau gleznelor, aveți sânge în urină sau colorație maro a urinei sau observați că urinați mai puțin decât în mod obișnuit (glomerulonefrită).
- aveți dureri de burtă în partea superioară stângă (a abdomenului), durere sub cutia toracică pe partea stângă sau dureri în umărul stâng (acestea pot fi simptome ale splinei mărite (splenomegalie), sau posibil ale unei rupturi de splină).
- observați orice sângerare sau învinetire neobișnuită (acestea pot fi simptome ale unei scăderi a plachetelor sanguine (trombocitopenie), cu o capacitate scăzută a sângelui dumneavoastră de a se coagula).
- Inflamarea aortei (vasul mare de sânge care transportă sângele de la inimă în tot corpul) a fost raportată rar la pacienții cu cancer și la donatorii sănătoși. Simptomele pot include febră, durere abdominală, stare generală de rău, durere la nivelul spatelui și creștere a valorilor markerilor inflamatori. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă apar aceste simptome.

Lipsa răspunsului la filgrastim

În cazul în care constatați lipsa de răspuns sau eșec în a menține răspunsul la tratamentul cu filgrastim, medicul dumneavoastră va investiga motivele incluzând dezvoltarea de anticorpi care neutralizează activitatea filgrastimului.

Medicul dumneavoastră poate dori să vă monitorizeze cu atenție, vezi pct. 4 al prospectului.

Dacă sunteți un pacient cu neutropenie cronică severă, puteți fi expus riscului de a dezvolta cancer de sânge (leucemie, sindrom mielodisplazic [SMD]). Trebuie să vorbiți cu medicul dumneavoastră despre riscurile dumneavoastră de a dezvolta cancer de sânge și ce testări trebuie făcute. Dacă dezvoltați sau este probabil să dezvoltați cancer de sânge, nu trebuie să utilizați Ratiograstim, cu excepția cazului în care sunteți instruit de medicul dumneavoastră.

Dacă sunteți un donator de celule stem, trebuie să aveți vârsta între 16 și 60 de ani.

Aveți grijă deosebită cu alte produse care stimulează globulele albe

Ratiograstim este unul dintr-un grup de medicamente care stimulează producerea de globule albe. Profesionistul din domeniul sănătății trebuie întotdeauna să înregistreze exact medicamentul pe care îl utilizați.

Ratiograstim împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Ratiograstim nu a fost testat la femeile gravide sau care alăptează.

Ratiograstim nu este recomandat în timpul sarcinii.

Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă:

- sunteți gravidă sau alăptați
- credeți că ați putea fi gravidă sau
- intenționați să rămâneți gravidă.

Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Ratiograstim, informați-l pe medicul dumneavoastră. Dacă medicul dumneavoastră nu vă îndrumă altfel, trebuie să opriți alăptarea dacă utilizați Ratiograstim.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Ratiograstim poate avea o influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Acest medicament poate provoca amețeală. Este recomandabil să așteptați și să vedeți cum vă simțiți după ce ați luat Ratiograstim și înainte de a conduce un vehicul sau a folosi utilaje.

Ratiograstim conține sorbitol

Acest medicament conține sorbitol 50 mg per fiecare ml.

Sorbitolul este o sursă de fructoză. Dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) aveți intoleranță ereditară la fructoză, o boală rară genetică, dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) nu trebuie să luați acest medicament. Pacienții cu intoleranță ereditară la fructoză nu pot metaboliza acest medicament, care poate cauza reacții adverse grave. Trebuie să îi spuneți medicului dumneavoastră înainte de a primi acest medicament dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) aveți intoleranță ereditară la fructoză sau dacă copilul dumneavoastră nu mai poate lua alimente sau băuturi dulci deoarece poate prezenta stare de rău, vărsături sau poate avea efecte neplăcute cum ar fi balonare, crampe stomacale sau diaree.

Ratiograstim conține sodiu

Acest medicament conține sodiu, < 1 mmol (23 mg) pe seringă preumplută, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Ratiograstim

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cum se administrează Ratiograstim și cât de mult ar trebui să iau?

Ratiograstim este administrat de obicei prin injecție zilnică în țesut, chiar sub piele (procedeu cunoscut ca injecție subcutanată). Poate de asemenea să fie administrat prin injecție zilnică lentă în venă (cunoscută ca perfuzie intravenoasă). Doza obișnuită variază în funcție de boala și greutatea dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va spune cât de mult Ratiograstim trebuie să luați.

Pacienții care au făcut un transplant de măduvă osoasă după chimioterapie:

În general, vi se va administra prima doză de Ratiograstim la cel puțin 24 de ore după chimioterapie și cu cel puțin 24 de ore după efectuarea transplantului de măduvă osoasă.

Dumneavoastră sau persoanele care au grijă de dumneavoastră puteți fi instruit/pot fi instruite cum să administreze injecții subcutanate astfel încât să vă continuați tratamentul acasă. Cu toate acestea, nu trebuie să încercați acest lucru dacă nu ați fost mai întâi instruit corespunzător de către furnizorul dumneavoastră de servicii de sănătate.

Cât timp va trebui să iau Ratiograstim?

Va trebui să luați Ratiograstim până când numărul dumneavoastră de globule albe este normal. Se vor efectua analize regulate de sânge pentru a monitoriza numărul de globule albe din organismul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va spune cât timp va trebui să luați Ratiograstim.

Utilizarea la copii

Ratiograstim este utilizat pentru a trata copiii care primesc tratament chimioterapic sau care suferă de forma severă de număr scăzut de globule albe (neutropenie). Dozele la copiii cărora li se administrează chimioterapie sunt aceleași ca la adulți.

Dacă utilizați mai mult Ratiograstim decât trebuie

Nu creșteți doza care a fost prescrisă de medicul dumneavoastră. Dacă luați mai mult decât trebuie din Ratiograstim, contactați medicul sau farmacistul cât mai repede posibil.

Dacă uitați să utilizați Ratiograstim

Dacă ați ratat o injecție sau ați injectat prea puțin, contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse importante:

Este important să îl contactați imediat pe medicul dumneavoastră

- dacă prezentați o reacție alergică, inclusiv slăbiciune, scădere a tensiunii arteriale, dificultăți de respirație, umflarea feței (anafilaxie), erupție cutanată tranzitorie, erupție pruriginoasă (urticarie), umflarea feței, buzelor, limbii sau gâtului (angioedem) și respirație dificilă (dispnee).
- dacă prezentați tuse, febră și dificultate la respirație (dispnee), deoarece acestea pot fi semne ale sindromului de detresă respiratorie acută (SDRA).
- dacă prezentați lezare renală (glomerulonefrită). Lezarea renală a fost observată la pacienții care au utilizat filgrastim. Contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră dacă prezentați umflare a feței sau gleznelor, sânge în urină sau urină cu colorație maro sau dacă observați că urinați mai puțin decât de obicei.
- dacă manifestați oricare dintre următoarele reacții adverse sau combinații din următoarele reacții adverse:
umflături sau aspect pufos, care pot fi asociate cu urinări mai puțin frecvente, dificultăți respiratorii, umflături la nivelul abdomenului și senzație de plenitudine, și o stare generală de oboseală. Aceste simptome se dezvoltă, în general, într-un mod rapid.
Acestea pot fi simptome ale unei afecțiuni numite „sindrom de permeabilitate capilară” care face ca sângele să iasă din vasele mici de sânge în corpul dumneavoastră și care necesită îngrijiri medicale urgente.
- dacă prezentați o combinație a oricăroră dintre următoarele simptome:
febră sau frisoane ori vă este foarte frig, ritm crescut al inimii, confuzie sau dezorientare, scurtarea respirației, durere extremă sau disconfort și piele lipicioasă sau transpirată.
Acestea pot fi simptomele unei afecțiuni numite „sepsis” (numită și „otrăvirea sângelui”), o infecție severă cu răspuns inflamator al întregului corp care poate pune viața în pericol și care necesită îngrijiri medicale de urgență.
- aveți dureri de burtă în partea superioară stângă (a abdomenului), durere sub cutia toracică pe partea stângă sau dureri în umărul stâng (acestea pot fi simptome ale splinei mărite (splenomegalie) sau posibil ale unei rupturi de splină).

- dacă primiți tratament pentru neutropenia cronică severă și aveți sânge în urină (hematurie). Medicul dumneavoastră vă poate testa urina în mod regulat dacă prezentați această reacție adversă sau dacă se găsesc proteine în urina dumneavoastră (proteinurie).

O reacție adversă frecventă a utilizării Ratiograstim este durerea de mușchi sau de oase (durere musculo-scheletică), care ar putea fi ameliorată prin administrarea de medicamente standard de ameliorare a durerii (analgezice). La pacienții cărora li se efectuează un transplant de celule stem sau de măduvă osoasă poate apărea boala grefă contra gazdă (BGcG) - aceasta este o reacție a pacientului care primește transplantul împotriva celulelor primite de la donator; semnele și simptomele includ erupții pe palme sau tălpi, ulcer și leziuni la nivelul gurii, intestinului, ficatului, pielii, ochilor, plămânilor, vaginului sau la nivelul articulațiilor.

La donatorii normali de celule stem se poate observa o creștere a globulelor albe (leucocitoză) și o scădere a trombocitelor. Acestea vor fi monitorizate de medicul dumneavoastră. Aceste scăderi ale trombocitelor scad capacitatea sângelui dumneavoastră de a se coagula (trombocitopenie), acestea vor fi monitorizate de medicul dumneavoastră.

Ați putea prezenta următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai multe de 1 din 10 persoane):

- scăderea valorilor plachetelor sanguine care scade capacitatea sângelui de a se coagula (trombocitopenie)
- număr scăzut de globule roșii (anemie)
- dureri de cap
- diaree
- vărsături
- greață
- pierdere neobișnuită sau subțiere a părului (alopecie)
- oboseală (fatigabilitate)
- inflamație și umflare a mucoasei tractului digestiv care merge de la gură până la anus (inflamație a mucoasei)
- febră (pirexie)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- inflamația plămânilor (bronșită)
- infecția căilor respiratorii superioare
- infecții de tract urinar
- apetit scăzut pentru alimente
- tulburări de somn (insomnie)
- amețeală
- scăderea sensibilității, în special la nivelul pielii (hipoestezie)
- furnicături sau amorțeală a mâinilor sau picioarelor (parestezie)
- tensiune arterială mică (hipotensiune arterială)
- tensiune arterială mare (hipertensiune arterială)
- tuse
- tuse cu sânge (hemoptizie)
- durere la nivelul gurii și gâtului (durere orofaringiană)
- sângerări nazale (epistaxis)
- constipație
- durere orală
- mărirea ficatului (hepatomegalie)
- erupție trecătoare pe piele
- roșeață a pielii (eritem)
- spasme musculare
- durere la urinat (disurie)
- dureri toracice
- durere
- slăbiciune generalizată (astenie)

- senzație generalizată de rău
- umflarea mâinilor și picioarelor (edem periferic)
- creșterea anumitor enzime în sânge
- modificări ale chimiei sangvine
- reacție transfuzională

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- creșterea globulelor albe (leucocitoză)
- reacție alergică (hipersensibilitate)
- respingerea măduvei osoase transplantate (boala grefă contra gazdă)
- concentrații crescute ale acidului uric în sânge, care pot provoca gută (hiperuricemie) (creșterea acidului uric sangvin)
- lezare a ficatului- provocată de blocarea vaselor mici din interiorul ficatului (boală venoocluzivă)
- plămâni care nu funcționează așa cum ar trebui, provocând dispnee (insuficiență respiratorie)
- umflarea și/sau prezența de lichid în plămâni (edem pulmonar)
- inflamație a plămânilor (boală pulmonară interstițială)
- radiografie pulmonară anormală (infiltrare pulmonară)
- sângerare din plămâni (hemoragie pulmonară)
- absența absorbției de oxigen din plămâni (hipoxie)
- erupție trecătoare pe piele în relief (erupție trecătoare pe piele maculo-papulară)
- boală care face ca oasele să fie mai puțin dense, făcându-le mai slabe, mai friabile și cu probabilitate de a se rupe (osteoporoză)
- reacții la locul injectării

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

- durere severă la nivelul oaselor, toracelui, intestinului sau articulațiilor (siclemie cu criză siclemică)
- reacție alergică subită cu potențial letal (reacție anafilactică)
- durere și umflare a articulațiilor, similare gutei (pseudoguta)
- modificare a felului în care organismul dumneavoastră reglează fluidele în corp și care poate duce la umflare (tulburări ale volumului fluidelor)
- inflamație a vaselor de sânge din piele (vasculită cutanată)
- leziuni colorate, reliefate, dureroase la nivelul membrelor și uneori la nivelul feței și gâtului, cu febră (sindromul Sweet)
- agravare a poliartritei reumatoide
- modificare neobișnuită în urină
- scăderea densității osoase
- inflamare a aortei (vasul mare de sânge care transportă sângele de la inimă în tot corpul), vezi pct. 2

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Ratiograstim

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe seringă preumplută după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

Nu utilizați acest medicament dacă observați că nu este limpede sau că prezintă particule.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Ratiograstim

- Substanța activă este filgrastim. Fiecare ml de soluție injectabilă/perfuzabilă conține 60 milioane unități internaționale [MUI] (600 micrograme) filgrastim
Ratiograstim 30 MUI/0,5 ml: Fiecare seringă preumplută conține 30 milioane unități internaționale [MUI] (300 micrograme) filgrastim în 0,5 ml soluție.
Ratiograstim 48 MUI/0,8 ml: Fiecare seringă preumplută conține 48 milioane unități internaționale [MUI] (480 micrograme) filgrastim în 0,8 ml soluție.
- Celelalte componente sunt: hidroxid de sodiu, acid acetic glacial, sorbitol, polisorbitat 80, apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Ratiograstim și conținutul ambalajului

Ratiograstim este o soluție injectabilă/perfuzabilă într-o seringă preumplută cu sau fără dispozitiv de siguranță. Ratiograstim este o soluție limpede, incoloră. Fiecare seringă preumplută conține fie 0,5 ml, fie 0,8 ml soluție.

Ratiograstim este disponibil în ambalaje de 1, 5 sau 10 seringi preumplute sau în ambalaje colectiv de 10 (2 ambalaje de 5) seringi preumplute. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Germania

Fabricantul

Teva Biotech GmbH
Dornierstraße 10
89079 Ulm
Germania

Merckle GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 5 266 0203

България

Активис ЕАД
Тел: +359 2 489 95 85

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49 731 402 02

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 731 402 02

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 211 880 5000

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 19630330

Ísland

Teva Finland Oy
Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E., Ελλάδα
Τηλ: +30 211 880 5000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 673 23 666

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 19630330

Nederland

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

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

Polska

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

Portugal

ratiopharm, Comércio e Indústria de Produtos
Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

Acest prospect a fost revizuit în.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

7. Informații pentru autoinjectare

Acest punct conține informații despre cum să vă faceți singuri injecțiile cu Ratiograstim. Este important să nu încercați să vă autoinjectați decât dacă ați fost învățat de medicul sau asistenta dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur privind autoinjectarea sau dacă aveți vreo întrebare, cereți ajutorul medicului sau asistentei.

Cum îmi autoinjectez Ratiograstim?

Trebuie să vă injectați în țesutul aflat imediat sub piele. Aceasta este cunoscută sub denumirea de injecție subcutanată. Trebuie să vă faceți injecțiile la aproximativ aceeași oră zilnic.

Echipamentul de care aveți nevoie

Pentru a vă face singuri o injecție subcutanată aveți nevoie de:

- o seringă preumplută cu Ratiograstim;
- tamponane cu alcool sau un produs similar.

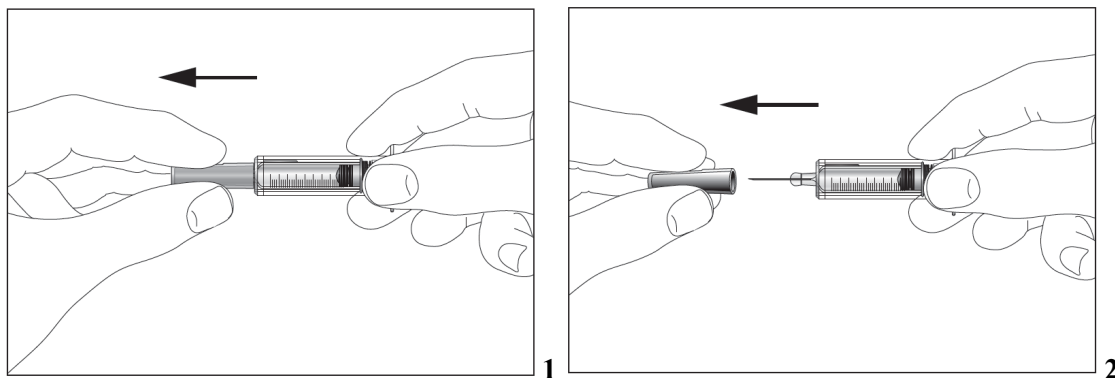
Ce trebuie să fac înainte de a-mi face o injecție subcutanată cu Ratiograstim?

1. Încercați să vă faceți injecția la aproximativ aceeași oră zilnic.
2. Luați seringă preumplută cu Ratiograstim din frigider.
3. Verificați data de expirare de pe eticheta seringii preumplute (EXP). Nu utilizați dacă data a depășit ultima zi a lunii menționate.
4. Verificați aspectul Ratiograstim. Trebuie să fie un lichid limpede și incolor. Dacă observați particule în el, nu trebuie să îl folosiți.
5. Pentru o injecție confortabilă, lăsați seringă preumplută 30 minute la temperatura camerei sau țineți-o ușor în mână câteva minute. Nu încălziți Ratiograstim în alt mod (de exemplu, nu îl încălziți la microunde sau în apă fierbinte).
6. **Nu scoateți capacul seringii decât atunci când sunteți gata să faceți injecția.**
7. **Spălați-vă bine pe mâini.**
8. Găsiți un loc confortabil, bine luminat și puneți toate cele necesare la îndemână (seringa preumplută cu Ratiograstim și tamponanele cu alcool).

Cum să îmi pregătesc injecția cu Ratiograstim?

Înainte să injectați Ratiograstim, trebuie să faceți următoarele:

1. Țineți seringă și scoateți ușor capacul de pe ac fără să-l răsuciți. Trageți drept, după cum vedeți în figurile 1 și 2. Nu atingeți acul sau nu împingeți pistonul.

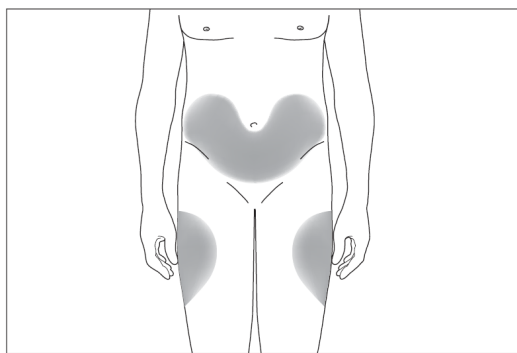


2. S-ar putea să observați o mică bulă de aer în seringă preumplută. Dacă observați bule de aer, loviți ușor seringă cu degetele până când bulele de aer se ridică în partea superioară a seringii. Ținând seringă îndreptată în sus, scoateți tot aerul din seringă împingând pistonul în sus.
3. Seringă are o scală pe rezervor. Împingeți pistonul până la numărul (ml) de pe seringă care corespunde dozei de Ratiograstim pe care v-a prescris-o medicul.
4. Verificați din nou pentru a vă asigura că în seringă aveți doza corectă de Ratiograstim.
5. Puteți utiliza acum seringă preumplută.

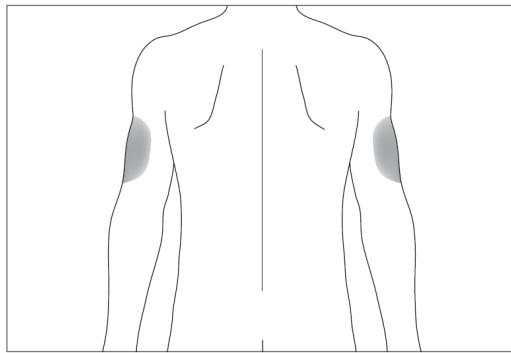
Unde trebuie să mă injectez?

Cele mai potrivite locuri pentru a vă injecta sunt:

- partea superioară a coapselor; și
- abdomen, cu excepția suprafeței din jurul buricului (vezi figura 3).



3



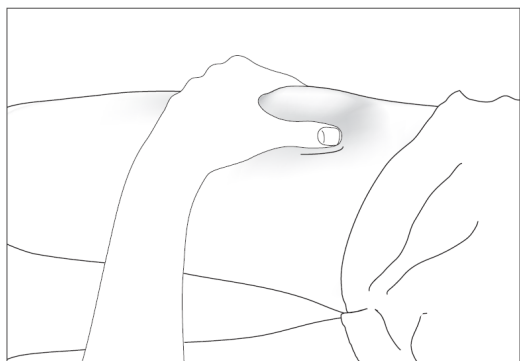
4

Dacă vă face altcineva injecția, acea persoană poate face injecția în spatele brațului (vezi figura 4).

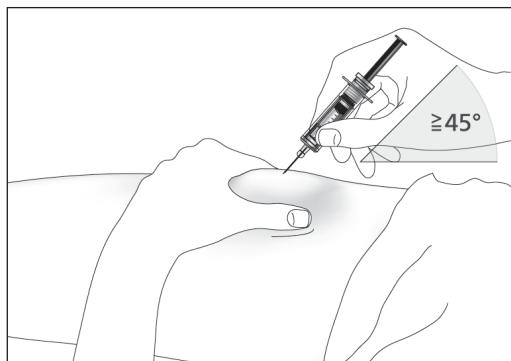
Este recomandat să schimbați locul de injectare în fiecare zi pentru a evita riscul apariției durerii în unul dintre aceste locuri.

Cum să îmi fac injecția?

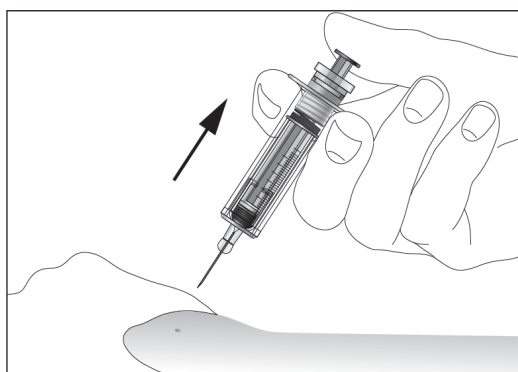
1. Dezinfectați pielea folosind un tampon cu alcool și prindeți pielea între degetul mare și cel arătător, fără să strângeți (vezi figura 5).
2. Introduceți complet acul în piele așa cum v-a arătat asistenta sau medicul dumneavoastră (vezi figura 6).
3. Împingeți ușor pistonul pentru a vă asigura dacă un vas de sânge nu a fost spart. Dacă observați sânge în seringă, scoateți acul și reintroduceți-l în alt loc.
4. Injecțați lichidul lent și uniform, ținând tot timpul pielea.
5. Injecțați doar doza pe care v-a prescris-o medicul.
6. Îndepărtați seringă de la locul injecției ținând în continuare degetul pe piston (vezi figura 7). Îndreptați acul în direcție opusă față de dumneavoastră sau față de alte persoane și activați dispozitivul de siguranță apăsând cu putere pe piston (vezi figura 8). Veți auzi un „clic”, care confirmă activarea dispozitivului de siguranță. Acul va fi acoperit de manșeta de protecție în așa fel încât să nu vă puteți înțepa.



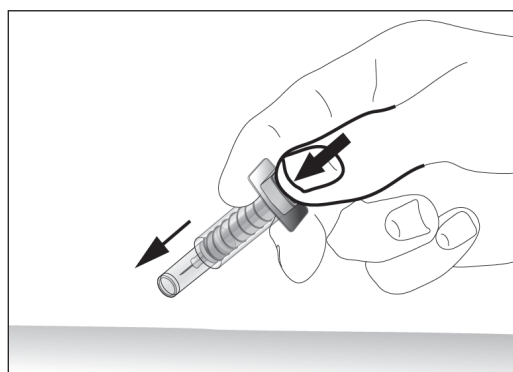
5



6



7



8

Nu uitați

Dacă aveți probleme, nu ezitați să cereți ajutorul și sfatul medicului sau la asistentei dumneavoastră.

Aruncarea seringilor folosite

- Dispozitivul de siguranță previne rănirea prin înțepare cu acul după utilizare, astfel încât nu sunt necesare precauții speciale în ceea ce privește eliminarea. Aruncați seringile cu dispozitiv de siguranță conform indicațiilor medicului, asistentei sau farmacistului dumneavoastră.

8. Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății

Ratiograstim nu conține conservanți. Având în vedere riscul posibil de contaminare microbiană, seringile cu Ratiograstim sunt de unică folosință.

Expunerea accidentală la temperaturi sub limita de îngheț nu afectează negativ stabilitatea Ratiograstim.

Ratiograstimul nu trebuie diluat în soluție de clorură de sodiu. Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate mai jos. Filgrastimul diluat poate fi adsorbit de materiale din sticlă sau plastic, cu excepția cazului în care diluarea a fost efectuată după cum este menționat mai jos.

Dacă este necesar, Ratiograstim poate fi diluat în soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5 %). Nu se recomandă diluarea la o concentrație finală mai mică de 0,2 MUI (2 μg) per ml. Soluția trebuie inspectată vizual înainte de folosire. Trebuie folosite doar soluții limpezi, fără particule. Pentru pacienții tratați cu filgrastim diluat la concentrații sub 1,5 MUI (15 μg) per ml, trebuie adăugată albumină serică umană (ASU) până la o concentrație finală de 2 mg/ml. Exemplu: La un volum final de injectare de 20 ml, doza totală de filgrastim mai mică de 30 MUI (300 μg) trebuie administrată cu 0,2 ml din soluție de albumină umană 200 mg/ml (20 %) adăugată. Atunci când este diluat în soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5 %), Ratiograstim este compatibil cu sticla și o varietate de materiale din plastic, incluzând PVC, poliiolefin (un copolimer al polipropilenei și polietilenei) și polipropilenă.

După diluare: stabilitatea chimică și fizică a soluției în uz, diluată pentru perfuzie a fost demonstrată pentru 24 ore la 2 °C – 8 °C. Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie folosit imediat. Dacă nu este folosit imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu trebuie să depășească 24 ore la 2 °C – 8 °C, cu excepția cazului în care diluarea a fost efectuată în condiții aseptice controlate și validate.