

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ratiograstim 30 milijonov i.e./0,5 ml raztopina za injiciranje/infundiranje

Ratiograstim 48 milijonov i.e./0,8 ml raztopina za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine za injiciranje/infundiranje vsebuje 60 milijonov mednarodnih enot [i.e.] (600 µg) filgrastima.

Ratiograstim 30 milijonov i.e./0,5 ml raztopina za injiciranje/infundiranje

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 30 milijonov i.e. (300 µg) filgrastima v 0,5 ml raztopine za injiciranje/infundiranje.

Ratiograstim 48 milijonov i.e./0,8 ml raztopina za injiciranje/infundiranje

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 48 milijonov i.e. (480 µg) filgrastima v 0,8 ml raztopine za injiciranje/infundiranje.

Filgrastim (rekombinantni metionil-granulocitne kolonije stimulirajoči faktor, humani) pridobljen s pomočjo rekombinantne DNK tehnologije v *Escherichia coli* K802.

Pomožna snov z znanim učinkom:

1 ml raztopine vsebuje 50 mg sorbitola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje/infundiranje

Bistra, brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ratiograstim je indicirano za skrajšanje trajanja nevtropenije in v primeru nastanka febrilne nevtropenije pri bolnikih, ki prejemajo citotoksično kemoterapijo za maligne tvorbe (z izjemo kronične mieloične levkemije in mielodisplastičnih sindromov), ter za skrajšanje trajanja nevtropenije pri bolnikih, ki se zdravijo z mieloablativno terapijo po presaditvi kostnega mozga, pri katerih obstaja povečano tveganje za dlje trajajočo hudo nevtropenijo. Varnost in učinkovitost filgrastima, med odraslimi in otroci, ki so prejeli citotoksično kemoterapijo, je bila podobna.

Zdravilo Ratiograstim se uporablja za izplavljanje krvotvornih matičnih celic v periferno kri (peripheral blood progenitor cells - PBPC).

Bolnikom, otrokom ali odraslim s hujšo obliko kongenitalne, ciklične ali idiopatične nevtropenije z absolutnim številom nevtrofilcev (ANC) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ in s hujšimi ali ponavljajočimi se okužbami, se dolgotrajno jemanje zdravila Ratiograstim predpiše zato, da se poveča število nevtrofilcev in zmanjša pogostost nastanka in trajanja z okužbami povezanih pojavov.

Zdravilo Ratiograstim se uporablja za zdravljenje dolgotrajne nevtropenije (ANC manjše ali enako $1,0 \times 10^9/l$) pri bolnikih z napredovalo okužbo HIV, z namenom zmanjšanja tveganja bakterijskih okužb, ko druge oblike zdravljenja nevtropenije niso primerne.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje s filgrastimom se lahko predpiše samo v sodelovanju z onkološkim centrom, ki ima izkušnje na področju zdravljenja s faktorji, ki spodbujajo rast granulocitnih kolonij (G-CSF) in hematologije, in ki razpolaga z ustreznimi diagnostičnimi pripomočki. Postopek izplavljanja in afereze bi moral potekati v sodelovanju z onkološko-hematološkim centrom, ki ima ustrezne izkušnje na tem področju in v katerem lahko na ustrezen način spremljajo krvotvorne matične celice.

Uveljavljena citotoksična kemoterapija

Odmerjanje

Priporočeni odmerek filgrastima je 0,5 milijona i.e. (5 µg)/kg/dan. Bolnik lahko prvi odmerek filgrastima prejme najmanj 24 ur po citotoksični kemoterapiji.

V randomiziranih kliničnih preskušanjih so uporabljali subkutani odmerek 23 milijonov i.e. (230 µg)/m²/dan (4,0 do 8,4 µg/kg/dan).

Dnevno odmerjanje filgrastima se mora nadaljevati, dokler pričakovano najnižje število nevtrofilcev ne preide na višji novo in se število nevtrofilcev ne povrne na običajno raven. Po uveljavljeni kemoterapiji za čvrste tumorje, limfome in pri limfoidni levkemiji se pričakuje, da bo trajanje zdravljenja, če želimo doseči zahtevane kriterije, do 14 dni. Po indukcijskem in konsolidacijskem zdravljenju za hudo mieloično levkemijo je trajanje zdravljenja lahko znatno daljše (tudi do 38 dni), odvisno od vrste, odmerka in sheme odmerjanja citotoksične kemoterapije.

Pri bolnikih, ki prejema citotoksično kemoterapijo, se 1. ali 2. dan po začetku zdravljenja s filgrastimom običajno pojavi začasno povečanje števila nevtrofilcev. Če želimo doseči dolgotrajni učinek zdravljenja, pa zdravljenja s filgrastimom ne smemo prekiniti, dokler najnižja vrednost števila nevtrofilcev ne preide na višji nivo in se njihovo število ne povrne na običajno raven. Prezgodnja prekinitve zdravljenja s filgrastimom, preden število nevtrofilcev pade na pričakovano najnižjo raven, ni priporočljiva.

Način uporabe

Filgrastim lahko dajemo dnevno v obliki subkutane injekcije ali v obliki 30-minutne intravenske infuzije zdravila, razredčenega z raztopino glukoze 50 mg/ml (5 %) za infundiranje (glejte poglavje 6.6). Subkutana pot uporabe je v večini primerov najprimernejša. Obstajajo dokazi iz študije o uporabi enkratnih odmerkov, ki kažejo, da je lahko pri intravenskem dajanju zdravila trajanje učinka krajše. Klinični pomen te ugotovitve pri uporabi večkratnih odmerkov ni jasen. Izbira poti uporabe zdravila naj bo odvisna od kliničnih okoliščin pri posamezniku.

Bolniki, zdravljeni z mieloablativno terapijo po presaditvi kostnega mozga

Odmerjanje

Priporočeni začetni odmerek filgrastima je 1,0 milijon i.e. (10 µg)/kg/dan.

Bolnik lahko prvi odmerek filgrastima prejme po najmanj 24 urah po citotoksični kemoterapiji oziroma po najmanj 24 urah v primeru presaditve kostnega mozga.

Ko najnižje število nevtrofilcev preide na višji nivo, je treba koncentracijo dnevnega odmerka filgrastima prilagoditi, da bi se izognili nihanju v številu nevtrofilcev, kot kaže spodnja preglednica:

Število nevtrofilcev	Prilagoditev odmerka filgrastima
> 1,0 x 10 ⁹ /l 3 zaporedne dni	Zmanjšajte na 0,5 milijona i.e. (5 µg)/kg/dan
Če absolutno število nevtrofilcev ostane > 1,0 x 10 ⁹ /l tri zaporedne dni	Prekinite zdravljenja s filgrastimom
Če se med zdravljenjem absolutno število nevtrofilcev zmanjša, tako da je vrednost < 1,0 x 10 ⁹ /l, je treba odmerek filgrastima povečati, kot je opisano zgoraj.	

Način uporabe

Filgrastim lahko dajemo v obliki 30-minutne ali 24-urne intravenske infuzije ali v obliki kontinuirane 24-urne subkutane infuzije. Filgrastim je treba razredčiti z 20 ml raztopine 50 mg/ml (5 %) glukoze za infundiranje (glejte poglavje 6.6).

Za izplavljanje matičnih celic v periferno kri pri bolnikih, zdravljenih z mielosupresivno ali mieloablativno terapijo, ki ji sledi avtologna presaditev matičnih celic iz periferne krvi

Odmerjanje

Če se uporablja samostojno, je priporočeni odmerek filgrastima za izplavljanje matičnih celic iz periferne krvi 1,0 x milijonov i.e. (10 µg)/kg/dan od 5 do 7 zaporednih dni. Časovna razporeditev levkaferez: običajno zadostujeta 1 do 2 levkaferezi 5. in 6. dan. V drugih primerih bo morda potrebna še dodatna levkafereza. Odmerjanje filgrastima naj traja vse do zadnje levkafereze.

Priporočen odmerek filgrastima za izplavljanje matičnih celic iz periferne krvi po mielosupresivni kemoterapiji je 0,5 x milijonov i.e. (5 µg)/kg/dan od prvega dne po koncu kemoterapije, pa dokler pričakovani padec števila nevtrofilcev ne preide na višji nivo in se število nevtrofilcev ne povrne na običajno raven. Levkafereze je potrebno izvesti v primeru, ko se absolutno število nevtrofilcev poveča iz < 0,5 x 10⁹/l na > 5,0 x 10⁹/l. Pri bolnikih, ki niso bili izpostavljeni dolgotrajni kemoterapiji, ponavadi zadošča ena levkafereza. V drugih primerih se priporočajo dodatne levkafereze.

Način uporabe

Filgrastim za izplavljanje matičnih celic iz periferne krvi pri samostojni uporabi:

Filgrastim lahko dajemo v obliki 24-urne kontinuirane subkutane infuzije ali subkutane injekcije. Za infundiranje je treba filgrastim razredčiti z 20 ml raztopine 50 mg/ml (5 %) glukoze za infundiranje (glejte poglavje 6.6).

Filgrastim za izplavljanje matičnih celic iz periferne krvi po mielosupresivni kemoterapiji:

Filgrastim je treba dajati v obliki subkutane injekcije.

Izplavljanje PBPC pri zdravih darovalcih pred alogensko presaditvijo matičnih celic iz periferne krvi

Odmerjanje

Za postopek izplavljanja matičnih celic iz periferne krvi zdravi darovalci 4 do 5 dni zapored prejmejo filgrastim v odmerku 1,0 milijon i.e. (10 µg)/kg/dan. Z levkaferezo je potrebno pričeti 5. dan, če je potrebno, pa z njo nadaljujete tudi 6. dan, da bi zbrali 4 milijone CD34⁺ celic/kg telesne mase prejemnika.

Način uporabe

Filgrastim je treba dajati v obliki subkutane injekcije.

Bolniki s hudo kronično nevtropenijo

Odmerjanje

Kongenitalna nevtropenija

Priporočeni začetni odmerek je 1,2 milijona i.e. (12 µg)/kg/dan v enkratnem odmerku ali v večkratnih odmerkih.

Idiopatična ali ciklična nevtropenija

Priporočeni začetni odmerek je 0,5 milijona i.e. (5 µg)/kg/dan v enkratnem odmerku ali v večkratnih odmerkih.

Prilagoditev odmerka

Filgrastim je potrebno odmerjati dnevno v obliki subkutanih injekcij, dokler število nevtrofilcev ne doseže in ostane večje od $1,5 \times 10^9/l$. Ko je ta meja dosežena, je treba določiti minimalen učinkovit odmerek, ki vzdržuje število nevtrofilcev na tej ravni. Dolgotrajno dnevno odmerjanje je potrebno za vzdrževanje števila nevtrofilcev na primerni ravni. Po eno- ali dvotedenskem zdravljenju se začetni odmerek lahko podvoji ali prepolovi, odvisno od odziva bolnika. Za to, da bi povprečno število nevtrofilcev ostalo med $1,5 \times 10^9/l$ in $10 \times 10^9/l$, se odmerek lahko prilagaja glede na posameznika vsak teden oz. vsaka dva tedna. V kliničnih preskušanjih so pri 97 % bolnikov, ki so se odzvali na zdravljenje, zabeležili popoln odgovor na odmerke v vrednosti $\leq 2,4$ milijona i.e. (24 µg)/kg/dan. Dolgoročna varnost odmerjanja filgrastima v odmerkih, večjih od 2,4 milijona i.e. (24 µg)/kg/dan, bolnikom s hudo kronično nevtropenijo, ni bila ugotovljena.

Način uporabe

Prirojena, idiopatska ali ciklična nevtropenija:

Filgrastim je treba dajati v obliki subkutane injekcije.

Bolniki z okužbo HIV

Odmerjanje

Zaustavitev napredovanja nevtropenije

Priporočeni začetni odmerek filgrastima je 0,1 milijona i.e. (1 µg)/kg/dan s povečanjem koncentracije na največ $0,4 \times 10^6$ i.e. (4 µg)/kg/dan, dokler število nevtrofilcev ne doseže in ne vzdržuje na običajni ravni (absolutno število nevtrofilcev večje od $2,0 \times 10^9/l$). V kliničnih preskušanjih se je več kot 90 % bolnikov odzvalo na te odmerke, tako da so za ustavitev napredovanja nevtropenije v povprečju potrebovali 2 dni.

Pri manjšem številu bolnikov (manj od 10 %) so bili za ustavitev napredovanja nevtropenije potrebni odmerki do 1,0 milijon i.e. (10 µg)/kg/dan.

Ohranjanje normalnega števila nevtrofilcev

Ko ustavimo napredovanje nevtropenije, je potrebno določiti minimalen učinkovit odmerek, s katerim bomo število nevtrofilcev ohranjali na običajni ravni. Priporoča se prilagoditev dnevnega odmerka v vrednosti 30 milijonov i.e. (300 µg)/dan. Glede na absolutno število nevtrofilcev pri posameznih bolnikih bodo morda potrebne nadaljnje prilagoditve odmerkov, zato da bi bilo število nevtrofilcev večje od $2,0 \times 10^9/l$. V kliničnih preskušanjih je bilo za to, da bi bilo absolutno število nevtrofilcev večje od $2,0 \times 10^9/l$, potrebno odmerjati 30 milijonov i.e. (300 µg)/dan od 1 do 7 dni na teden, pri čemer so bolniki v povprečju prejeli 3 odmerke na teden. Za to, da bi bilo absolutno število nevtrofilcev večje od $2,0 \times 10^9/l$, bo morda potrebno dolgotrajno zdravljenje.

Način uporabe

Odpravljanje nevtropenije ali ohranjanje normalnega števila nevtrofilcev:
Filgrastim je treba dajati v obliki subkutane injekcije.

Posebne skupine

Starejši

V kliničnih preskušanjih s filgrastimom je sodelovalo tudi manjše število starejših bolnikov, vendar posebnih raziskav v tej skupini niso izvajali, zato priporočenih odmerkov ne moremo navesti.

Bolniki z ledvično ali jetrno okvaro

Raziskave v zvezi z učinkom filgrastima na bolnike s hudo okvaro ledvic ali jeter so pokazale, da ima zdravilo na te bolnike podoben farmakokinetičen in farmakodinamičen učinek kot na običajne posameznike. Prilagajanje odmerka v tem primeru ni potrebno.

Pediatrična uporaba pri bolnikih s hudo kronično nevtropenijo in rakom

65 % bolnikov, ki so sodelovali v raziskovalnem programu za bolnike s hudo kronično nevtropenijo, je bilo mlajših od 18 let. Učinkovitost zdravljenja pri tej starostni skupini, v kateri so bili tudi bolniki s kongenitalno nevtropenijo, je bila jasna. Varnostni profili bolnikov, ki so jih zdravili za hudo kronično nevtropenijo, se niso razlikovali od varnostnih profilov drugih bolnikov.

Podatki iz kliničnih raziskav pri pediatričnih bolnikih so pokazali, da sta varnost in učinkovitost filgrastima pri odraslih in otrocih, ki so prejeli citotoksično kemoterapijo podobni.

Priporočeni odmerki za pediatrične bolnike so enaki kot za odrasle osebe, ki prejema mielosupresivno citotoksično kemoterapijo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino (učinkovine) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Posebna opozorila in previdnostni ukrepi pri vseh indikacijah

Preobčutljivost

Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s filgrastimom, so poročali o preobčutljivosti, vključno z anafilaktičnimi reakcijami, ki se pojavijo med začetnim ali nadaljnjim zdravljenjem. Pri bolnikih s klinično pomembno preobčutljivostjo je treba zdravljenje s filgrastimom trajno prekiniti. Ne dajajte filgrastima bolnikom, ki imajo v anamnezi preobčutljivost na filgrastim ali pegfilgrastim.

Neželeni učinki na pljučih

Po uporabi G-CSF so poročali o neželenih učinkih na pljučih, še posebno o intersticijski bolezni pljuč. Tveganje je lahko večje pri bolnikih z nedavno anamnezo pljučnih infiltratov ali pljučnice. Pojav pljučnih znakov, kot so kašelj, zvišana telesna temperatura in dispneja v povezavi z radiološkimi znaki pljučnih infiltratov in poslabšanjem pljučne funkcije, so lahko preliminarni znaki sindroma akutne dihalne stiske (ARDS – *Acute Pulmonary Distress Syndrome*). V takšnih primerih je treba zdravljenje s filgrastimom prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Glomerulonefritis

Pri bolnikih, ki so prejeli filgrastim in pegfilgrastim, so poročali o glomerulonefritisu. Na splošno so dogodki glomerulonefritisa izzveneli po zmanjšanju odmerka ali prenehanju dajanja filgrastima ali pegfilgrastima. Priporočljivo je spremljanje s preiskavami urina.

Sindrom kapilarne prepustnosti

Po uporabi G-CSF so poročali o sindromu kapilarne prepustnosti, ki je lahko smrtno nevaren, če zdravljenje ni pravočasno. Zanj so značilni hipotenzija, hipoalbuminemija, edemi in hemokoncentracija. Bolnike, ki se jim pojavijo simptomi sindroma kapilarne prepustnosti, je treba skrbno spremljati, prejeti pa morajo tudi standardno simptomatsko zdravljenje, ki lahko vključuje potrebo po intenzivni negi (glejte poglavje 4.8).

Splenomegalija in ruptura vranice

Pri zdravih darovalcih in pri bolnikih so po uporabi filgrastima poročali o običajno asimptomatskih primerih splenomegalije in o primerih rupture vranice. Nekateri primeri rupture vranice so bili smrtni, zato je treba velikost vranice skrbno spremljati (npr. s kliničnim pregledom, ultrazvokom). Na diagnozo rupture vranice je treba pomisliti pri darovalcih in/ali pri bolnikih, ki tožijo o bolečinah v zgornjem levem delu trebuha ali o bolečinah na vrhu rame. Ugotovili so, da zmanjšanje odmerka filgrastima pri bolnikih s hudo kronično nevtropenijo upočasnjuje ali zaustavi napredovanje povečevanja vranice; pri 3 % bolnikov je bila potrebna splenektomija.

Rast malignih celic

Granulocitne kolonije spodbujajoči faktor lahko spodbuja rast mieloičnih celic *in vitro*, podobne učinke pa je možno opaziti tudi pri nekaterih nemieloičnih celicah *in vitro*.

Mielodisplastični sindrom ali kronična mieloična levkemija

Varnost in učinkovitost uporabe filgrastima pri bolnikih z mielodisplastičnim sindromom ali s kronično mieloično levkemijo še nista bili ugotovljeni. Filgrastim ni indiciran za uporabo pri teh boleznih. Posebno pozornost je treba nameniti razlikovanju diagnoze blastne transformacije pri kronični mieloični levkemiji od akutne mieloične levkemije.

Akutna mieloična levkemija

Glede na omejene podatke o varnosti in učinkovitosti uporabe pri bolnikih s sekundarno AML je treba filgrastim uporabljati previdno. Varnost in učinkovitost uporabe filgrastima pri bolnikih z na novo nastalo AML, starih < 55 let, in dobro citogenetiko (t(8;21), t(15;17), ter inv(16)) še nista bili ugotovljeni.

Trombocitopenija

Pri bolnikih, ki so prejeli filgrastim, so poročali o trombocitopeniji. Število trombocitov je treba skrbno spremljati, še posebej v prvih nekaj tednih zdravljenja s filgrastimom. Pri bolnikih s hudo kronično nevtropenijo, pri katerih se pojavi trombocitopenija (število trombocitov < 100 x 10⁹/l), je treba razmisliti o začasni prekinitvi zdravljenja ali zmanjšanju odmerka filgrastima.

Levkocitoza

Število belih krvničk 100 x 10⁹/l ali več so ugotovili pri manj kot 5 % bolnikov z rakom, ki so prejeli filgrastim v odmerkih, večjih od 0,3 M i.e./kg/dan (3 µg/kg/dan). Poročali niso o nobenih neželenih učinkih, ki bi jih lahko neposredno pripisali tej stopnji levkocitoze, vendar je treba glede na potencialno tveganje, povezano s pojavom hude levkocitoze, pri teh bolnikih med zdravljenjem s filgrastimom redno določati število belih krvničk. Če po doseženem pričakovanem najnižjem številu levkocitov le-to potem preseže 50 x 10⁹/l, je treba takoj prenehati z dajanjem filgrastima. Kadar filgrastim dajemo za izplavljanje krvotvornih matičnih celic v periferno kri, je treba prenehati z dajanjem filgrastima oziroma zmanjšati njegov odmerek, če se število levkocitov poveča na > 70 x 10⁹/l.

Imunogenost

Kot pri vseh terapevtskih beljakovinah obstaja možnost imunogenosti. Stopnja nastajanja protiteles proti filgrastimu je na splošno nizka. Večavna protitelesa se pojavijo po pričakovanjih pri vseh bioloških zdravilih, vendar jih doslej niso povezovali z nevtralizacijskim delovanjem.

Aortitis

Po dajanju G-CSF zdravim osebam in bolnikom z rakom so poročali o aortitisu. Simptomi, ki so se pojavili, vključujejo zvišano telesno temperaturo, bolečine v trebuhu, slabo počutje, bolečine v hrbtu in povišane vrednosti vnetnih označevalcev (npr. C-reaktivnega proteina in števila belih krvnih celic). Aortitis so v večini primerov diagnosticirali s slikanjem s CT, na splošno pa je izzvenel po ukinitvi G-CSF (glejte tudi poglavje 4.8).

Posebna opozorila in previdnostni ukrepi, povezani s sočasnimi boleznimi

Posebni previdnostni ukrepi pri bolnikih z genetsko predispozicijo za srpaste celice in pri anemiji srpastih celic

Pri uporabi filgrastima pri bolnikih z genetsko predispozicijo za srpaste celice ali z anemijo srpastih celic so poročali o srpastoceličnih krizah, ki so bile v nekaterih primerih smrtne. Zdravniki morajo biti previdni, ko predpisujejo filgrastim pri bolnikih z genetsko predispozicijo za srpaste celice ali z anemijo srpastih celic.

Osteoporoza

Pri bolnikih z osteoporotičnimi obolenji kosti, ki se neprekinjeno zdravijo s filgrastimom dlje kot 6 mesecev, je lahko indicirano spremljanje gostote kosti.

Posebni previdnostni ukrepi pri bolnikih z rakom

Filgrastima se ne sme uporabljati za povečanje odmerka citotoksične kemoterapije preko uveljavljenih shem odmerjanja.

Tveganja, povezana s povečanimi odmerki kemoterapije

Posebna previdnost je potrebna tudi pri zdravljenju bolnikov, ki prejemajo kemoterapijo v velikih odmerkih, ker ni bil dokazan boljši izid, kar zadeva tumorje in lahko večji odmerki kemoterapevtikov vodijo do povečane toksičnosti, vključno s srčnimi, pljučnimi, nevrološkimi in dermatološkimi učinki (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za posamezne uporabljene kemoterapevtike).

Učinek kemoterapije na eritrocite in trombocite

Zdravljenje samo s filgrastimom ne preprečuje pojava trombocitopenije in anemije, ki se pojavita zaradi mielosupresivne kemoterapije. Zaradi možnosti prejemanja večjih odmerkov kemoterapije (npr. polnih odmerkov po predpisani shemi), je lahko bolnik bolj ogrožen zaradi trombocitopenije in anemije. Priporočljivo je redno spremljanje števila trombocitov in hematokrita. Posebna previdnost je potrebna pri uporabi enega kemoterapevtika ali kombinacije kemoterapevtikov, za katere je znano, da povzročajo hudo trombocitopenijo.

Ugotovljeno je bilo, da krvotvorne matične celice, ki so bile izplavljene s filgrastimom, zmanjšajo stopnjo in trajanje trombocitopenije po mielosupresivni ali mieloablativni kemoterapiji.

Mielodisplastični sindrom in akutna mieloična levkemija pri bolnikih z rakom dojke in rakom pljuč

V opazovalni študiji v obdobju trženja zdravila sta bila mielodisplastični sindrom (MDS) in akutna mieloična levkemija (AML) povezana z uporabo pegfilgrastima, drugega G-CSF zdravila, skupaj s kemoterapijo in/ali radioterapijo pri bolnikih z rakom dojke in rakom pljuč. Podobne povezave med filgrastimom in MDS/AML niso opazili. Kljub temu je treba bolnike z rakom dojke in rakom pljuč spremljati glede znakov in simptomov MDS/AML.

Drugi posebni previdnostni ukrepi

Učinki filgrastima na bolnike z znatno zmanjšanim številom matičnih celic mieloične vrste niso bili raziskani. Filgrastim deluje v glavnem na prekurzorje za nevtrofilcev, kar vpliva na povišanje števila nevtrofilcev. Zaradi tega lahko pri bolnikih z zmanjšanim številom prekurzorjev pride tudi do

manjšega odziva nevtrofilcev (kot npr. pri bolnikih, ki prejemajo obsežno radioterapijo ali kemoterapijo, ali pri tistih, pri katerih je prišlo do tumorske infiltracije kostnega mozga).

Pri bolnikih, ki so prejeli visoke odmerke kemoterapije, ki jim je sledila presaditev, so občasno poročali o žilnih boleznih, vključno z venookluzivno boleznijo in motnjami volumna tekočin.

Obstajajo poročila o reakcijah presadka proti gostitelju (»Graft versus Host Disease« - GvHD) in o smrtnih primerih pri bolnikih, ki so prejeli G-CSF po alogenski presaditvi kostnega mozga (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Povečana hematopoetska aktivnost kostnega mozga kot odziv na zdravljenje z rastnim faktorjem je bila povezana s prehodno nenormalnimi izvidi slikanja kosti. To je treba upoštevati pri interpretaciji izvidov slikanja kosti.

Posebni previdnostni ukrepi pri bolnikih v postopku izplavljanja matičnih celic v periferno kri

Izplavljanje

Prospektivnih randomiziranih primerjav obeh priporočenih metod izplavljanja (z uporabo filgrastima samega, ali v kombinaciji z mielosupresivno kemoterapijo) pri isti populaciji bolnikov ni. Stopnja variabilnosti med posameznimi bolniki in med laboratorijskimi preiskavami za določanje števila CD34⁺ celic pomeni, da je neposredna primerjava med različnima študijama težavna. Zato je težko priporočiti optimalno metodo. Pri izbiri načina izplavljanja je treba upoštevati splošne cilje zdravljenja pri posameznem bolniku.

Predhodna izpostavljenost citotoksičnim zdravilom

Pri bolnikih, ki so imeli zelo obsežno predhodno mielosupresivno zdravljenje, morda ne bo prišlo do zadostnega izplavljanja krvotvornih matičnih celic v periferno kri, da bi dosegli najmanjši priporočeni delež celic ($\geq 2,0$ milijona CD34⁺ celic/kg) oziroma pospešili povečevanje števila trombocitov v enaki meri.

Nekatera citotoksična zdravila so še posebno toksična za krvotvorne matične celice in lahko negativno vplivajo na njihovo izplavljanje. Dolgotrajna uporaba zdravil, kot so melfalan, karmustin (BCNU) in karboplatin pred poskusom izplavljanja krvotvornih matičnih celic, lahko zmanjša pričakovani donos teh celic, vendar pa je bilo ugotovljeno, da je uporaba melfalana, karboplatina ali BCNU skupaj s filgrastimom učinkovita pri izplavljanju krvnih matičnih celic. Če je predvidena presaditev PBPC, je priporočljivo postopek izplavljanja matičnih celic načrtovati v zgodnjem obdobju zdravljenja bolnika. Posebno pozornost je treba posvetiti številu matičnih celic, izplavljenih pri takih bolnikih, preden prejmejo kemoterapijo v velikih odmerkih. Če donosi celic po zgoraj navedenih kriterijih niso zadostni, je treba premisliti o drugih oblikah zdravljenja, ki ne zahtevajo predhodne podpore matičnih celic.

Ocena donosa matičnih celic

Pri oceni števila matičnih celic, zbranih pri bolnikih, ki se zdravijo s filgrastimom, je treba posvetiti posebno pozornost kvantifikacijski metodi. Rezultati meritev števila celic CD34⁺ s pretočno citometrijo se med seboj razlikujejo glede na dejansko uporabljeno metodologijo, zato je treba priporočila o številu celic, ki temeljijo na študijah v drugih laboratorijih, interpretirati previdno.

Statistična analiza razmerja med številom ponovno infundiranih celic CD34⁺ in hitrostjo vračanja števila trombocitov na normalo po kemoterapiji v velikih odmerkih je pokazala zapleteno, a stalno medsebojno odvisnost.

Najmanjši priporočeni donosi $\geq 2,0$ milijona CD34⁺ celic/kg temeljijo na objavljenih podatkih, po katerih so dosegli zadostno hematološko obnovo. Zdi se, da so donosi, večji od najmanjših priporočenih, povezani s hitrejšo obnovo, manjši pa s počasnejšo obnovo.

Posebni previdnostni ukrepi pri zdravih darovalcih, pri katerih poteka izplavljanje PBPC

Izplavljanje krvotvornih matičnih celic v periferno kri nima neposrednih kliničnih koristi za zdrave darovalce, zato naj bi se uporabljalo samo pri alogenski presaditvi matičnih celic.

Izplavljanje matičnih celic v periferno kri se sme uporabiti le pri tistih darovalcih, ki ustrezajo normalnim kliničnim in laboratorijskim kriterijem primernosti za darovanje matičnih celic. Pri tem je treba nameniti posebno pozornost hematološkim vrednostim in infekcijskim boleznim.

Varnosti in učinkovitosti uporabe filgrastima še niso ovrednotili pri zdravih darovalcih, mlajših od 16 let ali starejših od 60 let.

Prehodno trombocitopenijo (število trombocitov $< 100 \times 10^9/l$) po dajanju filgrastima in levkaferazi so ugotovili pri 35 % preučevanih oseb. Med temi so pri dveh primerih poročali o številu trombocitov $< 50 \times 10^9/l$, ki so ju pripisali izvedbi postopka levkaferaze.

Če je potrebna več kot ena levkaferaza, je treba posvetiti posebno pozornost darovalcem, ki so imeli pred levkaferazo število trombocitov $< 100 \times 10^9/l$; na splošno pa se afereze ne sme izvajati, če je število trombocitov $< 75 \times 10^9/l$.

Levkaferaze se ne sme izvajati pri darovalcih, ki se zdravijo z antikoagulanti ali imajo znano motnjo hemostaze.

Darovalce, ki so prejeli G-CSF za izplavljanje matičnih celic v periferno kri, je treba spremljati, dokler se hematološke vrednosti ne povrnejo na normalo.

Posebni previdnostni ukrepi pri prejemnikih alogenskih PBPC, ki so bile izplavljene z uporabo filgrastima

Trenutni podatki kažejo, da so lahko imunološke interakcije med alogenskim presadkom matičnih celic iz periferne krvi in prejemnikom v primerjavi s presaditvijo kostnega mozga povezane s povečanim tveganjem za pojav akutne ali kronične GvHD.

Posebni previdnostni ukrepi pri bolnikih s SCN

Filgrastima se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo prirojeno nevtropenijo, pri katerih se pojavi levkemija ali ki kažejo znake razvoja levkemije.

Število krvnih celic

Pojavijo se tudi druge spremembe krvnih celic, vključno z anemijo in prehodnim povečanjem mieloičnih matičnih celic, zaradi katerih je potrebno skrbno spremljanje števila celic.

Preobrazba v levkemijo ali mielodisplastični sindrom

Pri diagnostiki SCN je potrebna posebna pozornost, da bi razlikovali od drugih bolezni krvotvornih celic, na primer aplastične anemije, mielodisplazije in mieloične levkemije. Pred zdravljenjem je treba opraviti preiskavo celotne krvne slike z diferencialno krvno sliko in številom trombocitov ter ovrednotiti morfologijo kostnega mozga in kariotipa.

V kliničnem preskušanju bolnikov s SCN, ki so dobivali filgrastim, so poročali o mielodisplastičnih sindromih (MDS) ali levkemiji, ki pa niso bili pogosti (pri približno 3 %). To so opazili samo pri bolnikih s prirojeno nevtropenijo. Mielodisplastični sindromi in levkemije so običajni zapleti pri tem obolenju, njihova povezava z uporabo filgrastima pa ni potrjena. Pri podskupini približno 12 % bolnikov, ki so imeli na začetku normalen citogenetski izvid, so pri poznejšem ponovnem rutinskem pregledu ugotovili nepravilnosti, vključno z monosomijo 7. Trenutno ni jasno, ali dolgotrajno zdravljenje bolnikov s SCN poveča nagnjenost k nastanku nenormalnega citogenetskega izvida,

mielodisplastičnega sindroma ali levkemične preobrazbe. Priporočljivo je, da se pri bolnikih redno (približno na vsakih 12 mesecev) opravi morfološke in citogenetske preiskave kostnega mozga.

Drugi posebni previdnostni ukrepi

Izključiti je treba vzroke prehodne nevtropenije, na primer virusno okužbo.

Pri majhnem številu bolnikov je bila pogosta hematurija in pojavila se je proteinurija. Za spremljanje morebitnih pojavov teh dogodkov je treba redno opravljati preiskave urina.

Varnosti in učinkovitosti zdravila pri novorojenčkih in pri bolnikih z avtoimunsko nevtropenijo še niso ugotovili.

Posebni previdnostni ukrepi pri bolnikih, ki imajo okužbo z virusom HIV

Število krvnih celic

Skrbno je treba spremljati absolutno število nevtrofilcev (ANC), še posebej v prvih nekaj tednih zdravljenja s filgrastimom. Nekateri bolniki se lahko na začetni odmerek filgrastima odzovejo zelo hitro in z znatnim povečanjem števila nevtrofilcev. Priporočljivo je, da se v prvih 2 do 3 dneh zdravljenja s filgrastimom vsak dan meri vrednost ANC, pozneje pa je priporočljivo, da se ANC meri najmanj dvakrat na teden v prvih dveh tednih, potem pa enkrat na teden ali enkrat vsak drugi teden v času vzdrževalnega zdravljenja. Med intermitentnim odmerjanjem filgrastima po 30 M i.e. (300 µg)/dan so včasih opazna velika nihanja pri bolnikovih vrednostih ANC skozi čas. Da bi ugotovili bolnikovo najnižjo vrednost ANC, je priporočljivo odvzeti krvne vzorce za merjenje ANC tik pred načrtovanim odmerkom filgrastima.

Tveganje, povezano s povečanimi odmerki mielosupresivnih zdravil

Zdravljenje s filgrastimom samim ne izključuje možnosti pojava trombocitopenije in anemije pri jemanju mielosupresivnega zdravila. Ker obstaja možnost, da bo bolnik ob zdravljenju s filgrastimom prejel večje odmerke ali večje število teh zdravil, je lahko bolnik izpostavljen večjemu tveganju za nastanek trombocitopenije in anemije. Priporočljivo je redno spremljanje krvne slike (glejte zgoraj).

Okužbe in malignomi, ki povzročajo mielosupresijo

Nevtropenija je lahko posledica infiltracije kostnega mozga z oportunističnimi okužbami, npr. kompleksom *Mycobacterium avium* ali malignim obolenjem, kot je limfom. Pri bolnikih z znano infiltracijo okužbe ali malignim obolenjem kostnega mozga je treba, poleg dajanja filgrastima za zdravljenje nevtropenije, razmisliti o uvedbi primerne zdravila za osnovno bolezen. Učinki filgrastima na nevtropenijo, ki je posledica infiltracije kostnega mozga z okužbo ali malignim obolenjem, še niso dobro raziskani.

Vsi bolniki

Sorbitol

Zdravilo Ratiograstim vsebuje sorbitol (E420). Upoštevati je treba aditivni učinek sočasnega jemanja zdravil, ki vsebujejo sorbitol (ali fruktozo), in sorbitola (ali fruktoze), ki ga vnesemo s hrano.

Za intravensko uporabo

Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo ne smejo prejeti tega zdravila, razen če je nujno potrebno. Pri dojenčkih in majhnih otrocih (mlajših od 2 let) morda še ni diagnosticirana dedna intoleranca za fruktozo. Zdravila, ki vsebujejo sorbitol/fruktozo, aplicirana intravensko, so lahko življenjsko ogrožujoča in morajo biti pri tej starostni skupini kontraindicirana, razen če so klinično nujno potrebna in če na voljo ni druge alternative.

Pred dajanjem zdravila mora biti pri bolniku narejena podrobna anamneza, povezana s simptomi dedne intolerance za fruktozo.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na napolnjeno brizgo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Varnost in učinkovitost filgrastima, ki ga bolnik prejme na isti dan kot mielosupresivno citotoksično kemoterapijo, nista bili natančno ugotovljeni. Zaradi občutljivosti hitro se delečih mieloidnih celic na mielosupresivno citotoksično kemoterapijo, 24 ur pred in 24 ur po kemoterapiji uporaba filgrastima ni priporočljiva. Predhodni podatki, pridobljeni na podlagi opazovanj manjšega števila bolnikov, kažejo, da sočasna uporaba filgrastima in 5-fluorouracila okrepi nevtropenijo.

Možnih interakcij z drugimi hemotopoetičnimi rastnimi faktorji in citokini v kliničnih študijah niso posebej raziskali.

Ker litij pospešuje sproščanje nevtrofilcev, je mogoče, da potencira učinek filgrastima. Čeprav te interakcije niso uradno raziskali, ni dokazov, da bi bilo takšno medsebojno delovanje škodljivo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi filgrastima pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja. Pri kuncih so ugotovili večjo incidenco izgube zarodkov pri visokih večkratnikih klinične izpostavitve in ob hkratni toksičnosti za mater (glejte poglavje 5.3). V literaturi so opisani primeri, pri katerih je bilo dokazano prehajanje filgrastima preko placente pri nosečnicah.

Uporaba filgrastima med nosečnostjo ni priporočljiva.

Dojenje

Ni znano, ali se filgrastim/presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja s filgrastimom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Filgrastim ni vplival na sposobnost razmnoževanja ali plodnost podganjih samcev ali samic.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Filgrastim ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Po uporabi filgrastima se lahko pojavi omotica (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

a. Povzetek varnostnega profila

Najresnejši neželeni učinki, ki se lahko pojavijo med zdravljenjem s filgrastimom, vključujejo: anafilaktično reakcijo, resne neželene učinke na pljuča (vključno z intersticijsko pljučnico in ARDS), sindrom kapilarne prepustnosti, hudo splenomegalijo/rupturo vranice, preobrazbo v mielodisplastični sindrom ali levkemijo pri bolnikih s SCN, GvHD pri bolnikih z alogensko presaditvijo kostnega

mozga ali krvotvornih matičnih celic v periferno kri ter srpastocelično krizo pri bolnikih s srpastocelično anemijo.

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so pireksija, mišično-skeletna bolečina (ki vključuje bolečino v kosteh, bolečino v hrbtu, artralgijo, mialgijo, bolečino v okončinah, mišičnoskeletno bolečino, mišično-skeletno bolečino v prsnem košu, bolečino v vratu), anemija, bruhanje in navzea. V kliničnih preskušanjih pri bolnikih z rakom je bila mišično-skeletna bolečina pri 10 % bolnikov blaga ali zmerna in pri 3 % bolnikov huda.

b. Tabelarni povzetek neželenih učinkov

Podatki v spodnji preglednici opisujejo neželene učinke, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih in spontanah poročilih. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki				
	Zelo pogosti (> 1/10)	Pogosti (> 1/100 do < 1/10)	Občasni (> 1/1000 do < 1/100)	Redki (> 1/10 000 do < 1/1000)	Zelo redki (< 1/10 000)
Infekcijske in parazitske bolezni		sepsa bronhitis okužba zgornjih dihal okužba sečil			
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	trombocitopenija anemija ^e	splenomegalija ^a zmanjšanje vrednosti hemoglobina ^e	levkocitoza ^a	ruptura vranice ^a srpastocelična anemija s krizo	
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost preobčutljivost na zdravilo reakcija presadka proti gostitelju ^b	anafilaktična reakcija	
Presnovne in prehranske motnje		pomanjkanje apetita ^e zvečanje vrednosti laktatdehidrogenaze v krvi	hiperurikemija zvečanje vrednosti sečne kisline v krvi	zmanjšanje vrednosti glukoze v krvi pseudoprotein ^a (pirofosfatna hondrokalcinoza) motnje volumna tekočine	
Psihiatrične motnje		insomnija			
Bolezni živčevja	glavobol ^a	omotica hipestezija parestezija			
Žilne bolezni		hipertenzija hipotenzija	venookluzivna bolezen ^d	sindrom kapilarne prepustnosti ^a aortitis	
Bolezni dihal, prsnega koša in		hemoptiza dispneja kašelj ^a	sindrom akutne dihalne stiske ^a odpoved dihanja pljučni edem ^a		

mediastinalnega prostora		orofaringealna bolečina ^{a,e} epistaksa	krvavitev v pljučih intersticijska pljučna bolezen ^a pljučna infiltracija ^a hipoksija		
Bolezni prebavil	diareja ^{a,c} bruhanje ^{a,e} navzea ^a	bolečina v ustih zaprtje ^e			
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		hepatomegalija zvečanje vrednosti alkalne fosfataze v krvi	zvečanje vrednosti aspartataminotransferaze zvečanje vrednosti gamaglutamil transferaze		
Bolezni kože in podkožja	alopecija ^a	izpuščaj ^a eritem	makulopapulozni izpuščaj	kožni vaskulitis ^a Sweetov sindrom (akutna febrilna nevtrofilna dermatitoza)	
Bolezni mišičnoskeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišično-skeletna bolečina ^c	mišični krči	osteoporoza	zmanjšana gostota kosti poslabšanje revmatoidnega artritisa	
Bolezni sečil		disurija hematurija	proteinurija	glomerulonefritis nenormalni izvidi preiskave urina	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost ^a vnetje sluznice ^a pireksija	bolečina v prsnem košu ^a bolečina ^a astenija ^a splošno slabo počutje ^e periferni edem ^e	reakcija na mestu injiciranja		
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih		transfuzijska reakcija ^e			

^a glejte poglavje c (Opis izbranih neželenih učinkov)

^b pri bolnikih so po alogeni presaditvi kostnega mozga poročali o GvHD in smrtnih primerih (glejte poglavje c)

^c vključuje bolečino v kosteh, bolečino v hrbtu, artralgijo, mialgijo, bolečine v okončinah, mišičnoskeletne bolečine, mišično-skeletne bolečine v prsih, bolečine v vratu

^d v obdobju trženja so opazili primere pri bolnikih, ki so jim presadili kostni mozeg ali opravili izplavljanje PBPC

^e neželeni učinki z večjo pojavnostjo pri bolnikih, ki so prejeli filgrastim, v primerjavi s placebom in povezani s posledicami osnovne maligne bolezni ali citotoksične kemoterapije

c. Opis izbranih neželenih učinkov

Preobčutljivost

V kliničnih študijah in v obdobju trženja zdravila so poročali o preobčutljivostnih reakcijah, vključno z anafilakso, izpuščajem, urtikarijo, angioedemom, dispnejo in hipotenzijo, ki so se pojavile na začetku ali v nadaljevanju zdravljenja. Na splošno so bile te reakcije pogostejše po i.v. uporabi. V nekaterih primerih so se simptomi ponovno pojavili pri ponovni uporabi zdravila, kar kaže na vzročno povezavo. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi resna alergijska reakcija, je treba zdravljenje z zdravilom Ratiograstim trajno prekiniti.

Neželeni učinki na pljuča

V kliničnih študijah in v obdobju trženja zdravila so poročali o primerih neželenih učinkov na pljuča, vključno z intersticijsko boleznijo pljuč, pljučnim edemom in pljučno infiltracijo, pri čemer je v nekaj primerih prišlo do odpovedi dihanja ali sindroma akutne dihalne stiske (ARDS – *Acute Respiratory Distress Syndrome*), ki je lahko smrten (glejte poglavje 4.4).

Splenomegalija in ruptura vranice

Po uporabi filgrastima so poročali o splenomegaliji in rupturi vranice. Nekateri primeri rupture vranice so bili smrtni (glejte poglavje 4.4).

Sindrom kapilarne prepustnosti

Poročali so o primerih sindroma kapilarne prepustnosti med uporabo granulocitne kolonije stimulirajočega faktorja. Ti primeri so se na splošno pojavili pri bolnikih z napredovalimi malignimi boleznimi, sepso, uporabo več zdravil za kemoterapijo ali zdravljenih z aferezo (glejte poglavje 4.4).

Kožni vaskulitis

Pri bolnikih, ki so se zdravili s filgrastimom, so poročali o pojavu kožnega vaskulitisa. Mehanizem nastanka vaskulitisa pri bolnikih, ki so prejeli filgrastim, ni znan. Med dolgotrajno uporabo so o kožnem vaskulitisu poročali pri 2 % bolnikov s SCN.

Levkocitoza

Levkocitozo (število belih krvničk $> 50 \times 10^9/l$) so opazili pri 41 % zdravih darovalcev, prehodno trombocitopenijo (število trombocitov $< 100 \times 10^9/l$) po prejemu filgrastima in levkaferezi pa pri 35 % darovalcev (glejte poglavje 4.4).

Sweetov sindrom

Pri bolnikih, ki so se zdravili s filgrastimom, so poročali o primerih Sweetovega sindroma (akutni febrilni nevtrofilni dermatози).

Pseudoprotin (pirofosfatna hondrokalciinoza)

Pri rakavih bolnikih, ki so bili zdravljeni s filgrastimom, so poročali o pseudoprotinu (pirofosfatna hondrokalciinoza).

Reakcija presadka proti gostitelju (GvHD – Graft versus Host Disease)

Obstajajo poročila o GvHD in o smrtnih primerih pri bolnikih, ki so prejeli G-CSF po alogenski presaditvi kostnega mozga (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

d. Pediatrična populacija

Podatki iz kliničnih študij pri pediatričnih bolnikih kažejo, da sta varnost in učinkovitost filgrastima podobna pri odraslih in otrocih, ki prejemajo citotoksično kemoterapijo, kar kaže, da v farmakokinetiki filgrastima ni starostno pogojenih razlik. Edini neželen dogodek, o katerem so dosledno poročali, je bil mišično-skeletna bolečina, to pa se ne razlikuje od izkušenj pri odrasli populaciji.

Za nadaljnjo oceno uporabe filgrastima pri pediatričnih preiskovancih ni dovolj podatkov.

e. Druge posebne skupine bolnikov

Uporaba pri starejših

V celoti niso opazili razlik v varnosti ali učinkovitosti med preiskovanci, starejšimi od 65 let, in mlajšimi odraslimi preiskovanci (starimi > 18 let), ki so prejeli citotoksično kemoterapijo, klinične izkušnje pa niso pokazale razlik v odzivih med starejšimi in mlajšimi odraslimi bolniki.

Pri starejših preiskovancih ni dovolj podatkov za oceno uporabe filgrastima pri drugih odobrenih indikacijah za filgrastim.

Pediatrični bolniki s hudo kronično nevtropenijo

Pri pediatričnih bolnikih s hudo kronično nevtropenijo, ki prejemajo kronično zdravljenje s filgrastimom, so poročali o primerih zmanjšane kostne gostote in osteoporoze.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Učinkov prevelikega odmerjanja filgrastima še niso ugotovili.

Če dokončno ukinemo zdravljenje s filgrastimom, število nevtrofilcev v obtoku 1. ali 2. dne za tem pade za 50 %, na običajno raven pa se povrne v obdobju od 1 do 7 dni.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za spodbujanje imunske odzivnosti, kolonije spodbujajoči faktorji, oznaka ATC: L03AA02

Ratiograstim je podobno biološko zdravilo. Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila: <http://www.ema.europa.eu>.

Faktor, ki spodbuja rast granulocitnih kolonij pri človeku (G-CSF), je glikoprotein, ki uravnava nastajanje nevtrofilcev in njihovo sproščanje iz kostnega mozga. Zdravilo Ratiograstim, ki vsebuje rekombinantni človeški G-CSF (filgrastim) v 24-ih urah povzroči izrazito zvišanje števila nevtrofilcev v periferni krvi, medtem ko je zvišanje monocitov manjše. Pri nekaterih bolnikih s hudo kronično nevtropenijo lahko filgrastim sproži rahlo povečanje eozinofilcev in bazofilcev v obtoku; pri nekaterih izmed teh bolnikov je pred zdravljenjem opaziti eozinofilijo ali bazofilijo. Pri priporočenih odmerkih je zvišanje števila nevtrofilcev odvisno od odmerka. Glede na teste kemotaktične in fagocitne funkcije,

nevtrofilci, ki nastanejo kot odgovor na filgrastim, kažejo normalno ali zvečano delovanje. 1. ali 2. dan po koncu zdravljenja s filgrastimom število nevtrofilcev v obtoku pade za 50 %, na običajno raven pa se povrne v obdobju od 1 do 7 dni.

Uporaba zdravila filgrastim pri bolnikih, ki prejemajo citotoksično kemoterapijo, izrazito zmanjša število obolevnost, ublaži resnost in skrajša trajanje nevtropenije in febrilne nevtropenije. Zdravljenje s filgrastimom izrazito skrajša trajanje febrilne nevtropenije, čas jemanja antibiotikov in hospitalizacije po indukciji kemoterapije za akutno mielogeno levkemijo ali mieloablativno terapijo po presaditvi kostnega mozga. V nobenem izmed omenjenih stanj pa zdravljenje s filgrastimom ni vplivalo na zmanjšanje pogostosti zvišane telesne temperature in zabeleženih okužb. Trajanje zvišane telesne temperature se pri bolnikih, ki so prejemali mieloablativno terapijo po presaditvi kostnega mozga, ni skrajšalo.

Uporaba filgrastima, bodisi samostojno bodisi po kemoterapiji, spodbuja izplavljanje krvotvornih matičnih celic v periferni krvi. Te avtologne matične celice iz periferne krvi se lahko zbere in infundira po visoko-odmerni citotoksični kemoterapiji, bodisi namesto ali kot dodatek k presaditvi kostnega mozga. Infuzija matičnih celic iz periferne krvi spodbuja hematopoetično okrevanje, skrajša trajanje tveganja za hemoragične zaplete in zmanjša potrebo po transfuziji trombocitov.

V primerjavi z alogensko presaditvijo kostnega mozga je bilo pri prejemnikih alogenskih matičnih celic iz periferne krvi, zbranih s filgrastimom, opaziti znatno hitrejše hematološko okrevanje, pri čemer je bilo za ponovno tvorbo trombocitov brez podpornega zdravljenja potrebno znatno manj časa.

Ena retrospektivna evropska študija, v kateri so ocenili uporabo G-CSF po alogenski presaditvi kostnega mozga pri bolnikih z akutno levkemijo, je pokazala zvišanje tveganja za GvHD, z zdravljenjem povezano smrtnostjo (TRM - treatment related mortality) in smrtnost pri uporabi G-CSF. V ločeni retrospektivni mednarodni študiji pri bolnikih z akutnimi in kroničnimi mielogenimi levkemijami niso opazili tveganja za GvHD, TRM in smrtnost. Metaanaliza študije alogenskih presaditev, vključno z rezultati devetih prospektivnih randomiziranih preskušanj, 8 retrospektivnih študij in 1 s primerom nadzirane študije ni pokazala učinka na tveganje za akutno GvHD, kronično GvHD ali zgodnjo z zdravljenjem povezano smrtnostjo.

Relativno tveganje (95-% IZ) za GvHD in TRM po zdravljenju z G-CSF po presaditvi kostnega mozga					
<i>Publikacija</i>	<i>Obdobje študije</i>	<i>N</i>	<i>Akutna GvHD stopnje II-IV</i>	<i>Kronična GvHD</i>	<i>TRM</i>
Metaanaliza (2003)	1986-2001 ^a	1.198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Evropska retrospektivna študija (2004)	1992-2002 ^b	1.789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Mednarodna retrospektivna študija (2006)	1995-2000 ^b	2.110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)
^a Analiza vključuje študije, ki zajemajo presaditev kostnega mozga v tem obdobju; nekatere študije uporabljajo GM-CSF (faktor, ki spodbuja rast granulocitno-makrofagnih kolonij)					
^b Analiza vključuje bolnike, ki jim je bil v tem obdobju presajen kostni mozeg					

Pred alogensko presaditvijo matičnih celic iz periferne krvi uporaba filgrastima za izplavljanje matičnih celic pri zdravih darovalcih omogoča, da se zbere ≥ 4 milijone CD34⁺ celic/kg telesne mase prejemnika pri večini darovalcev, ki so bili deležni dveh levkaferez. Zdravi darovalci prejmejo odmerek 10 μ g/kg/dan, ki se jim odmerja po subkutani poti 4 ali 5 dni zapored.

Uporaba filgrastima pri bolnikih, otrocih in odraslih s hudo kongenitalno/ciklično/idiopatično nevtropenijo povzroči trajno zvišanje absolutnega števila nevtrofilcev v periferni krvi ter s tem zmanjšuje okužbe in z njimi povezane zaplete.

Uporaba filgrastima pri bolnikih z okužbo HIV pomaga ohranjati število nevtrofilcev ter tako omogoča predvideno odmerjanje antivirusnih in/ali drugih mielosupresivnih zdravil. Ni dokazov, da bi pri bolnikih, okuženih s HIV, ki so prejeli filgrastim, prišlo do hitrejšega razmnoževanja virusa HIV.

Tako kot pri drugih hematopoetičnih rastnih faktorjih so tudi pri G-CSF pokazali, da *in vitro* spodbuja človeške endoteljske celice.

Učinkovitost in varnost zdravila Ratiograstim sta bili ocenjeni v randomiziranih in nadzorovanih študijah faze III pri bolnikih z rakom dojk, rakom na pljučih in Ne-Hodkinovim limfomom. Med zdravilom Ratiograstim in referenčnim zdravilom ni bilo očitne razlike v zvezi s trajanjem hude nevtropenije in nastanka febrilne nevtropenije.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Randomizirane, enojno slepe navzkrižne študije z enkratnim odmerkom pri 196 zdravih prostovoljcih so pokazale, da je farmakokinetičen profil zdravila Ratiograstim primerljiv s profilom referenčnega zdravila po subkutanem in intravenskem apliciranju.

Očistek filgrastima kaže, da sledi farmakokinetiki prvega reda tako pri subkutanem kot pri intravenskem apliciranju. Razpolovni eliminacijski čas odstranjevanja filgrastima iz telesa znaša približno 3,5 ur; očistek znaša približno 0,6 ml/min/kg. Po neprekinjenem infundiranju filgrastima, ki je pri bolnikih, ki okrevalo po avtologni presaditvi kostnega mozga, trajalo do 28 dni, ni bilo nobenih dokazov kopičenja zdravila v telesu in primerljivih razpolovnih eliminacijskih časov. Med odmerkom in koncentracijo filgrastima v serumu obstaja pozitivna linearna povezava, ne glede na to, ali je bolnik zdravilo prejel po intravenski ali subkutani poti. Po subkutanem aplikaciji priporočenih odmerkov je bila koncentracija seruma naslednjih 8 do 16 ur višja od 10 ng/ml. Volumen porazdelitve v krvi znaša približno 150 ml/kg.

Pri bolnikih z rakom sta bila farmakokinetična profila zdravila Ratiograstim in referenčnega zdravila primerljiva po enkratnem in ponavljajočem odmerku, ki so ga bolniki prejeli po subkutani poti.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Filgrastim so preučevali v konvencionalnih študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, ki so trajale do 1 leta in pri katerih so razkrili spremembe, ki jih je bilo mogoče pripisati pričakovanim farmakološkim učinkom vključno z zvišanjem števila levkocitov, mieloidno hiperplazijo v kostnem mozgu, ekstrapredularno granulocitopoezo in povečanjem vranice. Vse te spremembe so po prenehanju zdravljenja izzvenele.

Učinke filgrastima na prenatalni razvoj so preučevali pri podganah in kuncih. Intravensko (80 µg/kg/dan) dajanje filgrastima kuncem v obdobju organogeneze je bilo toksično za mater, opazili so povečano število spontanih splavov, pogostejšo izgubo zarodka po implantaciji in zmanjšano velikost in maso ploda.

Na osnovi podatkov za drugo zdravilo, ki vsebuje filgrastim in je podobno referenčnem zdravilu, so primerljive ugotovitve ter zvečano število malformacij ploda opazili pri 100 µg/kg/dan, pri odmerku, ki je bil toksičen za mater in ustreza približno 50–90-krat večji sistemski izpostavljenosti kot je izpostavljenost bolnikov, ki se zdravijo s kliničnimi odmerki 5 µg/kg/dan. Raven brez opaženih neželenih učinkov v zvezi s toksičnostjo za zarodek/plod v tej študiji je bila 10 µg/kg/dan, kar je ustrezalo približno 3–5-krat večji sistemski izpostavljenosti kot jo opazimo pri bolnikih, ki so zdravljeni s kliničnimi odmerki.

Pri brejih podganah pri odmerkih do 575 µg/kg/dan niso opazili toksičnosti za mater ali plod. Pri potomcih podgan, ki so jim dali filgrastim v času poroda ali obdobju laktacije, so opazili zamudo v zunanji diferenciaciji in zastoj rasti (≥ 20 µg/kg/dan) in nekoliko zmanjšano stopnjo preživetja (100 µg/kg/dan).

Filgrastim ni imel vpliva na plodnost podganjih samčkov ali samic.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

očetna kislina, koncentrirana; ledocet
natrijev hidroksid
sorbitol (E420)
polisorbat 80
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila Ratiograstim ne smemo mešati z raztopino natrijevega klorida.

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

Če ni razredčeno v skladu z navodili v poglavju 6.6, se razredčen filgrastim lahko adsorbira na steklene in plastične materiale.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

Po redčenju: razredčena raztopina za infundiranje ostane kemično in fizikalno stabilna še 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Z mikrobiološkega vidika morate zdravilo porabiti takoj. Če zdravila ne porabite takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje hranjenja pred uporabo in ti ne bi smeli trajati dlje kot 24 ur pri temperaturi med 2 in 8 °C, razen če postopek redčenja ni potekal v nadzorovanih in preverjeno aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Znotraj roka uporabnosti lahko zdravilo za ambulantno uporabo vzamete iz hladilnika (2 °C – 8 °C) in ga shranite pri temperaturi do 25 °C za enkratno obdobje do 4 dni. Če zdravila ne uporabite v 4 dneh, ga lahko vrnete nazaj v hladilnik (2 °C – 8 °C) do izteka roka uporabnosti. Injekcijske brizge zavržite, če ste jih shranjevali pri temperaturi nad 8 °C več kot 4 dni.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Napolnjena injekcijska brizga stekla tipa I s trajno pritrjeno nerjavečo jekleno iglo in z varnostnim pripomočkom za preprečevanje poškodbe zaradi vboda z iglo in ponovne uporabe ali brez njega.

Ratiograstim 30 milijonov i.e./0,5 ml raztopina za injiciranje/infundiranje

Pakiranja po 1, 5 ali 10 napolnjenih injekcijskih brizg z 0,5 ml raztopine ali skupna pakiranja z 10 (2 pakiranja po 5) napolnjenimi injekcijskimi brizgami z 0,5 ml raztopine.

Ratiograstim 48 milijonov i.e./0,8 ml raztopina za injiciranje/infundiranje

Pakiranja po 1, 5 ali 10 napolnjenih injekcijskih brizg z 0,8 ml raztopine ali skupna pakiranja z 10 (2 pakiranja po 5) napolnjenimi injekcijskimi brizgami z 0,8 ml raztopine.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Če je potrebno, lahko zdravilo Ratiograstim razredčite v raztopini glukoze za infundiranje 50 mg/ml (5 %).

Zdravila nikoli ne smete razredčiti v tolikšni meri, da bi koncentracija padla pod 0,2 milijona i.e. (2 µg).

Pred uporabo morate raztopino vizualno pregledati. Uporabite lahko samo bistre raztopine brez delcev.

Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo filgrastim v koncentraciji, ki je nižja od 1,5 milijona i.e. (15 µg) na ml, morate končni koncentraciji 2 mg/ml dodati še raztopino humanega albumina (»human serum albumin« - HSA).

Primer: V injekciji s končnim volumnom 20 ml, morate k celotnemu odmerku filgrastima z manj kot 30 milijonov i.e. (300 µg) dodati 0,2 ml 20 % raztopine humanega albumina.

Če je razredčeno v raztopine glukoze 50 mg/ml (5 %) za infundiranje, je zdravilo Ratiograstim kompatibilno s steklom in vrsto plastičnih snovi, med katerimi so PVC, poliolefin (kopolimer polipropilena in polietilena) in polipropilen.

Zdravilo Ratiograstim ne vsebuje konzervansov. Ker obstaja tveganje mikrobne kontaminacije so z zdravilom Ratiograstim napolnjene brizge namenjene izključno enkratni uporabi.

Če je zdravilo Ratiograstim pomotoma izpostavljeno temperaturam pod lediščem, to ne škoduje njegovi stabilnosti.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ratiograstim 30 milijonov i.e./0,5 ml raztopina za injiciranje/infundiranje

EU/1/08/444/001

EU/1/08/444/002

EU/1/08/444/003

EU/1/08/444/004

EU/1/08/444/009

EU/1/08/444/010

Ratiograstim 48 milijonov i.e./0,8 ml raztopina za injiciranje/infundiranje

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. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15. september 2008.

Datum zadnjega podaljšanja: 19. julij 2013.

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN
PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

UAB Teva Baltics
Molėtų pl. 5
08409 Vilnius
Litva

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Teva Biotech GmbH
Dornierstraße 10
89079 Ulm
Nemčija

Merckle GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Nemčija

V natisnjenem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Zunanja ovojnina

1. IME ZDRAVILA

Ratiograstim 30 M i.e./0,5 ml raztopina za injiciranje/infundiranje

filgrastim

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 30 milijonov mednarodnih enot [i.e.] (300 mikrogramov) filgrastima v 0,5 ml (60 M i.e./ml, 600 mikrogramov/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidroksid, očetna kislina, koncentrirana; ledocet, sorbitol, polisorbitat 80, voda za injekcije. Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje/infundiranje

1 napolnjena injekcijska brizga, ki vsebuje 0,5 ml

1 napolnjena injekcijska brizga z varnostnim pripomočkom, ki vsebuje 0,5 ml

5 napoljenih injekcijskih brizg, ki vsebujejo 0,5 ml

5 napoljenih injekcijskih brizg z varnostnim pripomočkom, ki vsebujejo 0,5 ml

10 napoljenih injekcijskih brizg, ki vsebujejo 0,5 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

subkutana in intravenska uporaba

Samo za enkratno uporabo.

Uporabljajte v skladu s spodnjimi navodili:

Škatla za predpisan odmerek

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po redčenju uporabiti v 24 urah.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/08/444/001 1 napolnjena injekcijska brizga
EU/1/08/444/002 5 napolnjenih injekcijskih brizg
EU/1/08/444/004 10 napolnjenih injekcijskih brizg brez
EU/1/08/444/009 1 napolnjena injekcijska brizga z varnostnim pripomočkom
EU/1/08/444/010 5 napolnjenih injekcijskih brizg z varnostnim pripomočkom

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Ratiograstim 30 M i.e./0,5 ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Zunanja ovojnina

1. IME ZDRAVILA

Ratiograstim 48 M i.e./0,8 ml raztopina za injiciranje/infundiranje

filgrastim

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN (S)

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 48 milijonov mednarodnih enot [i.e.] (480 mikrogramov) zdravila filgrastim v 0,8 ml (60 M i.e./ml, 600 mikrogramov/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidroksid, očetna kislina, koncentrirana; ledocet sorbitol, polisorbitat 80, voda za injekcije. Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje/infundiranje

1 napolnjena injekcijska brizga, ki vsebuje 0,8 ml

1 napolnjena injekcijska brizga z varnostnim pripomočkom, ki vsebuje 0,8 ml

5 napoljenih injekcijskih brizg, ki vsebujejo 0,8 ml

5 napoljenih injekcijskih brizg z varnostnim pripomočkom, ki vsebujejo 0,8 ml

10 napoljenih injekcijskih brizg, ki vsebujejo 0,8 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

subkutana in intravenska uporaba

Samo za enkratno uporabo.

Uporabljajte v skladu s spodnjimi navodili:

Škatla za predpisani odmerek

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po redčenju uporabiti v 24 urah.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/08/444/005 1 napolnjena injekcijska brizga
EU/1/08/444/006 5 napolnjenih injekcijskih brizg
EU/1/08/444/008 10 napolnjenih injekcijskih brizg
EU/1/08/444/011 1 napolnjena injekcijska brizga z varnostnim pripomočkom
EU/1/08/444/012 5 napolnjenih injekcijskih brizg z varnostnim pripomočkom

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Ratiograstim 48 M i.e./0,8 ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Nalepka na zunanji ovojnini skupnih pakiranj s podatki »Blue Box«

1. IME ZDRAVILA

Ratiograstim 30 M i.e./0,5 ml raztopina za injiciranje/infundiranje

filgrastim

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 30 milijonov mednarodnih enot [i.e.] (300 mikrogramov) zdravila filgrastim v 0,5 ml (60 M i.e./ml, 600 mikrogramov/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidroksid, očetna kislina, koncentrirana; ledocet, sorbitol, polisorbitat 80, voda za injicije. Pred uporabo preberite priloženo navodilo

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje/infundiranje

Skupno pakiranje: 10 (2 pakiranj po 5) napoljenih injekcijskih brizg, ki vsebujejo 0,5 ml.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

subkutana in intravenska uporaba

Samo za enkratno uporabo.

Uporabljajte v skladu s spodnjimi navodili:

Škatla za predpisani odmerek

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po redčenju uporabiti v 24 urah.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/08/444/003 2 x 5 napolnjenih injekcijskih brizg

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Nalepka na zunanji ovojnini skupnih pakiranj s podatki »Blue Box«

1. IME ZDRAVILA

Ratiograstim 48 M i.e./0,8 ml raztopina za injiciranje/infundiranje

filgrastim

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Vsaka napolnjena injekcijska brizga vsebuje 48 milijonov mednarodnih enot [i.e.] (480 mikrogramov) zdravila filgrastim v 0,8 ml (60 M i.e./ml, 600 mikrogramov/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidroksid, očetna kislina, koncentrirana; ledocet, sorbitol, polisorbitat 80, voda za injicije. Pred uporabo preberite priloženo navodilo

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje/infundiranje

Skupno pakiranje: 10 (2 pakiranj po 5) napoljenih injekcijskih brizg, ki vsebujejo 0,8 ml.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

subkutana in intravenska uporaba

Samo za enkratno uporabo.

Uporabljajte v skladu s spodnjimi navodili:

Škatla za predpisani odmerek

6. POSEBNA OPOZORILA O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po redčenju uporabiti v 24 urah.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/08/444/007 2 x 5 napolnjenih injekcijskih brizg

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA VMESNI OVOJNINI

Skupno pakiranje – brez podatkov »Blue Box«

1. IME ZDRAVILA

Ratiograstim 30 M i.e./0,5 ml raztopina za injiciranje/infundiranje

filgrastim

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 30 milijonov mednarodnih enot [i.e.] (300 mikrogramov) zdravila filgrastim v 0,5 ml (60 M i.e./ml, 600 mikrogramov/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidroksid, očetna kislina, koncentrirana; ledocet, sorbitol, polisorbitat 80, voda za injicije. Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje/infundiranje

5 napoljenih injekcijskih brizg, ki vsebujejo 0,5 ml. Skupno pakiranje, ni mogoče prodajati ločeno.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

subkutana in intravenska uporaba

Samo za enkratno uporabo.

Uporabljajte v skladu s spodnjimi navodili:

Škatla za predpisani odmerek

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po redčenju uporabiti v 24 urah.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/08/444/003 2 x 5 napolnjenih injekcijskih brizg

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Ratiograstim 30 M i.e./0.5 ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA VMESNI OVOJNINI

Skupno pakiranje – brez podatkov »Blue Box«

1. IME ZDRAVILA

Ratiograstim 48 M i.e./0,8 ml raztopina za injiciranje/infundiranje

filgrastim

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 48 milijonov mednarodnih enot [i.e.] (480 mikrogramov) zdravila filgrastim v 0,8 ml (60 M i.e./ml, 600 mikrogramov/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidroksid, očetna kislina, koncentrirana; ledocet, sorbitol, polisorbitat 80, voda za injicije. Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje/infundiranje

5 napoljenih injekcijskih brizg, ki vsebujejo 0,8 ml. Skupno pakiranje, ni mogoče prodajati ločeno.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

subkutana in intravenska uporaba

Samo za enkratno uporabo.

Uporabljajte v skladu s spodnjimi navodili:

Škatla za predpisani odmerek

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po redčenju uporabiti v 24 urah.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/08/444/007 2 x 5 napolnjenih injekcijskih brizg

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Ratiograstim 48 M i.e./0,8 ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Napolnjena injekcijska brizga

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Ratiograstim 30 M i.e./0,5 ml raztopina za injiciranje/infundiranje

filgrastim

s.c.

i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Napolnjena injekcijska brizga

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Ratiograstim 48 M i.e./0,8 ml raztopina za injiciranje/infundiranje

filgrastim

Subkutana uporaba

Intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,8 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Ratiograstim 30 milijonov i.e./0,5 ml raztopina za injiciranje/infundiranje Ratiograstim 48 milijonov i.e./0,8 ml raztopina za injiciranje/infundiranje

filgrastim

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Ratiograstim in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Ratiograstim
3. Kako uporabljati zdravilo Ratiograstim
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Ratiograstim
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Informacije za injiciranje zdravila
8. Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju

1. Kaj je zdravilo Ratiograstim in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Ratiograstim

Zdravilo Ratiograstim je rastni faktor za bele krvničke (granulocitne kolonije stimulirajoči faktor) in spada v skupino zdravil, imenovanih citokini. Rastni faktorji so beljakovine, ki jih telo naravno proizvaja, vendar pa jih je mogoče izdelati tudi s pomočjo biotehnologije za uporabo kot zdravilo. Zdravilo Ratiograstim deluje tako, da spodbuja kostni mozeg, da proizvaja več belih krvničk.

Za kaj uporabljamo zdravilo Ratiograstim

Zmanjšanje števila belih krvničk (nevtropenija) se lahko pojavi zaradi številnih razlogov in zmanjša sposobnost telesa za boj proti okužbam. Zdravilo Ratiograstim spodbuja kostni mozeg k hitremu proizvajanju novih belih krvničk.

Zdravilo Ratiograstim lahko uporabljamo:

- za povečevanje števila belih krvničk po zdravljenju s kemoterapijo, kot pomoč pri preprečevanju okužb;
- za povečanje števila belih krvničk po presaditvi kostnega mozga, kot pomoč pri preprečevanju okužb;
- pred visokimi odmerki kemoterapije, da kostni mozeg proizvede več matičnih celic, ki jih je mogoče odvzeti in vrniti po zdravljenju. Te lahko odvzamejo od vas ali od darovalca. Matične celice se vrnejo v kostni mozeg in tvorijo krvničke;
- za povečevanje števila belih krvničk, če imate hudo kronično nevtropenijo, kot pomoč pri preprečevanju okužb;
- pri bolnikih z napredovalo okužbo z virusom HIV, kar bo pripomoglo k zmanjšanju tveganja za okužbe.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Ratiograstim

Ne uporabljajte zdravila Ratiograstim

- če ste alergični na filgrastim ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Ratiograstim se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Pred začetkom zdravljenja se posvetujte z zdravnikom, če imate:

- anemijo srpastih celic, saj lahko to zdravilo povzroči srpastocelično krizo.
- osteoporozo (bolezen kosti).

Med zdravljenjem z zdravilom Ratiograstim takoj obvestite zdravnika, če:

- se vam pojavijo nenadni znaki alergije, kot so izpuščaji, srbečica ali koprivnica na koži, otekanje obraza, ustnic, jezika ali drugih delov telesa, kratka sapa, piskajoče ali oteženo dihanje. To so lahko znaki hude alergijske reakcije (preobčutljivost).
- opazite zabuhlost obraza ali gležnjev, kri v urinu ali rjavo obarvan urin, ali če opazite, da urinirate manj kot običajno (glomerulonefritis).
- imate bolečine v zgornjem levem delu trebuha, bolečine pod levo stranjo prsnega koša ali na vrhu leve rame (to so lahko simptomi povečane vranice (splenomegalija) ali možnega pretrganja vranice).
- opazite neobičajno krvavitev ali modrice (to so lahko simptomi zmanjšanja števila trombocitov (trombocitopenija) z zmanjšano sposobnostjo strjevanja krvi).
- imate simptome vnetja aorte (velike žile, ki prenaša kri od srca po telesu); o tem so redko poročali pri bolnikih z rakom in zdravih darovalcih. Simptomi lahko vključujejo povišano telesno temperaturo, bolečine v trebuhu, slabo počutje, bolečine v hrbtu in povišane vrednosti vnetnih označevalcev. Povejte zdravniku, če se pri vas pojavijo ti simptomi.

Izguba odziva na filgrastim

Če se ne odzivite več na zdravljenje s filgrastimom ali z njim ni mogoče vzdrževati odziva, bo zdravnik preučil razloge za to, vključno s tem ali so se vam pojavila protitelesa, ki nevtralizirajo delovanje filgrastima.

Zdravnik vas bo morda želel pozorno spremljati, glejte poglavje 4 v teh navodilih za uporabo.

Če ste bolnik s hudo kronično nevtropenijo, lahko pri vas obstaja tveganje za nastanek krvnega raka (levkemija, mielodisplastični sindrom (MDS – *myelodysplastic syndrome*)). O vašem tveganju za razvoj krvnega raka in preiskavah, ki jih je treba opraviti, se posvetujte s svojim zdravnikom. Če se pri vas razvije krvni rak ali je verjetno, da se bo, zdravila Ratiograstim ne smete uporabljati, razen če vam tega ne naroči vaš zdravnik.

Če ste darovalec matičnih celic, morate biti stari med 16 in 60 let.

Bodite posebej previdni pri drugih zdravilih, ki spodbujajo bele krvničke

Zdravilo Ratiograstim sodi v skupino zdravil, ki spodbujajo nastanek belih krvničk. Vaš zdravstveni delavec mora vedno zabeležiti točno ime zdravila, ki ga uporabljate.

Druga zdravila in zdravilo Ratiograstim

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Uporabe zdravila Ratiograstim pri nosečnicah in doječih ženskah niso preskušali.

Uporaba zdravila Ratiograstim med nosečnostjo ni priporočljiva.

Pomembno je, da svojemu zdravniku poveste, če:

- ste noseči ali dojite,
- menite, da bi lahko bili noseči ali
- načrtujete zanositev.

Če med zdravljenjem z zdravilom Ratiograstim zanosite, o tem obvestite svojega zdravnika. Razen če vam zdravnik ne naroči drugače, morate med uporabo zdravila Ratiograstim prenehati z dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Ratiograstim ima lahko blag vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev. To zdravilo lahko povzroči omotico. Pred vožnjo avtomobila ali upravljanjem strojev je priporočljivo počakati, da vidite, kako se počutite po tem, ko uporabite zdravilo Ratiograstim.

Zdravilo Ratiograstim vsebuje sorbitol

To zdravilo vsebuje 50 mg sorbitola v vsakem ml raztopine.

Za intravensko uporabo

Sorbitol je vir fruktoze. Če imate (ali ima vaš otrok) dedno intoleranco za fruktozo, redko genetsko bolezen, vi (ali vaš otrok) ne smete dobiti tega zdravila. Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo ne morejo razgraditi fruktoze, kar lahko povzroči resne neželene učinke. Preden boste dobili zdravilo, morate zdravniku povedati, da imate (ali ima vaš otrok) dedno intoleranco za fruktozo. Povedati morate tudi, če vaš otrok ne more več uživati sladke hrane ali pijače, ker mu je po njej slabo, bruha ali ima težave, kot so napihnjenost, želodčni krči ali driska.

Zdravilo Ratiograstim vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na napolnjeno brizgo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako uporabljati zdravilo Ratiograstim

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Kako se daje zdravilo Ratiograstim in koliko ga moram vzeti?

Zdravilo Ratiograstim običajno dajemo vsakodnevno v obliki injekcije v tkivo tik pod kožo (temu pravimo subkutana injekcija). Prav tako ga je mogoče dajati kot vsakodnevno počasno injekcijo v žilo (temu pravimo intravenska infuzija). Običajni odmerek je odvisen od vaše bolezni in telesne mase. Zdravnik vam bo povedal, koliko zdravila Ratiograstim morate vzeti.

Bolniki, ki imajo po kemoterapiji presaditev kostnega mozga:

Običajno boste prvi odmerek zdravila Ratiograstim prejeli vsaj 24 ur po kemoterapiji in vsaj 24 ur po presaditvi kostnega mozga.

Vi oziroma osebe, ki skrbijo za vas, se lahko naučite, kako dajati podkožne injekcije tako, da lahko zdravljenje nadaljujete doma. Vendar pa tega ne poskušajte, če vas zdravstveni delavec za to ni najprej ustrezno usposobil.

Koliko časa bom moral jemati zdravilo Ratiograstim?

Zdravilo Ratiograstim boste morali jemati, dokler ne bo število belih krvničk v vaši krvi normalno. Za spremljanje števila belih krvničk bodo potrebne redne krvne preiskave. Zdravnik vam bo povedal, koliko časa morate jemati zdravilo Ratiograstim.

Uporaba pri otrocih

Zdravilo Ratiograstim uporabljamo za zdravljenje otrok, ki prejemajo kemoterapijo ali ki imajo močno zmanjšano število belih krvničk (nevtropenija). Odmerjanje pri otrocih, ki prejemajo kemoterapijo, je enako kot pri odraslih.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Ratiograstim, kot bi smeli

Ne povečajte odmerka, ki vam ga je dal zdravnik. Če ste uporabili večji odmerek zdravila Ratiograstim, kot bi smeli, se čimprej posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Ratiograstim

Če ste izpustili injekcijo ali ste si injicirali premalo zdravila, se čim prej posvetujte z zdravnikom. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pomembni neželeni učinki

Pomembno je, da takoj obvestite zdravnika

- če se vam pojavi alergijska reakcija, vključno z oslabelostjo, padcem krvnega tlaka, težavami z dihanjem, zatekanjem obraza (anafilaksa), kožnim izpuščajem, srbečim izpuščajem (koprivnica), otekanjem obraza, ustnic, jezika ali grla (angioedem) in kratko sapo (dispneja).
- če se vam pojavijo kašelj, vročina ali težave z dihanjem (dispneja), saj je to lahko znak sindroma akutne dihalne stiske (ARDS – *Acute Respiratory Distress Syndrome*).
- če imate poškodbo ledvic (glomerulonefritis). Pri bolnikih, ki prejemajo filgrastim, so opazili poškodbo ledvic. Če opazite zabuhlost obraza ali gležnjev, kri v urinu ali rjavo obarvan urin, ali če opazite, da urinirate manj kot običajno, takoj pokličite svojega zdravnika.
- če se vam pojavi kateri od naslednjih neželenih učinkov ali kombinacija teh neželenih učinkov:
 - oteklost ali zabuhlost, ki jo lahko spremlja manj pogostejše odvajanje urina, težko dihanje, oteklost trebuha in občutek polnosti ter splošen občutek utrujenosti. Ti simptomi se na splošno pojavijo hitro.
To so lahko simptomi motnje, imenovane "sindrom kapilarne prepustnosti", ki povzroči puščanje krvi iz drobnih krvnih žilic v telesu, ki zahteva nujno zdravniško pomoč.
- če se vam pojavi kombinacija katerihkoli izmed naslednjih neželenih učinkov:
 - vročina ali drhtenje ali hudo mrazenje, hiter srčni utrip, zmedenost ali dezorientiranost, kratka sapa, izjemna bolečina ali nelagodje ter lepljiva ali znojna koža.
To so lahko simptomi bolezenskega stanja, imenovanega "sepsa" (ki jo imenujemo tudi »zastrupitev krvi«), hude okužbe z vnetnim odzivom po vsem telesu, ki je lahko smrtno nevarna in zahteva nujno medicinsko pomoč.
- če imate bolečine v zgornjem levem delu trebuha, bolečine pod levo stranjo prsnega koša ali na vrhu rame, saj gre lahko za težave z vranico (povečana vranica (splenomegalija) ali pretrganje vranice).
- če vas zdravijo zaradi hude kronične nevtropenije in imate kri v urinu (hematurija). Če se pri vas pojavi ta neželeni učinek ali če v urinu odkrijejo beljakovine (proteinurija), bo morda zdravnik redno preverjal vaš urin.

Pogost neželeni učinek uporabe zdravila Ratiograstim so bolečine v mišicah in kosteh (mišično-skeletne bolečine), ki jih je mogoče lajšati s standardnimi protibolečinskimi zdravili (analgetiki). Pri bolnikih, ki so prejeli matične celice druge osebe ali so jim presadili kostni mozeg, se lahko pojavi reakcija presadka proti gostitelju (GvHD – *Graft versus Host Disease*). To je reakcija celic darovalca proti bolniku, ki je prejel presadek. Znaki in simptomi vključujejo izpuščaj na dlaneh in podplatih, razjede v ustih, črevesju, jetrih, koži ali očeh, pljučih, vagini in sklepkih.

Pri zdravih darovalcih matičnih celic se lahko opazi povečanje števila belih krvničk (levkocitoza) in zmanjšanje števila trombocitov. Zmanjšanje števila trombocitov zmanjša sposobnost strjevanja vaše krvi (trombocitopenija). To bo spremljal vaš zdravnik.

Lahko se pojavijo naslednji neželeni učinki:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- zmanjšanje števila trombocitov, kar zmanjša sposobnost strjevanja krvi (trombocitopenija)
- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (anemija)
- glavobol
- driska
- bruhanje
- siljenje na bruhanje
- neobičajno izpadanje ali redčenje las (alopecija)
- utrujenost
- občutljivost in zatekanje sluznice prebavnega trakta, ki poteka od ust do zadnjika (vnetje sluznice)
- vročina (pireksija)

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- vnetje pljuč (bronhitis)
- okužba zgornjih dihal
- okužba sečil
- zmanjšan apetit
- težave s spanjem (nespečnost)
- omotica
- zmanjšan občutek občutljivosti, zlasti na dotik (hipestezijska)
- mravljinčenje ali odrevenelost dlani ali stopal (parestezijska)
- nizek krvni tlak (hipotenzija)
- visok krvni tlak (hipertenzija)
- kašelj
- izkašljevanje krvi (hemoptiza)
- bolečina v ustih in žrelu (orofaringealna bolečina)
- krvavitev iz nosu (epistaksa)
- zaprtje
- bolečina v ustih
- povečana jetra (hepatomegalija)
- izpuščaji
- pordelost kože (eritem)
- mišični krči
- bolečine pri uriniranju (disurija)
- bolečina v prsnem košu
- bolečina
- splošna oslabeledost (astenija)
- splošno slabo počutje
- otekanje dlani in stopal (periferni edem)
- zvišanje določenih encimov v krvi
- spremembe v kemijski sestavi krvi
- transfuzijska reakcija

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- povečanje števila belih krvnih celic (levkocitoza)
- alergijska reakcija (preobčutljivost)
- zavrnitev presajenega kostnega mozga (reakcija presadka proti gostitelju)
- povečane ravni sečne kisline v krvi, kar lahko povzroči putiko (hiperurikemija) (zvečanje vrednosti sečne kisline v krvi)
- okvara jeter, ki jo povzroči zamašitev drobnih ven v jetrih (venookluzivna bolezen)

- pljuča ne delujejo, kot bi morala, kar povzroča zasoplost (odpoved dihanja)
- oteklina in/ali tekočina v pljučih (pljučni edem)
- vnetje pljuč (intersticijska bolezen pljuč)
- nenormalne rentgenske slike pljuč (pljučna infiltracija)
- krvavitev iz pljuč (pljučna hemoragija)
- pomanjkanje absorpcije kisika v pljučih (hipoksija)
- izbočen kožni izpuščaj (makulopapulozni izpuščaj)
- bolezen, zaradi katere postajajo kosti manj goste in zato šibkejše, bolj krhke in bolj nagnjene k zlomom (osteoporoza)
- reakcija na mestu injiciranja

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- huda bolečina v kosteh, prsnem košu, trebuhu ali sklepih (srpastocelična anemija s krizo)
- nenadna življenjsko ogrožajoča alergijska reakcija (anafilaktična reakcija)
- bolečina v sklepih in zatekanje sklepov, podobno putiki (pseudoputika)
- spremenjeno telesno uravnavanje tekočin, ki lahko povzroči zabuhlost (motnje volumna tekočine)
- vnetje krvnih žil v koži (kožni vaskulitis)
- boleče izbočene razjede slivnate barve na okončinah in včasih na obrazu in vratu, skupaj z vročino (Sweetov sindrom)
- poslabšanje revmatoidnega artritisa
- neobičajne spremembe urina
- zmanjšana gostota kosti
- vnetje aorte (velike žile, ki prenaša kri od srca po telesu), glejte poglavje 2.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Ratiograstim

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na napolnjeni injekcijski brizgi poleg oznake 'EXP'. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Znotraj roka uporabnosti lahko zdravilo za ambulantno uporabo vzamete iz hladilnika (2 °C – 8 °C) in ga shranite pri temperaturi do 25 °C za enkratno obdobje do 4 dni. Če zdravila ne uporabite v 4 dneh, ga lahko vrnete nazaj v hladilnik (2 °C – 8 °C) do izteka roka uporabnosti. Injekcijske brizge zavržite, če ste jih shranjevali pri temperaturi nad 8 °C več kot 4 dni.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je motno ali da so v njem delci.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Ratiograstim

- Učinkovina je filgrastim. 1 ml raztopine za injiciranje/infundiranje vsebuje 60 milijonov mednarodnih enot [i.e.] (600 mikrogramov) filigrastima.
Ratiograstim 30 milijonov i.e./0,5 ml: ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 30 milijonov mednarodnih enot [i.e.] (300 mikrogramov) filigrastima v 0,5 ml raztopine.
Ratiograstim 48 milijonov i.e./0,8 ml: ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 48 milijonov mednarodnih enot [i.e.] (480 mikrogramov) filigrastima v 0,8 ml raztopine.
- Druge sestavine zdravila so: natrijev hidroksid, očetna kislina, koncentrirana; ledocet, sorbitol, polisorbitat 80, voda za injekcije.

Izgled zdravila Ratiograstim in vsebina pakiranja

Zdravilo Ratiograstim je raztopina za injiciranje/infundiranje v napolnjeni injekcijski brizgi z varnostnim pripomočkom ali brez njega. Zdravilo Ratiograstim je bistra in brezbarvna raztopina. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 0,5 ml ali 0,8 ml raztopine.

Zdravilo Ratiograstim je na voljo v pakiranjih po 1, 5 ali 10 napolnjenih injekcijskih brizg ali v obliki skupnih pakiranj po 10 (2 pakiranj po 5) napolnjenih injekcijskih brizg. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Nemčija

Proizvajalec

Teva Biotech GmbH
Dornierstraße 10
89079 Ulm
Nemčija

Merckle GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

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

France

Laboratoires Biogaran
Tél: +33 800970109

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

7. Navodila za samoinjiciranje

To poglavje vsebuje podatke o tem, kako si sami injicirate zdravilo Ratiograstim. Pomembno je, da si injekcije ne poskušate dati sami, če vas nista zdravnik ali medicinska sestra tega posebej naučila. Če ste negotovi glede samoinjiciranja ali če imate kakšna vprašanja, se za pomoč obrnite na svojega zdravnika ali medicinsko sestro.

Pomembno je, da uporabljene brizge odložite v vsebnik odporen na vbode.

Kako si sami vbrizgate zdravilo Ratiograstim?

Injekcijo si boste morali dati v tkivo tik pod kožo. Temu pravimo subkutano injiciranje. Injekcije si boste morali vsak dan dajati približno ob istem času.

Oprema, ki jo boste potrebovali

Za subkutano samoinjiciranje boste potrebovali:

- napolnjeno injekcijsko brizgo z zdravilom Ratiograstim,
- alkoholne krpice ali podobno,
- vsebnik, odporen na vbode (plastičen vsebnik, ki ga dobite v bolnišnici ali lekarni), tako da boste lahko varno odlagali uporabljene brizge.

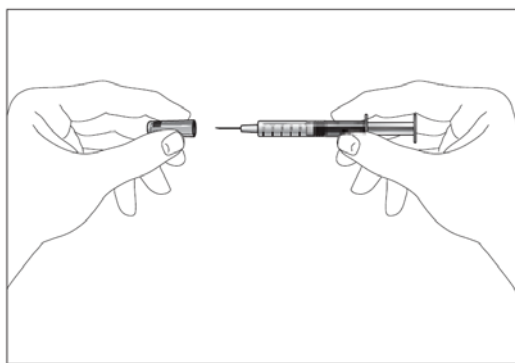
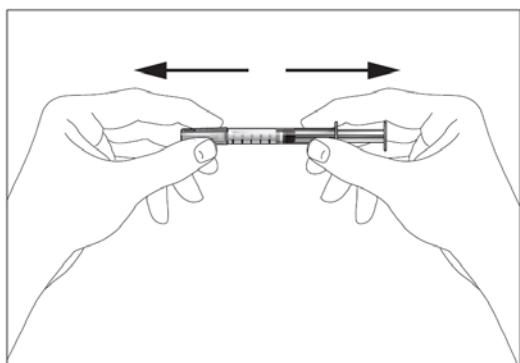
Kaj moram narediti, preden si dam subkutano injekcijo zdravila Ratiograstim?

1. Potrudite se, da si boste zdravilo vbrizgali vsak dan ob približno enakem času.
2. Vzemite napolnjeno injekcijsko brizgo z zdravilom Ratiograstim iz hladilnika.
3. Preverite datum izteka roka uporabnosti zdravila na nalepki napolnjene injekcijske brizge (EXP:). Ne uporabite ga, če je zadnji dan navedenega meseca že potekel.
4. Preverite videz raztopine zdravila Ratiograstim. Tekočina mora biti bistra in brezbarvna. Če so v njej delci, je ne smete uporabiti.
5. Da bo injiciranje manj neprijetno, pustite napolnjeno injekcijsko brizgo stati 30 minut zunaj hladilnika. Zdravila Ratiograstim *ne smete* segrevati na kak drug način (na primer v mikrovalovni pečici ali v vroči vodi).
6. *Ne* snemajte pokrovčka z injekcijske brizge, dokler niste pripravljeni na injiciranje.
7. **Temeljito si umijte roke.**
8. Poiščite si udoben, dobro osvetljen prostor in si pripravite vse, kar boste potrebovali, tako da bo pri roki (z zdravilom Ratiograstim napolnjeno injekcijsko brizgo, alkoholne krpice in vsebnik, odporen na vbode).

Kako si pripravim z zdravilom Ratiograstim napolnjeno injekcijo?

Pred injiciranjem zdravila Ratiograstim morate narediti naslednje:

1. Primite injekcijsko brizgo ter nežno in brez sukanja potegnite pokrovček z igle. Potegnite ga naravnost dol, kot prikazujeta sliki 1 in 2. Ne dotaknite se igle in ne pritiskajte na bat.



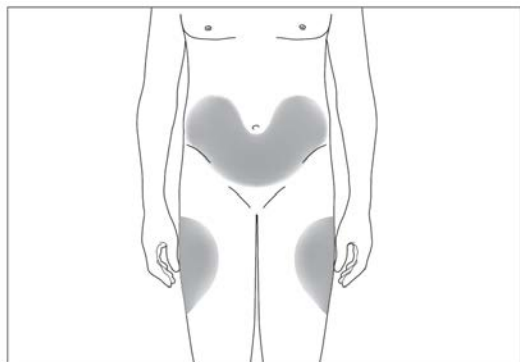
2. V napoljnjeni injekcijski brizgi lahko opazite majhen zračni mehurček. Če so v raztopini mehurčki, s prsti nežno potrkajte po brizgi, da se dvignejo na vrh brizge. Brizgo držite v pokončnem položaju, potisnite bat navzgor, tako da iz brizge iztisnete zračne mehurčke.

3. Na telesu brizge je zarisano merilo. Bat potisnite navzgor do številke (ml), ki se sklada z odmerkom zdravila Ratiograstim, ki vam ga je predpisal vaš zdravnik.
4. Še enkrat preverite, če je v brizgi ustrezen odmerek zdravila Ratiograstim.
5. Zdaj lahko napolnjeno injekcijsko brizgo uporabite.

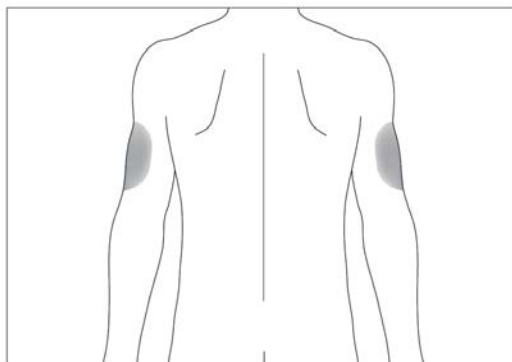
Kam naj si dam injekcijo?

Najprimernejši mesti za samoinjiciranje sta:

- zgornji del stegen; in
- trebuh, razen predela okrog popka (glejte sliko 3).



3



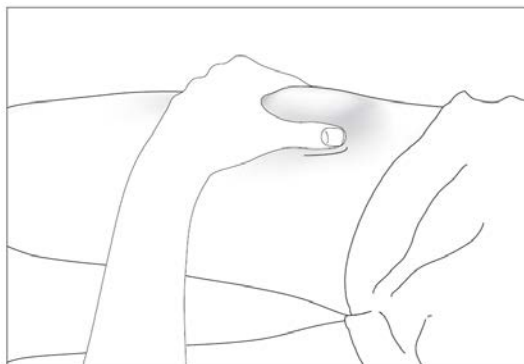
4

Če vam daje injekcijo kdo drug, vam jo lahko da tudi v zadnji del nadlakti (glejte sliko 4).

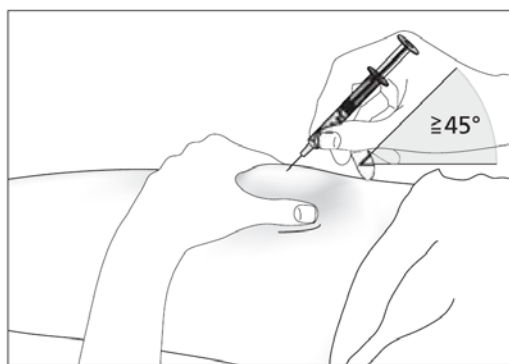
Mesto vboda spreminjajte pri vsakem injiciranju in se tako izognite vnetju.

Kako naj si dam injekcijo?

1. Razkužite si kožo z alkoholno krpico in primite kožo s palcem in kazalcem, ne da bi jo stiskali (glejte sliko 5).
2. Potisnite iglo do konca v kožo, kot vam je pokazal zdravnik ali medicinska sestra (glejte sliko 6).
3. Nekoliko izvlecite bat, da se prepričate, da niste prebodli krvne žile. Če v injekcijski brizgi opazite kri, iglo izvlecite in jo zabodite v drugo mesto.
4. Tekočino injicirajte počasi in enakomerno; pri tem ves čas s palcem in kazalcem držite kožno gubo.
5. Zdravilo si injicirajte v tolikšnem odmerku, kot vam ga je predpisal zdravnik.
6. Ko tekočino injicirate, izvlecite iglo in spustite kožo.
7. Vsako injekcijsko iglo uporabite samo za eno injiciranje. Zdravila Ratiograstim, ki morebiti ostane v injekcijski brizgi, ne smete več uporabiti.



5



6

Ne pozabite

Če imate kakršnekoli težave, naj vas ne bo strah poprositi svojega zdravnika ali medicinske sestre za pomoč in nasvet.

Odlaganje rabljenih injekcijskih brizg

- Ne nameščajte pokrovčka nazaj na uporabljene igle.
- Uporabljene brizge odložite v vsebnik, odporen na vbode; vsebnik hranite izven dosega otrok.
- Poln vsebnik odvrzite v skladu z navodili, ki ste jih dobili pri vašem zdravniku ali farmacevtu.
- Uporabljenih brizg nikoli ne odložite v koš, ki ga uporabljate za odlaganje ostalih gospodinjskih odpadkov.

8. Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju

Zdravilo Ratiograstim ne vsebuje konzervansov. Ker obstaja tveganje mikrobnih kontaminacij, so z zdravilom Ratiograstim napolnjene brizge namenjene izključno enkratni uporabi.

Če je zdravilo Ratiograstim pomotoma izpostavljeno temperaturam pod lediščem, to ne škoduje njegovi stabilnosti.

Zdravila Ratiograstim ne smemo mešati z raztopino natrijevega klorida. Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena spodaj. Če ni razredčen v skladu s spodnjimi navodili, se razredčen filgrastim lahko adsorbira na steklene in plastične materiale.

Če je potrebno, lahko zdravilo Ratiograstim razredčite v raztopini glukoze 50 mg/ml (5 %) za infundiranje. Zdravila nikoli ne smete razredčiti v tolikšni meri, da bi končna koncentracija padla pod 0,2 milijona i.e. (2 µg). Pred uporabo morate raztopino vizualno pregledati. Uporabite lahko samo bistro raztopino brez delcev. Pri bolnikih, ki prejemajo filgrastim v koncentraciji, ki je nižja od 1,5 x milijona i.e. (15 µg) na ml, morate končni koncentraciji 2 mg/ml dodati še raztopino humanega albumina. Primer: v injekciji s končnim volumenom 20 ml morate k celotnemu odmerku filgrastima z manj kot 30 x milijonov i.e. (300 µg) dodati 0,2 ml 20 % raztopine humanega albumina. Če je razredčeno v raztopini glukoze 50 mg/ml (5 %) za infundiranje, je zdravilo Ratiograstim kompatibilno s steklom in vrsto plastičnih snovi, med katerimi so PVC, poliolefin (kopolimer polipropilena in polietilena) in polipropilen.

Po redčenju: razredčena raztopina za infundiranje ostane kemično in fizikalno stabilna še 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Z mikrobiološkega vidika morate zdravilo porabiti takoj. Če zdravila ne porabite takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje hranjenja pred uporabo in ti ne bi smeli trajati dlje kot 24 ur pri temperaturi med 2 in 8 °C, razen če postopek redčenja ni potekal v nadzorovanih in preverjeno aseptičnih pogojih.

Navodilo za uporabo

Ratiograstim 30 milijonov i.e./0,5 ml raztopina za injiciranje/infundiranje Ratiograstim 48 milijonov i.e./0,8 ml raztopina za injiciranje/infundiranje

filgrastim

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Ratiograstim in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Ratiograstim
3. Kako uporabljati zdravilo Ratiograstim
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Ratiograstim
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Informacije za injiciranje zdravila
8. Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju

1. Kaj je zdravilo Ratiograstim in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Ratiograstim

Zdravilo Ratiograstim je rastni faktor za bele krvničke (granulocitne kolonije stimulirajoči faktor) in spada v skupino zdravil, imenovanih citokini. Rastni faktorji so beljakovine, ki jih telo naravno proizvaja, vendar pa jih je mogoče izdelati tudi s pomočjo biotehnologije za uporabo kot zdravilo. Zdravilo Ratiograstim deluje tako, da spodbuja kostni mozeg, da proizvaja več belih krvničk.

Za kaj uporabljamo zdravilo Ratiograstim

Zmanjšanje števila belih krvničk (nevtropenija) se lahko pojavi zaradi številnih razlogov in zmanjša sposobnost telesa za boj proti okužbam. Zdravilo Ratiograstim spodbuja kostni mozeg k hitremu proizvajanju novih belih krvničk.

Zdravilo Ratiograstim lahko uporabljamo:

- za povečevanje števila belih krvničk po zdravljenju s kemoterapijo, kot pomoč pri preprečevanju okužb;
- za povečanje števila belih krvničk po presaditvi kostnega mozga, kot pomoč pri preprečevanju okužb;
- pred visokimi odmerki kemoterapije, da kostni mozeg proizvede več matičnih celic, ki jih je mogoče odvzeti in vrniti po zdravljenju. Te lahko odvzamejo od vas ali od darovalca. Matične celice se vrnejo v kostni mozeg in tvorijo krvničke;
- za povečevanje števila belih krvničk, če imate hudo kronično nevtropenijo, kot pomoč pri preprečevanju okužb;
- pri bolnikih z napredovalo okužbo z virusom HIV, kar bo pripomoglo k zmanjšanju tveganja za okužbe.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Ratiograstim

Ne uporabljajte zdravila Ratiograstim

- če ste alergični na filgrastim ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Ratiograstim se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Pred začetkom zdravljenja se posvetujte z zdravnikom, če imate:

- anemijo srpastih celic, saj lahko to zdravilo povzroči srpastocelično krizo.
- osteoporozo (bolezen kosti).

Med zdravljenjem z zdravilom Ratiograstim takoj obvestite zdravnika, če:

- se vam pojavijo nenadni znaki alergije, kot so izpuščaji, srbečica ali koprivnica na koži, otekanje obraza, ustnic, jezika ali drugih delov telesa, kratka sapa, piskajoče ali oteženo dihanje. To so lahko znaki hude alergijske reakcije (preobčutljivost).
- opazite zabuhlost obraza ali gležnjev, kri v urinu ali rjavo obarvan urin, ali če opazite, da urinirate manj kot običajno (glomerulonefritis).
- imate bolečine v zgornjem levem delu trebuha, bolečine pod levo stranjo prsnega koša ali na vrhu leve rame (to so lahko simptomi povečane vranice (splenomegalija) ali možnega pretrganja vranice).
- opazite neobičajno krvavitev ali modrice (to so lahko simptomi zmanjšanja števila trombocitov (trombocitopenija) z zmanjšano sposobnostjo strjevanja krvi).
- imate simptome vnetja aorte (velike žile, ki prenaša kri od srca po telesu); o tem so redko poročali pri bolnikih z rakom in zdravih darovalcih. Simptomi lahko vključujejo povišano telesno temperaturo, bolečine v trebuhu, slabo počutje, bolečine v hrbtu in povišane vrednosti vnetnih označevalcev. Povejte zdravniku, če se pri vas pojavijo ti simptomi.

Izguba odziva na filgrastim

Če se ne odzivite več na zdravljenje s filgrastimom ali z njim ni mogoče vzdrževati odziva, bo zdravnik preučil razloge za to, vključno s tem ali so se vam pojavila protitelesa, ki nevtralizirajo delovanje filgrastima.

Zdravnik vas bo morda želel pozorno spremljati, glejte poglavje 4 v teh navodilih za uporabo.

Če ste bolnik s hudo kronično nevtropenijo, lahko pri vas obstaja tveganje za nastanek krvnega raka (levkemija, mielodisplastični sindrom (MDS – *myelodysplastic syndrome*)). O vašem tveganju za razvoj krvnega raka in preiskavah, ki jih je treba opraviti, se posvetujte s svojim zdravnikom. Če se pri vas razvije krvni rak ali je verjetno, da se bo, zdravila Ratiograstim ne smete uporabljati, razen če vam tega ne naroči vaš zdravnik.

Če ste darovalec matičnih celic, morate biti stari med 16 in 60 let.

Bodite posebej previdni pri drugih zdravilih, ki spodbujajo bele krvničke

Zdravilo Ratiograstim sodi v skupino zdravil, ki spodbujajo nastanek belih krvničk. Vaš zdravstveni delavec mora vedno zabeležiti točno ime zdravila, ki ga uporabljate.

Druga zdravila in zdravilo Ratiograstim

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Uporabe zdravila Ratiograstim pri nosečnicah in doječih ženskah niso preskušali.

Uporaba zdravila Ratiograstim med nosečnostjo ni priporočljiva.

Pomembno je, da svojemu zdravniku poveste, če:

- ste noseči ali dojite,
- menite, da bi lahko bili noseči ali
- načrtujete zanositev.

Če med zdravljenjem z zdravilom Ratiograstim zanosite, o tem obvestite svojega zdravnika. Razen če vam zdravnik ne naroči drugače, morate med jemanjem zdravila Ratiograstim prenehati z dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Ratiograstim ima lahko blag vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev. To zdravilo lahko povzroči omotico. Pred vožnjo avtomobila ali upravljanjem strojev je priporočljivo počakati, da vidite, kako se počutite po tem, ko uporabite zdravilo Ratiograstim.

Zdravilo Ratiograstim vsebuje sorbitol

To zdravilo vsebuje 50 mg sorbitola v vsakem ml raztopine.

Za intravensko uporabo

Sorbitol je vir fruktoze. Če imate (ali ima vaš otrok) dedno intoleranco za fruktozo, redko genetsko bolezen, vi (ali vaš otrok) ne smete dobiti tega zdravila. Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo ne morejo razgraditi fruktoze, kar lahko povzroči resne neželene učinke. Preden boste dobili zdravilo, morate zdravniku povedati, da imate (ali ima vaš otrok) dedno intoleranco za fruktozo. Povedati morate tudi, če vaš otrok ne more več uživati sladke hrane ali pijače, ker mu je po njej slabo, bruha ali ima težave, kot so napihnjenost, želodčni krči ali driska.

Zdravilo Ratiograstim vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na napolnjeno brizgo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako uporabljati zdravilo Ratiograstim

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Kako se daje zdravilo Ratiograstim in koliko ga moram vzeti?

Zdravilo Ratiograstim običajno dajemo vsakodnevno v obliki injekcije v tkivo tik pod kožo (temu pravimo subkutana injekcija). Prav tako ga je mogoče dajati kot vsakodnevno počasno injekcijo v žilo (temu pravimo intravenska infuzija). Običajni odmerek je odvisen od vaše bolezni in telesne mase. Zdravnik vam bo povedal, koliko zdravila Ratiograstim morate vzeti.

Bolniki, ki imajo po kemoterapiji presaditev kostnega mozga:

Običajno boste prvi odmerek zdravila Ratiograstim prejeli vsaj 24 ur po kemoterapiji in vsaj 24 ur po presaditvi kostnega mozga.

Vi oziroma osebe, ki skrbijo za vas, se lahko naučite, kako dajati podkožne injekcije tako, da lahko zdravljenje nadaljujete doma. Vendar pa tega ne poskušajte, če vas zdravstveni delavec za to ni najprej ustrezno usposobil.

Koliko časa bom moral jemati zdravilo Ratiograstim?

Zdravilo Ratiograstim boste morali jemati, dokler ne bo število belih krvničk v vaši krvi normalno. Za spremljanje števila belih krvničk bodo potrebne redne krvne preiskave. Zdravnik vam bo povedal, koliko časa morate jemati zdravilo Ratiograstim.

Uporaba pri otrocih

Zdravilo Ratiograstim uporabljamo za zdravljenje otrok, ki prejemajo kemoterapijo ali ki imajo močno zmanjšano število belih krvničk (nevtropenija). Odmerjanje pri otrocih, ki prejemajo kemoterapijo, je enako kot pri odraslih.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Ratiograstim, kot bi smeli

Ne povečajte odmerka, ki vam ga je dal zdravnik. Če ste uporabili večji odmerek zdravila Ratiograstim, kot bi smeli, se čimprej posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Ratiograstim

Če ste izpustili injekcijo ali ste si injicirali premalo zdravila, se čim prej posvetujte z zdravnikom. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pomembni neželeni učinki

Pomembno je, da takoj obvestite zdravnika

- če se vam pojavi alergijska reakcija, vključno z oslabelostjo, padcem krvnega tlaka, težavami z dihanjem, zatekanjem obraza (anafilaksa), kožnim izpuščajem, srbečim izpuščajem (koprivnica), otekanjem obraza, ustnic, jezika ali grla (angioedem) in kratko sapo (dispneja).
- če se vam pojavijo kašelj, vročina ali težave z dihanjem (dispneja), saj je to lahko znak sindroma akutne dihalne stiske (ARDS – *Acute Respiratory Distress Syndrome*).
- če imate poškodbo ledvic (glomerulonefritis). Pri bolnikih, ki prejemajo filgrastim, so opazili poškodbo ledvic. Če opazite zabuhlost obraza ali gležnjev, kri v urinu ali rjavo obarvan urin, ali če opazite, da urinirate manj kot običajno, takoj pokličite svojega zdravnika.
- če se vam pojavi kateri od naslednjih neželenih učinkov ali kombinacija teh neželenih učinkov:
 - oteklost ali zabuhlost, ki jo lahko spremlja manj pogostejše odvajanje urina, težko dihanje, oteklost trebuha in občutek polnosti ter splošen občutek utrujenosti. Ti simptomi se na splošno pojavijo hitro.

To so lahko simptomi motnje, imenovane "sindrom kapilarne prepustnosti", ki povzroči puščanje krvi iz drobnih krvnih žilic v telesu, ki zahteva nujno zdravniško pomoč.

- če se vam pojavi kombinacija katerihkoli izmed naslednjih neželenih učinkov:
 - vročina ali drhtenje ali hudo mrazenje, hiter srčni utrip, zmedenost ali dezorientiranost, kratka sapa, izjemna bolečina ali nelagodje ter lepljiva ali znojna koža.

To so lahko simptomi bolezenskega stanja, imenovanega "sepsa" (ki jo imenujemo tudi »zastrupitev krvi«), hude okužbe z vnetnim odzivom po vsem telesu, ki je lahko smrtno nevarna in zahteva nujno medicinsko pomoč.

- če imate bolečine v zgornjem levem delu trebuha, bolečine pod levo stranjo prsnega koša ali na vrhu rame, saj gre lahko za težave z vranico (povečana vranica (splenomegalija) ali pretrganje vranice).
- če vas zdravijo zaradi hude kronične nevtropenije in imate kri v urinu (hematurija). Če se pri vas pojavi ta neželeni učinek ali če v urinu odkrijejo beljakovine (proteinurija), bo morda zdravnik redno preverjal vaš urin.

Pogost neželeni učinek uporabe zdravila Ratiograstim so bolečine v mišicah in kosteh (mišično-skeletne bolečine), ki jih je mogoče lajšati s standardnimi protibolečinskimi zdravili (analgetiki). Pri bolnikih, ki so prejeli matične celice druge osebe ali so jim presadili kostni mozeg, se lahko pojavi reakcija presadka proti gostitelju (GvHD – *Graft versus Host Disease*). To je reakcija celic darovalca proti bolniku, ki je prejel presadek. Znaki in simptomi vključujejo izpuščaj na dlaneh in podplatih, razjede v ustih, črevesju, jetrih, koži ali očeh, pljučih, vagini in sklepah.

Pri zdravih darovalcih matičnih celic se lahko opazi povečanje števila belih krvničk (levkocitoza) in zmanjšanje števila trombocitov. Zmanjšanje števila trombocitov zmanjša sposobnost strjevanja vaše krvi (trombocitopenija). To bo spremljal vaš zdravnik.

Lahko se pojavijo naslednji neželeni učinki:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

zmanjšanje števila trombocitov, kar zmanjša sposobnost strjevanja krvi (trombocitopenija)

- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (anemija)
- glavobol
- driska
- bruhanje
- siljenje na bruhanje
- neobičajno izpadanje ali redčenje las (alopecija)
- utrujenost
- občutljivost in zatekanje sluznice prebavnega trakta, ki poteka od ust do zadnjika (vnetje sluznice)
- vročina (pireksija)

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- vnetje pljuč (bronhitis)
- okužba zgornjih dihal
- okužba sečil
- zmanjšan apetit
- težave s spanjem (nespečnost)
- omotica
- zmanjšan občutek občutljivosti, zlasti na dotik (hipestezija)
- mravljinčenje ali odrevenelost dlani ali stopal (parestezija)
- nizek krvni tlak (hipotenzija)
- visok krvni tlak (hipertenzija)
- kašelj
- izkašljevanje krvi (hemoptiza)
- bolečina v ustih in žrelu (orofaringealna bolečina)
- krvavitev iz nosu (epistaksa)
- zaprtje
- bolečina v ustih
- povečana jetra (hepatomegalija)
- izpuščaji
- pordelost kože (eritem)
- mišični krči
- bolečine pri uriniranju (disurija)
- bolečina v prsnem košu
- bolečina
- splošna oslabelost (astenija)
- splošno slabo počutje
- otekanje dlani in stopal (periferni edem)
- zvišanje določenih encimov v krvi
- spremembe v kemijski sestavi krvi
- transfuzijska reakcija

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- povečanje števila belih krvnih celic (levkocitoza)
- alergijska reakcija (preobčutljivost)
- zavrnitev presajenega kostnega mozga (reakcija presadka proti gostitelju)

- povečane ravni sečne kisline v krvi, kar lahko povzroči putiko (hiperurikemija) (zvečanje vrednosti sečne kisline v krvi)
- okvara jeter, ki jo povzroči zamašitev drobnih ven v jetrih (venookluzivna bolezen)
- pljuča ne delujejo, kot bi morala, kar povzroča zasoplost (odpoved dihanja)
- oteklina in/ali tekočina v pljučih (pljučni edem)
- vnetje pljuč (intersticijska bolezen pljuč)
- nenormalne rentgenske slike pljuč (pljučna infiltracija)
- krvavitev iz pljuč (pljučna hemoragija)
- pomanjkanje absorpcije kisika v pljučih (hipoksija)
- izbočen kožni izpuščaj (makulopapulozni izpuščaj)
- bolezen, zaradi katere postajajo kosti manj goste in zato šibkejše, bolj krhke in bolj nagnjene k zlomom (osteoporoza)
- reakcija na mestu injiciranja

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- huda bolečina v kosteh, prsnem košu, trebuhu ali sklepih (srpastocelična anemija s krizo)
- nenadna življenjsko ogrožajoča alergijska reakcija (anafilaktična reakcija)
- bolečina v sklepih in zatekanje sklepov, podobno putiki (pseudoputika)
- spremenjeno telesno uravnavanje tekočin, ki lahko povzroči zabuhlost (motnje volumna tekočine)
- vnetje krvnih žil v koži (kožni vaskulitis)
- boleče izbočene razjede slivnate barve na okončinah in včasih na obrazu in vratu, skupaj z vročino (Sweetov sindrom)
- poslabšanje revmatoidnega artritisa
- neobičajne spremembe urina
- zmanjšana gostota kosti
- vnetje aorte (velike žile, ki prenaša kri od srca po telesu), glejte poglavje 2.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Ratiograstim

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na napolnjeni injekcijski brizgi poleg oznake 'EXP'. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Znotraj roka uporabnosti lahko zdravilo za ambulantno uporabo vzamete iz hladilnika (2 °C – 8 °C) in ga shranite pri temperaturi do 25 °C za enkratno obdobje do 4 dni. Če zdravila ne uporabite v 4 dneh, ga lahko vrnete nazaj v hladilnik (2 °C – 8 °C) do izteka roka uporabnosti. Injekcijske brizge zavržite, če ste jih shranjevali pri temperaturi nad 8 °C več kot 4 dni.

Ne uporabljate tega zdravila, če opazite, da je motno ali da so v njem delci.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Ratiograstim

- Učinkovina je filgrastim. 1 ml raztopine za injiciranje/infundiranje vsebuje 60 milijonov mednarodnih enot [i.e.] (600 mikrogramov) filigrastima
Ratiograstim 30 milijonov i.e./0,5 ml: ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 30 milijonov mednarodnih enot [i.e.] (300 mikrogramov) filgrastima v 0,5 ml raztopine.
Ratiograstim 48 milijonov i.e./0,8 ml: ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 48 milijonov mednarodnih enot [i.e.] (480 mikrogramov) filgrastima v 0,8 ml raztopine.
- Druge sestavine zdravila so: natrijev hidroksid, očetna kislina, koncentrirana; ledocet, sorbitol, polisorbitat 80, voda za injekcije.

Izgled zdravila Ratiograstim in vsebina pakiranja

Zdravilo Ratiograstim je raztopina za injiciranje/infundiranje v napolnjeni injekcijski brizgi z varnostnim pripomočkom ali brez njega. Zdravilo Ratiograstim je bistra in brezbarvna raztopina. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 0,5 ml ali 0,8 ml raztopine.

Zdravilo Ratiograstim je na voljo v pakiranjih po 1, 5 ali 10 napolnjenih injekcijskih brizg ali v obliki skupnih pakiranj po 10 (2 pakiranj po 5) napolnjenih injekcijskih brizg. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Nemčija

Proizvajalec

Teva Biotech GmbH
Dornierstraße 10
89079 Ulm
Nemčija

Merckle GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Malta

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

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

France

Laboratoires Biogaran
Tél: +33 800970109

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

7. Navodila za samoinjiciranje

To poglavje vsebuje podatke o tem, kako si sami injicirate zdravilo Ratiograstim. Pomembno je, da si injekcije ne poskušate dati sami, če vas nista zdravnik ali medicinska sestra tega posebej naučila. Če ste negotovi glede samoinjiciranja ali če imate kakšna vprašanja, se za pomoč obrnite na svojega zdravnika ali medicinsko sestro.

Kako si sami vbrizgate zdravilo Ratiograstim?

Injekcijo si boste morali dati v tkivo tik pod kožo. Temu pravimo subkutano injiciranje. Injekcije si boste morali vsak dan dajati približno ob istem času.

Oprema, ki jo boste potrebovali

Za subkutano samoinjiciranje boste potrebovali:

- napolnjeno injekcijsko brizgo z zdravilom Ratiograstim,
- alkoholne krpice ali podobno.

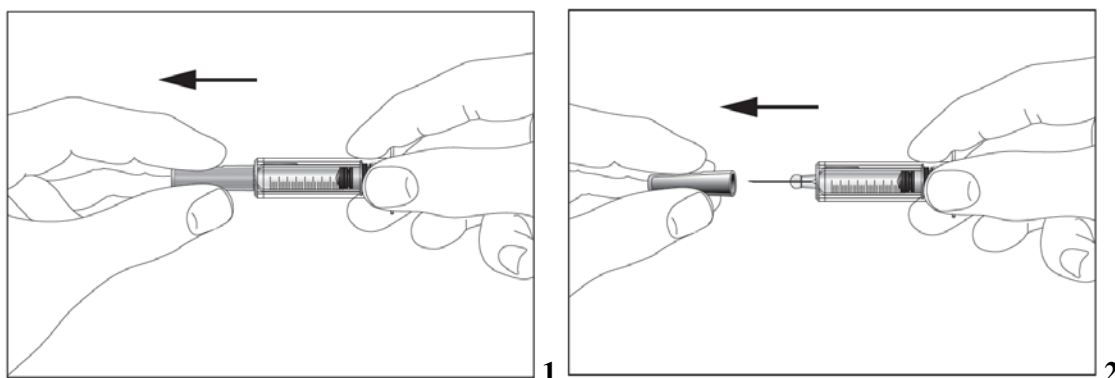
Kaj moram narediti, preden si dam subkutano injekcijo zdravila Ratiograstim?

1. Potrudite se, da si boste zdravilo vbrizgali vsak dan ob približno enakem času.
2. Vzemite napolnjeno injekcijsko brizgo z zdravilom Ratiograstim iz hladilnika.
3. Preverite datum izteka roka uporabnosti zdravila na nalepki napolnjene injekcijske brizge (EXP:). Ne uporabite ga, če je zadnji dan navedenega meseca že potekel.
4. Preverite videz raztopine zdravila Ratiograstim. Tekočina mora biti bistra in brezbarvna. Če so v njej delci, je ne smete uporabiti.
5. Da bo injiciranje manj neprijetno, pustite napolnjeno injekcijsko brizgo stati 30 minut zunaj hladilnika. Zdravila Ratiograstim **ne smete** segrevati na kak drug način (na primer v mikrovalovni pečici ali v vroči vodi).
6. **Ne** snemajte pokrovčka z injekcijske brizge, dokler niste pripravljeni na injiciranje.
7. **Temeljito si umijte roke.**
8. Poiščite si udoben, dobro osvetljen prostor in si pripravite vse, kar boste potrebovali, tako da bo pri roki (z zdravilom Ratiograstim napolnjeno injekcijsko brizgo in alkoholne krpice).

Kako si pripravim z zdravilom Ratiograstim napolnjeno injekcijo?

Pred injiciranjem zdravila Ratiograstim morate narediti naslednje:

1. Primite injekcijsko brizgo ter nežno in brez sukanja potegnite pokrovček z igle. Potegnite ga naravnost dol, kot prikazujeta sliki 1 in 2. Ne dotaknite se igle in ne pritiskajte na bat.

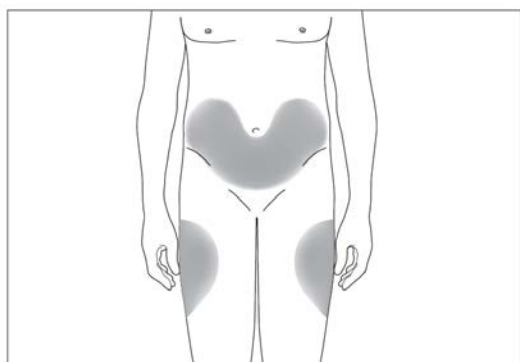


2. V napoljnjeni injekcijski brizgi lahko opazite majhen zračni mehurček. Če so v raztopini mehurčki, s prsti nežno potrkajte po brizgi, da se dvignejo na vrh brizge. Brizgo držite v pokončnem položaju, potisnite bat navzgor, tako da iz brizge iztisnete zračne mehurčke.
3. Na telesu brizge je zarisano merilo. Bat potisnite navzgor do številke (ml), ki se sklada z odmerkom zdravila Ratiograstim, ki vam ga je predpisal vaš zdravnik.
4. Še enkrat preverite, če je v brizgi ustrezen odmerek zdravila Ratiograstim.
5. Zdaj lahko napolnjeno injekcijsko brizgo uporabite.

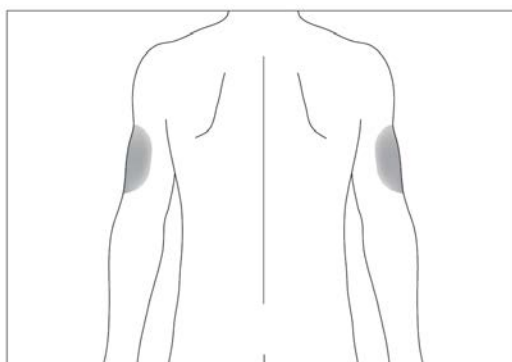
Kam naj si dam injekcijo?

Najprimernejši mesti za samoinjiciranje sta:

- zgornji del stegen; in
- trebuh, razen predela okrog popka (glejte sliko 3).



3



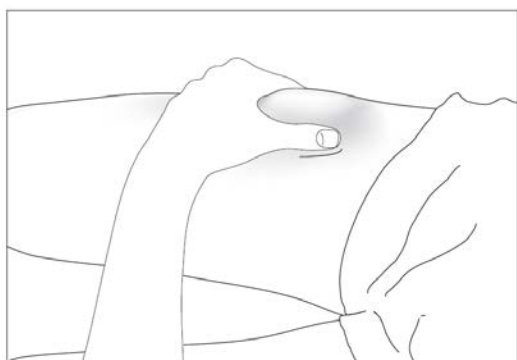
4

Če vam daje injekcijo kdo drug, vam jo lahko da tudi v zadnji del nadlakti (glejte sliko 4).

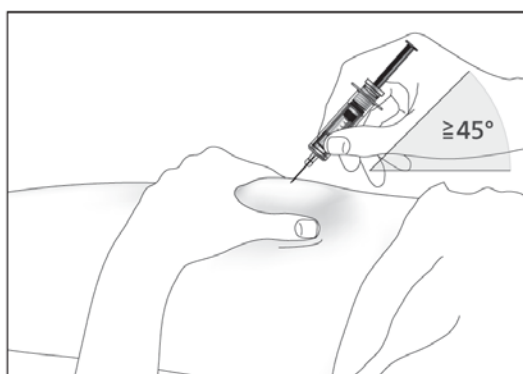
Mesto vboda spreminjajte pri vsakem injiciranju in se tako izognite vnetju.

Kako naj si dam injekcijo?

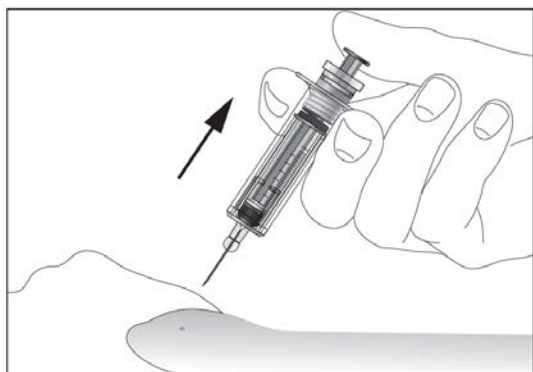
1. Razkužite si kožo z alkoholno krpico in primite kožo s palcem in kazalcem, ne da bi jo stiskali (glejte sliko 5).
2. Potisnite iglo do konca v kožo, kot vam je pokazal zdravnik ali medicinska sestra (glejte sliko 6).
3. Nekoliko izvlecite bat, da se prepričate, da niste prebodli krvne žile. Če v injekcijski brizgi opazite kri, iglo izvlecite in jo zabodite v drugo mesto.
4. Tekočino injicirajte počasi in enakomerno; pri tem ves čas s palcem in kazalcem držite kožno gubo.
5. Zdravilo si injicirajte v tolikšnem odmerku, kot vam ga je predpisal zdravnik.
6. Brizga z varnostnim pripomočkom: Medtem ko prst držite na batu, injekcijsko brizgo odstranite z mesta injiciranja (glejte sliko 7). Iglo obrnite stran od sebe in drugih ter aktivirajte varnostni pripomoček, tako da trdno pritisnete bat (glejte sliko 8). Zaslišali boste »klik«, ki potrdi aktivacijo varnostnega pripomočka. Igla se bo pokrila z zaščitnim tulcem, da se ne morete zboti.



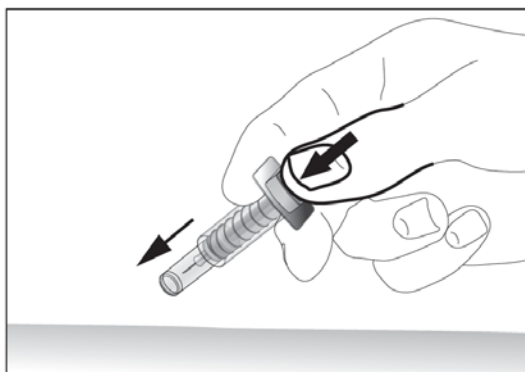
5



6



7



8

Ne pozabite

Če imate kakršnekoli težave, naj vas ne bo strah poprositi svojega zdravnika ali medicinske sestre za pomoč in nasvet.

Odlaganje rabljenih injekcijskih brizg

- Varnostni pripomoček preprečuje poškodbe zaradi vboda z iglo po uporabi, tako da za odstranjevanje niso potrebni nobeni previdnostni ukrepi. Brizge z varnostnim pripomočkom zavržete, kot vam je naročil zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt.

8. Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju

Zdravilo Ratiograstim ne vsebuje konzervansov. Ker obstaja tveganje mikrobne kontaminacije, so z zdravilom Ratiograstim napolnjene brizge namenjene izključno enkratni uporabi.

Če je zdravilo Ratiograstim pomotoma izpostavljeno temperaturam pod lediščem, to ne škoduje njegovi stabilnosti.

Zdravila Ratiograstim ne smemo mešati z raztopino natrijevega klorida. Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena spodaj. Če ni razredčen v skladu s spodnjimi navodili, se razredčen filgrastim lahko adsorbira na steklene in plastične materiale.

Če je potrebno, lahko zdravilo Ratiograstim razredčite v raztopini glukoze 50 mg/ml (5 %) za infundiranje. Zdravila nikoli ne smete razredčiti v tolikšni meri, da bi končna koncentracija padla pod 0,2 milijona i.e. (2 µg). Pred uporabo morate raztopino vizualno pregledati. Uporabite lahko samo bistro raztopino brez delcev. Pri bolnikih, ki prejemajo filgrastim v koncentraciji, ki je nižja od 1,5 milijona i.e. (15 µg) na ml, morate končni koncentraciji 2 mg/ml dodati še raztopino humanega albumina. Primer: v injekciji s končnim volumnom 20 ml morate k celotnemu odmerku filgrastima z manj kot 30 milijonov i.e. (300 µg) dodati 0,2 ml 20 % raztopine humanega albumina. Če je razredčeno v raztopini glukoze 50 mg/ml (5 %) za infundiranje, je zdravilo Ratiograstim kompatibilno s steklom in vrsto plastičnih snovi, med katerimi so PVC, poliolefin (kopolimer polipropilena in polietilena) in polipropilen.

Po redčenju: razredčena raztopina za infundiranje ostane kemično in fizikalno stabilna še 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Z mikrobiološkega vidika morate zdravilo porabiti takoj. Če zdravila ne porabite takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje hranjenja pred uporabo in ti ne bi smeli trajati dlje kot 24 ur pri temperaturi med 2 in 8 °C, razen če postopek redčenja ni potekal v nadzorovanih in preverjeno aseptičnih pogojih.