

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ratiograstim 30 MSV/0,5 ml šķīdums injekcijām/infūzijām

Ratiograstim 48 MSV/0,8 ml šķīdums injekcijām/infūzijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml šķīduma injekcijām/infūzijām satur 60 miljonus starptautisko vienību [MSV] (600 µg) filgrastīma (*filgrastim*).

Ratiograstim 30 MSV/0,5 ml šķīdums injekcijām/infūzijām

Katra pilnšļirce satur 30 MSV (300 µg) filgrastīma 0,5 ml šķīduma injekcijām/infūzijām.

Ratiograstim 48 MSV/0,8 ml šķīdums injekcijām/infūzijām

Katra pilnšļirce satur 48 MSV (480 µg) filgrastīma 0,8 ml šķīduma injekcijām/infūzijām.

Filgrastīmu (rekombinantais metionila cilvēka granulocītu koloniju stimulētājs) ražo *Escherichia coli* K802, izmantojot DNS rekombinanto tehnoloģiju.

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

katrs mililitrs šķīduma satur 50 mg sorbīta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām/infūzijām.

Dzidrs, bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Ratiograstim ir indicēts, lai mazinātu neitropēnijas ilgumu un febrilas neitropēnijas rašanos pacientiem, kuriem ar citotoksisku ķīmijterapiju ārstē ļaundabīgu audzēju (izņēmums ir hroniska mieloleikoze un mielodisplastiskais sindroms), kā arī lai mazinātu neitropēnijas ilgumu pacientiem, kuri saņem mieloablatīvo terapiju pēc kaulu smadzeņu transplantācijas un ir pakļauti paaugstinātam ilgstošas un smagas neitropēnijas riskam. Filgrastīma drošums un efektivitāte pieaugušajiem un bērniem, kuri saņem citotoksisku ķīmijterapiju, ir līdzīgs.

Ratiograstim ir indicēts perifērisko asins cilmes šūnu (PBPC) mobilizācijai.

Pacientiem (bērniem vai pieaugušajiem) ar smagu iedzimtu ciklisku vai idiopātisku neitropēniju, kuriem absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (*absolute neutrophil count* — ANC) ir $\leq 0,5 \times 10^9/l$ un kuriem anamnēzē ir smagas vai atkārtotas infekcijas, indicēta ilgstoša Ratiograstim lietošana, lai palielinātu neitrofilo leukocītu skaitu un mazinātu ar infekciju saistītu traucējumu ilgumu.

Ratiograstim indicēts ilgstošas neitropēnijas ārstēšanai (ANC mazāks par vai vienāds ar $1,0 \times 10^9/l$) pacientiem ar progresējošu HIV infekciju, lai mazinātu bakteriālu infekciju risku, kad nevar izmantot citas neitropēnijas kontrolēšanas iespējas.

4.2. Devas un lietošanas veids

Filgrastīma terapiju drīkst nozīmēt vienīgi sadarbībā ar onkoloģijas centru, kam ir pieredze darbā ar granulocītu koloniju stimulētājfaktoru (*granulocyte-colony stimulating factor* — G-CSF) un hematoloģijā, kā arī vajadzīgais diagnostikas aprīkojums. Mobilizācijas un aferēzes procedūras jāveic sadarbībā ar onkoloģijas-hematoloģijas centru, kam ir pietiekama pieredze šajā jomā un kur iespējams veikt atbilstošu asins cilmes šūnu kontroli.

Noteikta citotoksiska ķīmijterapija

Devas

Filgrastīma ieteicamā deva ir 0,5 MSV (5 µg)/kg dienā. Filgrastīma pirmā deva jāievada vismaz 24 stundas pēc citotoksiskās ķīmijterapijas.
Randomizētos klīniskajos pētījumos tika izmantota deva 23 MSV (230 µg)/m² dienā (4,0-8,4 µg/kg dienā), ko ievadīja subkutāni.

Filgrastīma lietošana katru dienu jāturpina tik ilgi, līdz atjaunojies normāls neitrofīlo leukocītu skaits pēc tam, kad tas bija sasniedzis zemāko punktu. Pēc ķīmijterapijas ierobežotu audzēju, limfomas vai limfoleikozes ārstēšanai paredzamais terapijas ilgums, kāds vajadzīgs šo kritēriju izpildei, būs līdz 14 dienas. Pēc akūtas mieloleikozes ārstēšanas uzsākšanas un nostiprināšanas terapija būs ievērojami ilgāka (līdz 38 dienas) atkarībā no pielietotās citotoksiskās ķīmijterapijas veida, devas un shēmas.

Pacienti, kuri saņem citotoksisku ķīmijterapiju, parasti 1-2 dienas pēc filgrastīma terapijas uzsākšanas novēro neitrofīlo leukocītu skaita pārejošu palielināšanos. Tomēr, lai panāktu ilgtspējīgu terapeitisko atbildreakciju, filgrastīma terapiju nedrīkst pārtraukt, pirms neitrofīlo leukocītu skaits nav bijis sasniedzis zemāko punktu un pēc tam atgriezies normas robežās. Filgrastīma terapijas priekšlaicīga pārtraukšana pirms paredzamā neitrofīlo leukocītu skaita viszemākā līmeņa sasniegšanas nav ieteicama.

Lietošanas veids

Filgrastīmu var nozīmēt kā subkutānu injekciju reizi dienā vai kā intravenozu infūziju reizi dienā, izšķīdinot 5 % glikozes šķīdumā infūzijām un ievadot 30 minūtes ilgās infūzijas veidā (skatīt 6.6. apakšpunktu). Vairumā gadījumu priekšroka tiek dota subkutānai ievadīšanai. Vienreizējas devas pētījumā ir konstatēti daži fakti, kas ļauj domāt, ka intravenoza lietošana varētu saīsināt zāļu darbības ilgumu. To klīniskais nozīmīgums attiecībā uz vairāku devu ievadīšanu nav noskaidrots. Izvēloties zāļu ievadīšanas veidu, ir jāņem vērā individuāli klīniskie apstākļi.

Pacienti, kuri pēc kaulu smadzeņu transplantācijas saņēmuši mieloablatīvo terapiju

Devas

Filgrastīma ieteicamā sākumdeva ir 1,0 MSV (10 µg)/kg dienā.
Filgrastīma pirmā deva jāievada vismaz 24 stundas pēc citotoksiskās ķīmijterapijas un vismaz 24 stundas pēc kaulu smadzeņu infūzijas.

Pēc tam, kad neitrofīlo leukocītu skaits sasniedzis zemāko punktu, filgrastīma dienas deva jātitrē atkarībā no neitrofīlo leukocītu atbildreakcijas, vadoties pēc šādas shēmas.

Neitrofīlo leukocītu skaits	Filgrastīma devas pielāgošana
> 1,0 x 10 ⁹ /l 3 dienas pēc kārtas	Samazināt līdz 0,5 MSV (5 µg)/kg dienā
Tad, ja ANC saglabājas > 1,0 x 10 ⁹ /l vēl 3 dienas pēc kārtas	Pārtraukt lietot filgrastīmu
Ja ANC ārstēšanas laikā samazinās līdz < 1,0 x 10 ⁹ /l, filgrastīma deva atkal jāpalielina saskaņā ar iepriekš sniegtajiem norādījumiem.	

ANC = absolūtais neitrofīlo leukocītu skaits

Lietošanas veids

Filgrastīmu var ievadīt 30 minūtes vai 24 stundas ilgas intravenozas infūzijas veidā vai 24 stundu ilgas nepārtrauktas subkutānas infūzijas veidā. Filgrastīms jāatšķaida ar 20 ml 5 % glikozes šķīduma infūzijām (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Veicot PBPC mobilizāciju pacientiem, kuri saņem mielosupresīvu vai mieloablatīvu terapiju, kam seko autologu PBPC transplantācija

Devas

Ja lieto tikai filgrastīmu, tā ieteicamā deva PBPC mobilizācijas gadījumā ir 1,0 MSV (10 µg)/kg dienā 5-7 dienas pēc kārtas. Leikoferēzes laiks: bieži vien pietiek ar 1 vai 2 leikoferēzes procedūrām 5. un 6. dienā. Citos apstākļos var būt vajadzīgas papildu leikoferēzes procedūras. Filgrastīma lietošana jāturpina līdz pēdējai leikoferēzes procedūrai.

Filgrastīma ieteicamā deva PBPC mobilizācijas gadījumā pēc mielosupresīvas ķīmijterapijas ir 0,5 MSV (5 µg)/kg dienā, sākot ar pirmo dienu pēc ķīmijterapijas beigām, līdz neitrofīlo leukocītu skaits sasniedzis zemāko punktu un atgriezies normas robežās. Leikoferēze jāveic laikposmā, kad ANC no $< 0,5 \times 10^9/l$ pieaudzis līdz $> 5,0 \times 10^9/l$. Pacientiem, kuriem nav veikta plaša ķīmijterapija, nereti pietiek ar vienu leikoferēzes procedūru. Citos apstākļos ieteicamas papildu leikoferēzes procedūras.

Lietošanas veids

Filgrastīma deva, lietojot to vienu pašu PBPC mobilizācijai:

filgrastīmu var ievadīt 24 stundu ilgas nepārtrauktas subkutānas infūzijas veidā vai subkutānas injekcijas veidā. Lai filgrastīmu ievadītu infūzijas veidā, tas jāatšķaida ar 20 ml 5 % glikozes šķīduma infūzijām (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Filgrastīma lietošana PBPC mobilizācijai pēc mielosupresīvās ķīmijterapijas:
filgrastīms jāievada subkutānas injekcijas veidā.

PBPC mobilizācijai veseliem donoriem pirms alogēnas PBPC transplantācijas

Devas

PBPC mobilizācijai veseliem donoriem filgrastīms jālieto devā 1,0 MSV (10 µg)/kg dienā 4-5 dienas pēc kārtas. Piektajā dienā jāsāk leikoferēze, kas, ja nepieciešams, jāturpina līdz sestajai dienai, lai iegūtu 4×10^6 CD34⁺ šūnas uz kg recipienta ķermeņa masas.

Lietošanas veids

Filgrastīms jāievada subkutānas injekcijas veidā.

Pacientiem ar smagu hronisku neitropēniju (SHN)

Devas

Iedzimta neitropēnija

Ieteicamā sākumdeva ir 1,2 MSV (12 µg)/kg dienā, ievadot vienreizējas devas vai dalītu devu veidā.

Idiopātiska vai cikliska neitropēnija

Ieteicamā sākumdeva ir 0,5 MSV (5 µg)/kg dienā, ievadot vienreizējas devas vai dalītu devu veidā.

Devas pielāgošana

Filgrastīms jālieto katru dienu subkutānu injekciju veidā, līdz sasniegts un noturēts neitrofīlo leukocītu skaits virs $1,5 \times 10^9/l$. Kad panākta atbildreakcija, jānosaka minimālā efektīvā deva šāda līmeņa

saglabāšanai. Lai saglabātu atbilstošu neitrofīlo leukocītu skaitu, vajadzīga ilgstoša zāļu lietošana katru dienu. Pēc vienas vai divām ārstēšanas nedēļām atkarībā no pacienta atbildes reakcijas sākumdevu var dubultot vai samazināt uz pusi. Pēc tam devu ik pēc 1 līdz 2 nedēļām var individuāli pielāgot, lai vidējais neitrofīlo leukocītu skaits saglabātos robežās no $1,5 \times 10^9/l$ līdz $10 \times 10^9/l$. Pacientiem, kuriem ir smagas infekcijas, var apsvērt straujāku devas kāpināšanu. Klīniskajos pētījumos 97 % pacientu, kuriem novēroja atbildreakciju, tā bija pilnīga pie devas $\leq 2,4$ MSV ($24 \mu g$)/kg dienā. Nav pierādīts filgrastīma drošums ilgtermiņā, ja to pacientiem ar SHN lieto devā virs $2,4$ MSV ($24 \mu g$)/kg dienā.

Lietošanas veids

Iedzimta, idiopātiska vai cikliska neutropēnija:

filgrastīms jāievada subkutānas injekcijas veidā.

Pacientiem ar HIV infekciju

Devas

Neutropēnijas novēršanai

Filgrastīma ieteicamā sākumdeva ir $0,1$ MSV ($1 \mu g$)/kg dienā ar maksimālo titrējamo devu $0,4$ MSV ($4 \mu g$)/kg dienā, līdz izdevies panākt un saglabāt normālo neitrofīlo leukocītu skaitu ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). Klīniskajos pētījumos šādām devām atbildreakciju novēroja > 90 % pacientu, un neutropēniju novērst izdevās vidēji 2 dienās.

Nelielam skaitam pacientu (< 10 %) neutropēnijas novēršanai bija vajadzīgas devas līdz $1,0$ MSV ($10 \mu g$)/kg dienā.

Normāla neitrofīlo leukocītu skaita saglabāšanai

Kad neutropēnija novērsta, jānosaka minimālā efektīvā deva normāla neitrofīlo leukocītu skaita saglabāšanai. Ieteicams pielāgot sākumdevu, pārejot uz zāļu lietošanu katru otro dienu devā 30 MSV ($300 \mu g$) dienā. Atkarībā no pacienta ANC, var būt nepieciešama arī tālāka devas pielāgošana, lai neitrofīlo skaits saglabātos $> 2,0 \times 10^9/l$. Klīniskajos pētījumos, lai ANC saglabātos virs $> 2,0 \times 10^9/l$, devu 30 MSV ($300 \mu g$) bija nepieciešams ievadīt 1 līdz 7 dienas nedēļā, un vidējais zāļu lietošanas biežums bija 3 dienas nedēļā. Lai ANC saglabātu $> 2,0 \times 10^9/l$, var būt nepieciešama zāļu ilgstoša lietošana.

Lietošanas veids

Neutropēnijas novēršanai vai normāla neitrofīlo leukocītu skaita uzturēšanai: filgrastīms jāievada subkutānas injekcijas veidā.

Specifiskas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Filgrastīma klīniskajos pētījumos ir piedalīties arī neliels skaits vecāka gadagājuma pacientu, taču īpaši pētījumi ar šo pacientu grupu nav veikti, tādēļ īpašus ieteikumus par devām sniegt nevar.

Pacienti ar nieru vai aknu darbības traucējumiem

Pētījumos par filgrastīma lietošanu pacientiem ar smagiem nieru vai aknu darbības traucējumiem konstatēts, ka filgrastīma farmakokinētika un farmakodinamika šādos gadījumos ir identiska kā veseliem indivīdiem. Devas pielāgošana šādos apstākļos nav nepieciešama.

Lietošana bērniem SHN un vēža gadījumā

Sešdesmit pieci procenti pacientu SHN izmēģinājuma programmā bija jaunāki par 18 gadiem. Ārstēšanas efektivitāte šajā grupā, ko galvenokārt veidoja pacienti ar iedzimtu neutropēniju, bija viennozīmīgi skaidra. Attiecībā uz bērniem, kuriem ārstēja SHN, drošuma profila atšķirības netika novērotas.

Klīnisko pētījumu dati attiecībā uz bērniem liecina, ka filgrastīma drošums un efektivitāte pieaugušajiem un bērniem, kuri saņem citotoksisku ķīmijterapiju, ir identisks.

Ieteicamās devas bērniem ir tādas pašas kā pieaugušajiem, kas saņem mielosupresīvu citotoksisku ķīmijterapiju.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Īpaši brīdinājumi un piesardzība dažādām indikācijām

Paaugstināta jutība

Ar filgrastīmu ārstētiem pacientiem ziņots par paaugstinātu jutību, ieskaitot anafilaktiskas reakcijas, kas rodas ārstēšanas sākumā vai turpmākās ārstēšanas laikā. Pacientiem ar klīniski nozīmīgu hipersensitivitāti Ratiograstim lietošana pavisam jāpārtrauc. Nelietot filgrastīmu pacientiem, kuriem anamnēzē ir paaugstināta jutība pret filgrastīmu vai pegfilgrastīmu.

Pulmonālās blakusparādības

Pēc G-CSF lietošanas ir ziņots par pulmonālām nevēlamām blakusparādībām, it īpaši par intersticiālo plaušu slimību. Lielāks risks var būt pacientiem, kam nesen bijuši plaušu infiltrāti vai pneimonija. Tādu plaušu simptomu parādīšanās kā klepus, drudzis, apgrūtināta elpošana kopā ar radioloģiskām plaušu infiltrātu pazīmēm un plaušu darbības pasliktināšanos var būt sākotnējas akūta respiratorā distresa sindroma (ARDS) pazīmes. Filgrastīma lietošana ir jāpārtrauc, un jānozīmē atbilstoša ārstēšana.

Glomerulonefrīts

Pacientiem, kuri lietoja filgrastīmu un pegfilgrastīmu, tika novērots glomerulonefrīts. Glomerulonefrīta gadījumi galvenokārt tika novērsti, samazinot filgrastīma un pegfilgrastīma devu vai pārtraucot lietot filgrastīmu un pegfilgrastīmu. Ieteicama urīna analīžu rezultātu kontrole.

Kapilāru pastiprinātās caurlaidības sindroms

Pēc granulocītu koloniju stimulējošā faktora ievadīšanas ir ziņots par G-CSF sindromu, kas var būt dzīvībai bīstams, ja ārstēšana tiek kavēta, un to raksturo hipotensija, hipoalbuminēmija, tūska un hemokoncentrācija. Pacienti, kuriem attīstās kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroma simptomi, rūpīgi jānovēro, un viņiem jāveic standarta simptomātiska ārstēšana, kas var ietvert intensīvās aprūpes nepieciešamību (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Splenomegālija un liesas plīsums

Ir ziņots par parasti asimptomātiskiem splenomegālijas gadījumiem un retākiem liesas plīsuma gadījumiem pēc filgrastīma lietošanas pacientiem un veseliem donoriem. Daži liesas plīsuma gadījumi bija letāli. Tādēļ ir rūpīgi jākontrolē liesas izmērs (piemēram, klīniska izmeklēšana, ultraskaņas izmeklēšana). Liesas plīsuma diagnoze ir jāapsver donoriem un/vai pacientiem, kuri ziņo par sāpēm vēdera kreisajā augšējā daļā vai sāpēm plecā. Ir novērots, ka pacientiem ar smagu hronisku neitropēniju filgrastīma devas samazinājums palēnina vai aptur liesas palielināšanos, bet 3 % pacientu bija nepieciešama splenektomija.

Ļaundabīgo šūnu augšana

Granulocītu koloniju stimulējošais faktors var veicināt mieloīdo šūnu augšanu *in vitro*, un līdzīgu ietekmi var arī novērot uz dažām nemieloīdām šūnām *in vitro*.

Mielodisplastiskais sindroms vai hroniska mieloleikoze

Filgrastīma lietošanas drošums un efektivitāte pacientiem ar mielodisplastisko sindromu vai hronisku mieloleikozi nav apstiprināta. Filgrastīma lietošana šādos gadījumos nav indicēta. Īpaša uzmanība jāpievērš, lai atšķirtu blastu transformāciju hroniskas mieloleikozes gadījumā no akūtas mieloleikozes.

Akūta mieloleikoze

Ņemot vērā ierobežotos drošuma un efektivitātes datus pacientiem ar sekundāru AML, filgrastīms šiem pacientiem jānozīmē piesardzīgi. Nav apstiprināta filgrastīma lietošanas efektivitāte un drošums *de novo* AML pacientiem jaunākiem par 55 gadiem ar labu citoģenētiku (t(8;21), t(15;17) un inv(16)).

Trombocitopēnija

Ir ziņots par trombocitopēniju pacientiem, kuri lieto filgrastīmu. Ir rūpīgi jākontrolē trombocītu skaits, īpaši filgrastīma terapijas pirmajās nedēļās. Ir jāapsver filgrastīma terapijas pagaidu pārtraukšana vai devas samazināšana pacientiem ar smagu hronisku neitropēniju, kuriem attīstās trombocitopēnija (trombocītu skaits $< 100 \times 10^9/l$).

Leikocitoze

Leikocītu skaits $100 \times 10^9/l$ vai lielāks tika novērots mazāk nekā 5 % vēža pacientu, kas saņēma filgrastīmu devās virs 0,3 MSV/kg/dienā ($3 \mu g/kg/dienā$). Nav ziņots par nevēlamām blakusparādībām, kas būtu tieši attiecināmas uz šādu leikocitozes pakāpi. Tomēr, ņemot vērā iespējamos riskus, kas saistīti ar smagu leikocitozi, filgrastīma terapijas laikā regulāri jākontrolē leikocītu skaits. Ja leikocītu skaits pēc paredzamā zemākā punkta pārsniedz $50 \times 10^9/l$, tad filgrastīma lietošanu vajadzētu nekavējoties pārtraukt. Tomēr, lietojot filgrastīmu PBPC mobilizācijas perioda laikā, filgrastīma lietošanu vajadzētu pārtraukt vai tā devu vajadzētu samazināt, ja leikocītu skaits pieaug līdz $> 70 \times 10^9/l$.

Imunogenitāte

Tāpat kā visu terapeitisko olbaltumvielu gadījumā pastāv imunogenitātes potenciāls. Antivielu veidošanās pret filgrastīmu parasti ir maza. Kā paredzēts, saistošās antivielas rodas tāpat kā visu bioloģisko zāļu gadījumā, tomēr pašlaik tās nav saistītas ar neitralizējošo aktivitāti.

Aortīts

Ir ziņots par aortītu pēc G-CSF lietošanas veselām pētāmajām personām un vēža pacientiem. Tā simptomi bija drudzis, sāpes vēderā, savārgums, muguras sāpes un paaugstināts iekaisuma marķieru līmenis (piemēram, C reaktīvā proteīna līmenis un balto asins šūnu skaits). Vairumā gadījumu aortītu diagnosticēja datortomogrāfijas izmeklējumos, un parasti tas izzuda pēc G-CSF lietošanas pārtraukšanas (skatīt arī 4.8. apakšpunktu).

Īpaši brīdinājumi un piesardzība saistībā ar blakusslimībām

Īpaša piesardzība sirpjveida šūnu iezīmes un sirpjveida šūnu anēmijas gadījumā

Ir ziņots par sirpjveida šūnu anēmijas krīzēm, dažos gadījumos letālām, lietojot filgrastīmu pacientiem ar sirpjveida šūnu iezīmi vai sirpjveida šūnu anēmiju. Ārstiem jāievēro piesardzība, nozīmējot filgrastīma terapiju pacientiem ar sirpjveida šūnu iezīmi vai sirpjveida šūnu anēmiju.

Osteoporoze

Pacientiem ar vienlaikus esošām osteoporotiskām kaulu slimībām, kuri saņem nepārtrauktu filgrastīma terapiju vairāk nekā 6 mēnešu garumā, var būt indicēta kaulu blīvuma kontrole.

Īpaša piesardzība vēža pacientiem

Filgrastīmu nedrīkst lietot, lai palielinātu citotoksiskās ķīmijterapijas devu vairāk kā noteikts vispāratzītās lietošanas shēmās.

Ar palielinātu ķīmijterapijas devu saistītie riski

Īpašu piesardzību vajadzētu ievērot, ārstējot pacientus ar lielām ķīmijterapijas devām, jo nav pierādīts, ka uzlabojas audzēja ārstēšanas rezultāts, un palielinātas ķīmijterapijas līdzekļu devas var palielināt toksicitāti, t.sk. kardiālu, pulmonālu, neiroloģisku un dermatoloģisku iedarbību (lūdzu skatīt specifiskā izmantotā ķīmijterapijas līdzekļa zāļu aprakstu).

Ķīmijterapijas ietekme uz eritrocītiem un trombocītiem

Filgrastīma monoterapija nenovērš mielosupresīvas ķīmijterapijas izraisītu trombocitopēniju un anēmiju. Tā kā iespējams saņemt lielāku ķīmijterapijas devu (piem., pilnas devas nozīmētajā shēmā), pacientam var būt lielāks trombocitopēnijas un anēmijas risks. Ieteicama regulāra trombocītu skaita un hematokrīta kontrole. Īpaša piesardzība jāievēro, lietojot atsevišķus ķīmijterapijas līdzekļus vienus pašus vai kombinācijās, par kuriem zināms, ka tie izraisa smagu trombocitopēniju.

Ir pierādīts, ka filgrastīma mobilizēto PBPC lietošana samazina trombocitopēnijas smagumu un ilgumu pēc mielosupresīvas vai mieloablatīvas ķīmijterapijas.

Mielodisplastiskais sindroms un akūta mieloleikoze krūts vēža un plaušu vēža pacientiem

Pēcreģistrācijas novērošanas pētījumā krūts vēža un plaušu vēža pacientiem pegfilgrastīma, alternatīvu G-CSF zāļu, lietošana kopā ar ķīmijterapiju un/vai staru terapiju tika saistīta ar mielodisplastisko sindromu (MDS) un akūtu mieloleikozi (AML). Līdzīga saistība starp filgrastīmu un MDS/AML nav novērota. Tomēr pacienti ar krūts vēzi un plaušu vēzi ir jānovēro, vai neparādās MDS/AML pazīmes un simptomi.

Citi īpaši piesardzības pasākumi

Pētījumi par filgrastīma iedarbību pacientiem ar būtiski samazinātu mieloīdo cilmes šūnu skaitu nav veikti. Filgrastīms primāri darbojas uz neitrofilo leukocītu prekursoriem, palielinot neitrofilo leukocītu skaitu. Tādēļ pacientiem ar samazinātu prekursoru skaitu (piemēram, pacientiem, kuri ārstēti ar plašu staru terapiju vai ķīmijterapiju, kā arī pacientiem ar kaulu smadzeņu infiltrāciju vai audzēju) var būt pavājināta neitrofilo leukocītu reakcija.

Atsevišķos gadījumos ir ziņots par asinsvadu slimībām, tostarp okluzīvu vēnu slimību un šķidruma tūluma traucējumiem, pacientiem, kas saņem lielas ķīmijterapijas devas, kam seko transplantācija.

Ir bijuši ziņojumi par transplantāta atgrūšanas slimību (*graft versus host disease* - GvHD) un letāliem gadījumiem pacientiem, kas saņēmuši granulocītu koloniju stimulējošo faktoru (G-CSF) pēc alogēnas kaulu smadzeņu transplantācijas (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Palielināta kaulu smadzeņu hematopoētiskā aktivitāte kā atbildes reakcija uz augšanas faktora terapiju tiek saistīta ar pārejošām patoloģijām kaulu skenēšanas rezultātos. To vajadzētu ņemt vērā, interpretējot kaulu attēl diagnostikas izmeklējumu rezultātus.

Īpaša piesardzība pacientiem, kam tiek veikta PBPC mobilizācija

Mobilizācija

Nav veikti prospektīvi, randomizēti abu rekomendēto mobilizācijas metožu (filgrastīma monoterapija vai kombinācija ar mielosupresīvu ķīmijterapiju) salīdzinājumi vienā un tajā pašā pacientu grupā. Variācijas pakāpe starp individuāliem pacientiem un starp laboratoriskām CD34⁺ pārbaudēm nozīmē, ka tieša dažādu pētījumu salīdzināšana ir sarežģīta. Tāpēc ir grūti rekomendēt optimālo metodi. Izvēloties mobilizācijas metodi, jāapsver kopējie ārstēšanas mērķi konkrētam pacientam.

Pirms citotoksisko līdzekļu lietošanas

Pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši ļoti plašu mielosupresīvu terapiju, var neizpausties pietiekoša PBPC mobilizācija, lai sasniegtu rekomendēto minimālo rādītāju ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ šūnas/kg) vai trombocītu atjaunošanās paātrinājumu līdz tādai pašai pakāpei.

Dažiem citotoksiskiem līdzekļiem piemīt īpaša toksicitāte pret asiņu cilmes šūnām, un tas var negatīvi ietekmēt cilmes šūnu mobilizāciju. Tādi līdzekļi kā melfalāns, karmustīns (BCNU) un karboplatīns, ja tiek lietoti ilgstošā laika posmā pirms asiņu cilmes šūnu mobilizācijas mēģinājumiem, var samazināt iegūto cilmes šūnu skaitu. Tomēr ir pierādīts, ka melfalāna, karboplatīna vai BCNU lietošana kopā ar filgrastīmu ir efektīva cilmes šūnu mobilizācijai. Ja ir paredzama PBPC transplantācija, ieteicams plānot cilmes šūnu mobilizāciju procedūru agrīnā pacienta ārstēšanas kursa posmā. Šādiem pacientiem īpašu uzmanību vajadzētu pievērst mobilizēto cilmes šūnu skaitam pirms ķīmijterapijas nozīmēšanas lielās devās. Ja, vērtējot pēc augstākminētajiem kritērijiem, iegūto šūnu skaits ir nepietiekams, vajadzētu apsvērt alternatīvus ārstēšanas veidus, kur nav nepieciešams cilmes šūnu atbalsts.

Iegūto cilmes šūnu skaita novērtējums

Novērtējot iegūto cilmes šūnu skaitu pacientiem, kas ārstēti ar filgrastīmu, īpašu uzmanību vajadzētu pievērst kvantitāti izvērtējošai metodei. CD34⁺ šūnu skaita plūsmas citometriskās analīzes rezultāti variē atkarībā no lietotās noteiktās metodoloģijas, un tādēļ rekomendācijas par skaitu, pamatojoties uz pētījumiem citās laboratorijās, jāinterpretē piesardzīgi.

Statistiskā analīze, nosakot savstarpējo sakarību starp atkārtoti ievadīto CD34⁺ šūnu skaitu un trombocītu atjaunošanās ātrumu pēc lielu devu ķīmijterapijas, liecina par komplicētu, bet stabilu savstarpējo sakarību.

Ieteikums par minimālo šūnu skaitu $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ šūnas/kg pamatojas uz publicēto pieredzi, kā rezultātā izdevies adekvāti atjaunot hematoloģiskos rādītājus. Lielāks par minimālo rādītāju iegūto šūnu skaits uzrāda korelāciju ar straujāku atveseļošanos, turpretim mazāks – ar lēnāku atveseļošanos.

Īpaša piesardzība veseliem donoriem, kam tiek veikta PBPC mobilizācija

PBPC mobilizācija veseliem donoriem nerada nekādus tiešus klīniskus ieguvumus, un to vajadzētu apsvērt vienīgi alogēnas cilmes šūnu transplantācijas nolūkos.

PBPC mobilizāciju vajadzētu apsvērt vienīgi tiem donoriem, kas atbilst normāliem klīniskiem un laboratoriskiem cilmes šūnu donora atbilstības kritērijiem, īpašu uzmanību pievēršot hematoloģiskajiem rādītājiem un infekciju slimībām.

Filgrastīma drošums un efektivitāte nav izvērtēta veseliem donoriem, kas jaunāki par 16 gadiem un vecāki par 60 gadiem.

Pārejoša trombocitopēnija (trombocītu skaits $< 100 \times 10^9/l$) pēc filgrastīma lietošanas un leikoferēzes tika novērota 35 % pētījuma dalībnieku. Tostarp tika ziņots par 2 gadījumiem ar trombocītu skaitu $< 50 \times 10^9/l$, kas tika saistīti ar leikoferēzes procedūru.

Ja ir nepieciešama vairāk nekā viena leikoferēze, īpašu uzmanību vajadzētu pievērst donoriem ar leikocītu skaitu $< 100 \times 10^9/l$ pirms leikoferēzes; parasti leikoferēzi nevajadzētu veikt, ja trombocītu skaits ir $< 75 \times 10^9/l$.

Leikoferēzi nevajadzētu veikt donoriem, kas saņem antikoagulantus vai kuriem ir iepriekš zināmi hemostāzes traucējumi.

Donorus, kas PBPC mobilizācijai saņem G-CSF, vajadzētu novērot, līdz hematoloģiskie rādītāji atgriežas normas robežās.

Īpaša piesardzība ar filgrastīmu mobilizētu alogēno PBPC recipientiem

Pašreizējie dati rāda, ka imunoloģiskā mijiedarbība starp alogēniem PBPC transplantātiem un recipienta organismu, salīdzinot ar kaulu smadzeņu transplantāciju, var būt saistīta ar paaugstinātu akūtas vai hroniskas GvHD risku.

Īpaša piesardzība SHN pacientiem

Filgrastīmu nedrīkst nozīmēt pacientiem ar smagu iedzimtu neitropēniju, kuriem ir leikoze vai leikozes rašanās pazīmes.

Asins šūnu skaits

Rodas arī citas asiņu šūnu izmaiņas, tai skaitā anēmija un pārejošs mieloīdo cilmes šūnu skaita pieaugums, kuru gadījumā nepieciešama rūpīga šūnu skaita kontrole.

Transformācija uz leukēmiju vai mielodisplastisko sindromu

Īpaša uzmanība jāievēro diagnosticējot SHN, lai atšķirtu tās no citām asinsrades slimībām, tādām kā aplastiska anēmija, mielodisplāzija, mieloleikoze. Pirms ārstēšanas vajadzētu noteikt pilnu asins ainu ar šūnu diferenciāciju un trombocītu skaitu un veikt kaulu smadzeņu morfoloģijas un kariotipa izvērtēšanu.

Ar filgrastīmu ārstētiem klīniskajā pētījuma pacientiem ar SHN bija reti (apmēram 3 %) sastopams mielodisplastiskais sindroms (MDS) vai leikoze. Šis novērojums veikts tikai pacientiem ar iedzimtu neitropēniju. MDS un leikoze ir slimības dabiskas komplikācijas, to saistība ar filgrastīma terapiju ir neskaidra. Apmēram 12 % pacientu daļai, kuriem sākotnēji bija normāli citogēnētiskās pārbaudes novērtējumi, pēc tam, veicot rutīnas atkārtotas pārbaudes, tika konstatētas patoloģijas, tai skaitā monosomija 7. Šobrīd nav skaidrs, vai ilgstoša ar SHN slimojošu pacientu ārstēšana rada pacientiem predispozīciju citogēnētiskām patoloģijām, MDS vai leukēmiskai transformācijai. Tiek rekomendēts pacientiem regulāri (apmēram reizi 12 mēnešos) veikt kaulu smadzeņu morfoloģisko un citogēnētisko izmeklēšanu.

Citi īpaši piesardzības pasākumi

Jāizslēdz pārejošas neitropēnijas iemesli, piemēram, vīrusu infekcijas.

Hematūrija tika novērota bieži, savukārt proteīnūrija radās nelielam skaitam pacientu. Lai šīs blakusparādības kontrolētu, vajadzētu veikt regulāras urīna analīzes.

Nav apstiprināta drošuma un lietošanas efektivitāte jaundzimušajiem un pacientiem ar autoimūnu neitropēniju.

Īpaša piesardzība pacientiem ar HIV infekciju

Asins šūnu skaits

Rūpīgi jākontrolē absolūtais neitrofīlo leukocītu skaits(ANC), īpaši pirmajās pāris filgrastīma terapijas nedēļās. Daži pacienti uz filgrastīma sākotnējo devu var reaģēt ļoti strauji un ar ievērojamu neitrofīlo leukocītu skaita palielinājumu. Pirmajās 2-3 filgrastīma terapijas dienās ANC tiek rekomendēts noteikt ik dienas. Pēc tam tiek rekomendēts noteikt ANC vismaz 2 reizes nedēļā pirmās 2 nedēļas un tālāk

uzturošās terapijas laikā vienu reizi nedēļā vai reizi katrā otrajā nedēļā. Intermitējošas filgrastīma lietošanas laikā ar devu 30 MSV (300 µg)/kg dienā, pacienta ANC laika gaitā var ievērojami svārstīties. Lai noteiktu pacienta ANC zemāko punktu, rekomendē asins paraugus ANC noteikšanai ņemt tieši pirms ielānotajām filgrastīma lietošanas reizēm.

Risks, kas saistīts ar palielinātām mielosupresīvo zāļu devām

Ārstēšana ar filgrastīma monoterapiju neizslēdz trombocitopēniju un anēmiju mielosupresīvo zāļu dēļ. Kā rezultāts iespējai saņemt lielākas devas un lielāku skaitu šo zāļu filgrastīma terapijas laikā pacients var būt pakļauts lielākam trombocitopēnijas un anēmijas attīstības riskam. Tiek rekomendēta regulāra asins ainas kontrole (skatīt iepriekš).

Mielosupresiju izraisošas infekcijas un ļaundabīgas slimības

Neitropēniju var izraisīt kaulu smadzenes infiltrējošas oportūnistiskas infekcijas, tādas kā *Mycobacterium avium* komplekss vai ļaundabīgas slimības, piemēram, limfoma. Pacientiem ar iepriekš zināmām kaulu smadzenes infiltrējošām infekcijām vai ļaundabīgām slimībām jāapsver atbilstoša terapija pamatslimības ārstēšanai, papildus filgrastīma terapijai neitropēnijas ārstēšanai. Nav pilnībā apstiprināta filgrastīma ietekme uz neitropēniju kaulu smadzenes infiltrējošas infekcijas vai ļaundabīgas slimības dēļ.

Visiem pacientiem

Sorbīts

Ratiograstim satur sorbītu (E420). Jāņem vērā papildu ietekme no vienlaicīgi lietotiem sorbītu (vai fruktozi) saturošiem produktiem un sorbīta (vai fruktozes) uzņemšanas ar uzturu.

Intravenozai lietošanai

Pacientiem ar iedzimtu fruktozes nepanesību nedrīkst lietot šīs zāles, ja vien tas nav absolūti nepieciešams. Jaundzimušajiem un maziem bērniem (līdz 2 gadu vecumam) var vēl nebūt diagnosticēta iedzimta fruktozes nepanesība. Zāles (kuras satur sorbītu/fruktozi) ievadītas intravenozi, var būt dzīvībai bīstamas un tām ir jābūt kontrindicētām šajā populācijā, izņemot gadījumus, kad ir absolūta klīniska nepieciešamība un nav pieejamu alternatīvu.

Pirms šo zāļu lietošanas no katra pacienta jāievāc detalizēta anamnēze attiecībā uz iedzimtas fruktozes nepanesības simptomiem.

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā pilnšļircē, – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Filgrastīma drošums un efektivitāte, lietojot tajā pašā dienā, kad veikta mielosupresīva citotoksiska ķīmijterapija, nav skaidri pierādīts. Ņemot vērā strauji dalošos mieloīdo šūnu jutīgumu pret mielosupresīvu citotoksisku ķīmijterapiju, filgrastīmu neiesaka lietot 24 stundas pirms un 24 stundas pēc ķīmijterapijas. Provizorisksie dati, kas iegūti, nelielu skaitu pacientu vienlaikus ārstējot ar filgrastīmu un 5-fluoruracilu, liecina, ka neitropēnija var kļūt smagāka.

Iespējamā mijiedarbība ar citiem asinsrades augšanas faktoriem un citokīniem klīniskajos pētījumos līdz šim nav pētīta.

Tā kā litijs veicina neitrofīlo leukocītu atbrīvošanos, tas varētu pastiprināt filgrastīma darbību. Lai gan oficiāli šāda mijiedarbība nav apstiprināta, nav datu, kas liecinātu par tās kaitīgumu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par filgrastīma lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina par reproduktīvo toksicitāti. Truši novērota embriju zaudēšanas gadījumu skaita palielināšanās, lietojot atkārtotas lielas klīniskās devas, kas ir toksiskas mātītei (skatīt 5.3. apakšpunktu). Literatūrā ir ziņojumi, kuros ir pierādīta filgrastīma spēja šķērsot placentāro barjeru grūtniecēm.

Filgrastīmu nav ieteicams lietot grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai filgrastīms/metabolīti izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku ar krūti barotiem jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Lēmums pārtraukt bērna barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no filgrastīma terapijas jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Filgrastīms neietekmēja žurku tēviņu un mātīšu reproduktīvo funkciju vai fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Filgrastīms nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pēc filgrastīma lietošanas var rasties reibonis (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

a. Drošuma profila kopsavilkums

Vissmagākās nevēlamās blakusparādības, kas var rasties filgrastīma terapijas laikā, ir: anafilaktiskas reakcijas, smagas pulmonālas blakusparādības (tostarp intersticiāla pneimonija un ARDS), kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms, smaga splenomegālija/liesas plīsums, transformācija uz mielodisplastisko sindromu vai leikozi SHN pacientiem, GvHD pacientiem pēc alogēnas kaulu smadzeņu transplantācijas vai perifēro asiņu cilmes šūnu transplantācijas un sirpjveida šūnu anēmijas krīze pacientiem ar sirpjveida šūnu anēmiju.

Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots visbiežāk, ir drudzis, skeleta-muskuļu sāpes (tostarp sāpes kaulos, muguras sāpes, artralģija, mialģija, sāpes ekstremitātēs, skeleta-muskuļu sāpes, skeleta-muskuļu sāpes krūšu kurvī, kakla sāpes), anēmija, vemšana un slikta dūša. Klīniskajos pētījumos 10 % vēža pacientu skeleta-muskuļu sāpes bija vieglas vai vidēji smagas, bet 3 % – smagas.

b. Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Turpmāk tabulā norādītie dati raksturo nevēlamās blakusparādības, par kurām tika ziņots klīniskajos pētījumos un spontānajos ziņojumos. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to smaguma samazinājuma secībā.

	Nevēlamās blakusparādības			
MedDRA orgānu sistēmas klase	Ļoti bieži (≥ 1/10)	Bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10)	Retāk (≥ 1/1000 līdz < 1/100)	Reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1000)
Infekcijas un infestācijas		Sepse Bronhīts Augšējo elpceļu infekcija Urīnceļu infekcija		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Trombocitopēnija Anēmija ^e	Splenomegālija ^a Pazemināts hemoglobīna līmenis ^e	Leikocitoze ^a	Liesas plīsums ^a Sirpjveida šūnu anēmijas krīze Ekstramedulāra hematopoēze
Imūnās sistēmas traucējumi			Hipersensitivitāte Paaugstināta jutība pret zālēm ^a Transplantāta atgrūšana ^b	Anafilaktiska reakcija
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Samazināta ēstgriba ^e Paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs	Hiperurikēmija Paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs	Pazemināts glikozes līmenis asinīs Pseudopodagra ^a (pirofosfātu hondrokalcinoze) Šķidruma tilpuma traucējumi
Psihiskie traucējumi		Bezmiegs		
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes ^a	Reibonis Hipoestēzija Parestēzija		
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipertensija Hipotensija	Vēnu okluzīvā slimība ^d	Kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms ^a Aortīts
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Asiņu atkrēpošana Aizdusa Klepus ^a Orofaringeālas sāpes ^{a,e} Deguna asiņošana	Akūts respiratorā distresa sindroms ^a Elpošanas mazspēja ^a Plaušu tūska ^a Plaušu asiņošana Intersticiāla plaušu slimība ^a Infiltrāti plaušās ^a Hipoksija	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja ^{a,e} Vemšana ^{a,e} Slikta dūša ^a	Sāpes mutē Aizcietējums ^e		
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		Hepatomegālija Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs	Paaugstināts Aspartātaaminotransferāzes līmenis Paaugstināts	

	Nevēlamās blakusparādības			
MedDRA orgānu sistēmas klase	Ļoti bieži (≥ 1/10)	Bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10)	Retāk (≥ 1/1000 līdz < 1/100)	Reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1000)
Infekcijas un infestācijas		Sepse Bronhīts Augšējo elpceļu infekcija Urīnceļu infekcija		
			Gamma-glutamilttransferāzes līmenis	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija ^a	Izsitumi ^a Eritēma	Makulopapulāri izsitumi	Ādas vaskulīts ^a Svīta sindroms (akūta febrila neitrofila dermatoze)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Skeleta-muskuļu sāpes ^c	Muskuļu spazmas	Osteoporoze	Samazināts kaulu blīvums Reimatoīdā artrīta saasinājums
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Dizūrija Hematūrija	Proteinūrija	Glomerulonefrīts Urīna sastāva izmaiņas
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums ^a Ģīlotādas iekaisums ^a Drudzis	Sāpes krūškurvī ^d Sāpes ^a Astēnija ^a Savārgums ^e Perifēra tūska ^e	Reakcija injekcijas vietā	
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas		Transfūzijas reakcijas ^e		

^a Skatīt c sadaļu ("Izvēlētu blakusparādību apraksts").

^b Ir saņemti ziņojumi par GvHD un letāliem gadījumiem pacientiem pēc alogēnas kaulu smadzeņu transplantācijas (skatīt c sadaļu).

^c Tostarp sāpes kaulos, sāpes mugurā, artralģija, mialģija, sāpes ekstremitātēs, skeleta-muskuļu sāpes, skeleta-muskuļu sāpes krūšu kurvī, sāpes sprandā.

^d Gadījumi tika novēroti zāļu pēcreģistrācijas periodā pacientiem, kam bija veikta kaulu smadzeņu transplantācija vai PBPC mobilizācija.

^e Nevēlamās blakusparādības, kas tika biežāk novērotas pacientiem filgrastīma grupā salīdzinājumā ar pacientiem placebo grupā un kas saistītas ar pamatā esošā ļaundabīgā audzēja vai citotoksiskās ķīmijterapijas sekām.

c. Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Paaugstināta jutība

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām, ieskaitot anafilaksi, izsitumus, nātreni, angioedēmu, elpas trūkumu un pazeminātu spiedienu pacientiem, kas uzsākuši vai turpina saņemt filgrastīmu. Kopumā ziņojumi bija biežāk pēc zāļu intravenozas

ievadīšanas. Dažos gadījumos simptomi ir atkārtējušies, uzsākot atkārtoti lietot zāles, kas liek domāt par cēloņsakarību. Radiograstim lietošanu vajadzētu pilnībā pārtraukt pacientiem, kuriem ir smagas alerģiskas reakcijas.

Pulmonālās blakusparādības

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā ziņots par pulmonālām blakusparādībām, ieskaitot intersticiālu plaušu slimību, plaušu tūsku un plaušu infiltrātus, kā rezultātā dažos gadījumos radusies elpošanas mazspēja un akūts respiratorā distresa sindroms (ARDS), kam var būt letāls iznākums (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Splenomegālija un liesas plīsums

Pacientiem pēc filgrastīma ievadīšanas tika novērota splenomegālija un liesas plīsums. Daži liesas plīsuma gadījumi bija letāli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms

Ziņots par kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroma gadījumiem, lietojot granulocītu koloniju stimulējošo faktoru. Tie parasti radās pacientiem ar progresējošām ļaundabīgām slimībām, sepsi, lietojot vairākas ķīmijterapijas zāles, vai kuriem tika veikta aferēze (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ādas vaskulīts

Tika ziņots par ādas vaskulītu ar filgrastīmu ārstētiem pacientiem. Vaskulīta mehānisms pacientiem, kas saņem filgrastīmu, nav zināms. Lietojot filgrastīmu ilgstoši, ziņots par ādas vaskulītu 2 % SHN pacientu.

Leikocitoze

Pēc filgrastīma lietošanas un leikoferēzes leikocitozi (leikocīti $> 50 \times 10^9/l$) konstatēja 41 % veselu donoru un pārejošu trombocitopēniju (trombocīti $< 100 \times 10^9/l$) 35 % donoru (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Svīta sindroms

Tika ziņots par Svīta sindroma (*Sweet's syndrome*) (akūta febrila neitrofīla dermatoze) rašanos pacientiem, kas ārstēti ar filgrastīmu.

Pseudopodagra (pirofosfātu hondrokalciņoze)

Ir saņemti ziņojumi par pseudopodagru (pirofosfātu hondrokalciņozi) vēža pacientiem, kuri ārstēti ar filgrastīmu.

GvHD

Ir saņemti ziņojumi par GvHD un letāliem gadījumiem pacientiem, kas saņem G-CSF pēc alogēnas kaulu smadzeņu transplantācijas (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

d. Pediatriskā populācija

Klīnisko pētījumu dati pediatriskiem pacientiem rāda, ka filgrastīma drošums un efektivitāte pieaugušajiem un bērniem, kuri saņem citotoksisku ķīmijterapiju, ir līdzīga, kas liecina, ka filgrastīma farmakokinētikā nav ar vecumu saistītu atšķirību. Vienīgā blakusparādība, par kuru pastāvīgi ziņots, bija skeleta-muskuļu sāpes, kas neatšķiras no pieaugušo populācijas.

Nav pietiekamu datu, lai sīkāk novērtētu filgrastīma izmantošanu pediatrijā.

e. Citas īpašas pacientu grupas

Lietošana geriatriskiem pacientiem

Kopumā nav novērotas drošuma un efektivitātes atšķirības par 65 gadiem vecākiem pacientiem salīdzinājumā ar jaunākiem pieaugušajiem (> 18 gadu vecumā), kuri saņem citotoksisku ķīmijterapiju, un klīniskā pieredzē nav konstatētas atšķirības atbildes reakcijā starp gados vecākiem un jaunākiem pieaugušiem pacientiem.

Nav pietiekamu datu, lai novērtētu filgrastīma lietošanu geriatriskiem pacientiem citu apstiprinātu filgrastīma indikāciju gadījumā.

Pediatriskie SHN pacienti

Pediatriskiem pacientiem ar smagu hronisku neitropēniju, kurus ilgstoši ārstē ar filgrastīmu, ziņots par samazināta kaulu blīvuma un osteoporozes gadījumiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Filgrastīma pārdozēšanas iedarbība nav noskaidrota.

Pārtraucot filgrastīma terapiju, cirkulējošo neitrofilo leukocītu skaits 1-2 dienu laikā parasti samazinās par 50 %, bet pēc tam 1-7 dienu laikā atgriežas normas robežās.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnstimulatori, koloniju stimulētājfaktori; ATĶ kods: L03AA02.

Ratiograstim ir līdzīgas bioloģiskas izcelsmes zāles. Sīkāka informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

Cilvēka G-CSF ir glikoproteīns, kas regulē funkcionālo neitrofilo leukocītu sintēzi un izdalīšanos no kaulu smadzenēm. Ratiograstim, kura sastāvā ir r-metHuG-CSF (filgrastīms), ievērojami palielina neitrofilo leukocītu skaitu perifēriskajās asinīs 24 stundu laikā, nedaudz palielinot arī monocītu skaitu. Dažiem pacientiem ar SHN filgrastīms var izraisīt arī cirkulējošo eozinofīlo un bazofīlo leukocītu skaita nelielu pieaugumu, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem; dažiem no šiem pacientiem pirms ārstēšanas var būt eozinofīlija vai bazofīlija. Ieteicamo devu robežās neitrofilo leukocītu skaita pieaugums ir atkarīgs no devas. Hemotakses un fagocitozes funkcijas testos filgrastīma lietošanas ietekmē radušies neitrofilie leukocīti uzrādīja normāli vai uzlabotu funkciju. Pēc filgrastīma terapijas pārtraukšanas cirkulējošo leukocītu skaits 1-2 dienu laikā samazinās par 50 %, un pēc tam 1-7 dienu laikā tas atgriežas normas robežās.

Filgrastīma lietošana pacientiem, kuriem veic citotoksisku ķīmijterapiju, būtiski samazina neitropēnijas un febrilas neitropēnijas biežumu, smaguma pakāpi un ilgumu. Ārstēšana ar filgrastīmu būtiski samazina febrilas neitropēnijas ilgumu, antibiotiku lietošanu un hospitalizāciju pēc ķīmijterapijas sākšanas akūtas mieloleikozes gadījumā vai veicot mieloablatīvu terapiju, kam seko kaulu smadzeņu transplantācija. Drudža biežuma un dokumentēto infekciju biežuma samazināšanās

nav konstatēta. Drudža ilgums nemazinājās pacientiem, kuriem tika veikta mieloablatīva terapija, kam sekoja kaulu smadzeņu transplantācija.

Filgrastīma monoterapija vai tā lietošana pēc ķīmijterapijas mobilizē asins cilmes šūnas perifēriskajās asinīs. Šādas autologas PBPC var iegūt un infūzijas ceļā ievadīt pēc lielām citotoksiskas terapijas devām, aizstājot vai papildinot kaulu smadzeņu transplantāciju. PBPC ievadīšana infūzijas ceļā paātrina asinsrades atjaunošanos, tā mazinot ar asiņošanu saistītu komplikāciju riska ilgumu un nepieciešamību pēc trombocītu pārliešanas.

Ar filgrastīmu mobilizētu alogēnu PBPC recipientiem novēroja ievērojami straujāku hematoloģisku atveseļošanos, kā rezultātā būtiski saīsinājās laiks, kādā bez atbalsta atjaunojās trombocītu funkcija, salīdzinot ar alogēnu kaulu smadzeņu transplantāciju.

Viena Eiropā veiktā retrospektīvā pētījuma dati par G-CSF lietošanu pēc alogēnas kaulu smadzeņu transplantācijas akūtas leikozes pacientiem liecina par paaugstinātu transplantāta tremes risku, ar ārstēšanu saistītu mirstību (*treatment related mortality* – TRM) un mirstību pacientiem, kuri saņēmuši G-CSF. Citā retrospektīvā starptautiskā pētījumā akūtas vai hroniskas mieloleikozes pacientiem netika konstatēta ietekme uz transplantāta tremes, TRM un mirstības risku. Alogēno transplantāciju pētījumu metaanalīzē, kurā tika ietverti rezultāti no deviņiem prospektīviem, randomizētiem pētījumiem, 8 retrospektīviem pētījumiem un 1 individuāla gadījuma-kontroles pētījuma, netika konstatēta ietekme uz akūtas vai hroniskas transplantāta tremes vai ar ārstēšanu saistītas agrīnas mirstības risku.

<i>Transplantāta tremes un TRM relatīvais risks (95% TI) pēc G-CSF lietošanas pēc alogēnas kaulu smadzeņu transplantācijas</i>					
<i>Publikācija</i>	<i>Pētījuma periods</i>	<i>N</i>	<i>Akūta II–IV pakāpes transplantāta treme</i>	<i>Hroniska transplantāta treme</i>	<i>TRM</i>
Metaanalīze (2003)	1986-2001 ^a	1 198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Eiropas retrospektīvais pētījums (2004)	1992-2002 ^b	1 789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Starptautiskais retrospektīvais pētījums (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 Analīzē tika ietverti kaulu smadzeņu transplantācijas pētījumi šajā periodā; dažos pētījumos tika izmantots GM-CSF (granulocītu–makrofāgu kolonijas stimulējošais faktors)					
^b Analīzē tika ietverti pacienti, kuri šajā periodā saņēma kaulu smadzeņu transplantātu					

Pirms alogēnas PBPC transplantācijas, filgrastīma lietošana veseliem donoriem PBPC mobilizācijas nolūkā no lielākās daļas donoru pēc divām leikoferēzes procedūrām ļauj iegūt $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ šūnas/kg recipienta ķermeņa masas. Veseliem donoriem lieto devu 10 µg/kg dienā subkutānas injekcijas veidā 4-5 dienas pēc kārtas.

Filgrastīma lietošana pacientiem (bērniem vai pieaugušajiem) ar smagu hronisku neitropēniju (smagu iedzimtu (ciklisku vai idiopātisku) neitropēniju) uz ilgāku laiku palielina absolūto neitrofilo leukocītu skaitu perifēriskajās asinīs un samazina infekciju un ar to saistīto traucējumu biežumu.

Filgrastīma lietošana ar HIV inficētiem pacientiem saglabā normālu neitrofilo leukocītu skaitu, kas ļauj ievērot pretvīrusu un/vai citu mielosupresīvu līdzekļu lietošanas shēmu. Nav pierādījumu, ka ar HIV inficētiem pacientiem, kurus ārstē ar filgrastīmu, pastiprinātos HIV replicēšanās.

Tāpat kā citiem asinsrades augšanas faktoriem, G-CSF *in vitro* ir pierādīta spēja stimulēt cilvēka endotēlija šūnas.

Ratiograstim efektivitāte un drošums ir novērtēts randomizētos, kontrolētos III fāzes pētījumos, kuros piedalījušies pacienti ar krūts vēzi, plaušu vēzi un ne-Hodžkina limfomu. Netika konstatētas būtiskas atšķirības starp Ratiograstim un atsauces preparātu attiecībā uz smagas neitropēnijas ilgumu un febrilas neitropēnijas biežumu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Randomizētā, aizklātā, krustotā, vienas devas pētījumā, kurā piedalījās 196 veseli brīvprātīgie, tika konstatēts, ka Ratiograstim farmakokinētiskais profils pēc subkutānas un intravenozas lietošanas bija pielīdzināms atsauces preparāta farmakokinētiskajam profilam.

Gan pēc subkutānas, gan intravenozas lietošanas filgrastīma klīrenss notika pēc pirmā loka metabolisma principa. Filgrastīma eliminācijas pusperiods serumā ir aptuveni 3,5 stundas, un tā klīrenss ir aptuveni 0,6 ml/min/kg. Nepārtraukta filgrastīma infūzija 28 dienu garumā pacientiem, kuri atveseļojās pēc autologas kaulu smadzeņu transplantācijas, neradīja zāļu uzkrāšanos un tai pielīdzināmu eliminācijas pusperiodu. Pastāv pozitīva lineāra sakarība starp filgrastīma devu un koncentrāciju serumā, neatkarīgi no tā, vai to ievada intravenozi, vai subkutāni. Pēc ieteicamās devas subkutānas lietošanas koncentrācija serumā virs 10 ng/ml saglabājās 8-16 stundas. Izklīdes tilpums asinīs ir aptuveni 150 ml/kg.

Pacientiem, kuri slimo ar vēzi, Ratiograstima un atsauces preparāta farmakokinētiskais profils bija salīdzināms gan pēc vienreizējas, gan atkārtotas subkutānas lietošanas.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Filgrastīms tika pētīts līdz 1 gadu ilgos atkārtotu devu toksicitātes pētījumos, kas atklāja uz paredzamo farmakoloģisko darbību attiecināmas izmaiņas, ieskaitot leikocītu skaita palielināšanos, mieloīdo hiperplāziju kaulu smadzenēs, ekstramedulāro granulopoēzi un liesas palielināšanos. Visas šīs izmaiņas bija atgriezeniskas pēc terapijas pārtraukšanas.

Filgrastīma ietekme uz prenatalo attīstību pētīta žurkām un trušiēm. Intravenoza (80 µg/kg/dienā) filgrastīma ievadīšana trušiēm organoģenēzes periodā bija toksiska mātītēm un palielināja spontāno abortu, pēcimplantācijas augļa zaudējumu gadījumu skaitu, un tika novērots samazināts vidējais dzīvā metiena lielums un augļa masa.

Pamatojoties uz ziņotajiem datiem par citām filgrastīmu saturošām zālēm, kas līdzīgas atsauces zālēm, tika novērotas salīdzināmas atrades un palielināts augļa anomāliju daudzums, lietojot 100 µg/kg/dienā, kas ir mātītei toksiska deva un atbilst apmēram 50-90 reizes lielākai sistēmiskai iedarbībai nekā tā, kas novērota pacientiem, kuri ārstēti ar klīnisko devu 5 µg/kg/dienā. Devu līmenis, kurā nevēlamās embrija-augļa toksicitātes izpausmes netika novērotas, šajā pētījumā bija 10 µg/kg/dienā, kas atbilda apmēram 3-5 reizes lielākai sistēmiskai iedarbībai par to, kas novērota ar klīniskām devām ārstētiem pacientiem.

Grūsnām žurkām, lietojot devas līdz 575 µg/kg/dienā, mātītes vai augļa toksicitāte netika novērota. Žurku pēcnācējiem, kuriem filgrastīms tika ievadīts perinatālā un laktācijas laikā, bija novēlota ārējā diferenciācija un aizkavēta augšana (≥ 20 µg/kg/dienā), kā arī nedaudz samazināts dzīvildzes rādītājs (100 µg/kg/dienā).

Filgrastīmam netika novērota ietekme uz žurku tēviņu un mātīšu fertilitāti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Ledus etiķskābe

Nātrijs hidroksīds
Sorbīts (E420)
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Ratiograstim nedrīkst atšķaidīt ar nātrija hlorīda šķīdumu.

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

Atšķaidītu filgrastīmu var adsorbēt stikls un plastmasa, ja vien tas nav atšķaidīts saskaņā ar 6.6. apakšpunktā dotajiem norādījumiem.

6.3. Uzglabāšanas laiks

30 mēneši.

Pēc atšķaidīšanas: ir pierādīts, ka atšķaidīts šķīdums infūzijām ir ķīmiski un fizikāli stabils 24 stundas, uzglabājot temperatūrā 2 °C – 8 °C. No mikrobioloģijas viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās nelieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbild lietotājs, un normālos apstākļos uzglabāšanas laikam nevajadzētu pārsniegt 24 stundas 2 °C – 8 °C temperatūrā, ja atšķaidīšana veikta kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C-8 °C).

Derīguma termiņa laikā un ambulatorai lietošanai zāles var izņemt no ledusskapja (2 °C-8 °C) un uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C vienu reizi līdz 4 dienām. Ja zāles nav paredzēts izlietot 4 dienu laikā, tās var uzglabāt ledusskapī (2 °C-8 °C) līdz derīguma termiņa beigām. Izmetiet šļirci, ja tās ir uzglabātas temperatūrā virs 8 °C ilgāk par 4 dienām.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

I tipa stikla pilnšļirce ar pastāvīgi piestiprinātu nerūsējošā tērauda adatu ar vai bez drošības ierīces, lai pasargātu no savainošanās ar adatu un atkārtotas lietošanas.

Ratiograstim 30 MSV/0,5 ml šķīdums injekcijām/infūzijām

Iepakojumā ir 1, 5 vai 10 pilnšļirces ar 0,5 ml šķīduma vai vairāku devu iepakojums ar 10 (2 iepakojumi pa 5) pilnšļircēm ar 0,5 ml šķīduma.

Ratiograstim 48 MSV/0,8 ml šķīdums injekcijām/infūzijām

Iepakojumā ir 1, 5 vai 10 pilnšļirces ar 0,8 ml šķīduma vai vairāku devu iepakojums ar 10 (2 iepakojumi pa 5) pilnšļircēm ar 0,8 ml šķīduma.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Ja vajadzīgs, Ratiograstim var atšķaidīt ar 50 mg/ml (5 %) glikozes šķīdumu infūzijām.

Nekādā gadījumā nav ieteicams atšķaidījums ar galīgo koncentrāciju zem 0,2 MSV (2 µg)/ml.

Pirms lietošanas šķīdums vizuāli jāpārbauda. Lietot drīkst vienīgi dzidru šķīdumu bez redzamām daļiņām.

Pacientiem, kurus ārstē ar filgrastīmu, kas atšķaidīts līdz koncentrācijai zem 1,5 MSV (15 µg)/ml, jāpievieno cilvēka seruma albumīni (HSA), lai galīgā koncentrācija būtu 2 mg/ml.

Piemērs: ja injekcijas galīgais tilpums ir 20 ml un filgrastīma kopējā deva ir mazāka par 30 MSV (300 µg), tas jāievada kopā ar 0,2 ml 200 mg/ml (20 %) cilvēka albumīnu šķīduma.

Ja Ratiograstim ir atšķaidīts ar 50 mg/ml (5 %) glikozes šķīdumu infūzijām, tas ir savietojams ar stiklu un daudziem plastmasas materiāliem, tostarp PVH, poliolefīnu (polipropilēna un polietilēna kopolimērs) un polipropilēnu.

Ratiograstim sastāvā nav konservantu. Ņemot vērā mikrobioloģiska piesārņojuma iespējamo risku, Ratiograstim šļirces paredzētas vienreizējai lietošanai.

Ja Ratiograstim nejauši tiek sasaldēts, tā stabilitāte netiek negatīvi ietekmēta.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Ratiograstim 30 MSV/0,5 ml šķīdums injekcijām/infūzijām

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 MSV/0,8 ml šķīdums injekcijām/infūzijām

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2008.gada 15. septembris.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2013. 19. jūlijs.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja(-u) nosaukums un adrese

UAB Teva Baltics
Moletu pl.5
08409 Vilnius
Lietuva

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Merckle GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Vācija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības *atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā)*, kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kartona kārbīņa

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ratiograstim 30 MSV/0,5 ml šķīdums injekcijām/infūzijām

filgrastim

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pilnšļirce satur 30 miljonus starptautisko vienību [MSV] (300 mikrogramus) filgrastīma 0,5 ml (60 MSV/ml, 600 mikrogrami/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija hidroksīds, ledus etiķskābe, sorbīts, polisorbāts 80, ūdens injekcijām. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām/infūzijām.

1 pilnšļirce, kas satur 0,5 ml šķīduma.

1 pilnšļirce ar drošības ierīci, kas satur 0,5 ml šķīduma.

5 pilnšļirces, kas satur 0,5 ml šķīduma.

5 pilnšļirces ar drošības ierīci, kas satur 0,5 ml šķīduma.

10 pilnšļirces, kas satur 0,5 ml šķīduma.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai un intravenozai lietošanai.

Tikai vienreizējai lietošanai.

Lietot šādi:

aile noteiktajai devai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Pēc atšķaidīšanas var lietot 24 stundas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

ratiofarm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/08/444/001 1 pilnšļirce
EU/1/08/444/002 5 pilnšļirces
EU/1/08/444/004 10 pilnšļirces
EU/1/08/444/009 1 pilnšļirce ar drošības ierīci
EU/1/08/444/010 5 pilnšļirces ar drošības ierīci

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Ratiograstim 30 MSV/0,5 ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kartona kārbīņa

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ratiograstim 48 MSV/0,8 ml šķīdums injekcijām/infūzijām

filgrastim

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pilnšļirce satur 48 miljonus starptautisko vienību [MSV] (480 mikrogramus) filgrastīma 0,8 ml (60 MSV/ml, 600 mikrogrami/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija hidroksīds, ledus etiķskābe, sorbīts, polisorbāts 80, ūdens injekcijām. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām/infūzijām.

1 pilnšļirce, kas satur 0,8 ml šķīduma.

1 pilnšļirce ar drošības ierīci, kas satur 0,8 ml šķīduma.

5 pilnšļirces, kas satur 0,8 ml šķīduma.

5 pilnšļirces ar drošības ierīci, kas satur 0,8 ml šķīduma

10 pilnšļirces, kas satur 0,8 ml šķīduma.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai un intravenozai lietošanai.

Tikai vienreizējai lietošanai.

Lietot šādi:

aile noteiktajai devai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Pēc atšķaidīšanas var lietot 24 stundas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

ratiofarm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/08/444/005 1 pilnšļirce
EU/1/08/444/006 5 pilnšļirces
EU/1/08/444/008 10 pilnšļirces
EU/1/08/444/011 1 pilnšļirce ar drošības ierīci
EU/1/08/444/012 5 pilnšļirces ar drošības ierīci

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Ratiograstim 48 MSV/0,8 ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Vairāku devu iepakojuma ārējais marķējums ar *Blue Box*

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ratiograstim 30 MSV/0,5 ml šķīdums injekcijām/infūzijām

filgrastim

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pilnšļirce satur 30 miljonus starptautisko vienību [MSV] (300 mikrogramus) filgrastīma 0,5 ml (60 MSV/ml, 600 mikrogrami/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija hidroksīds, ledus etiķskābe, sorbīts, polisorbāts 80, ūdens injekcijām. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām/infūzijām.

Vairāku devu iepakojums: 10 (2 iepakojumi pa 5) pilnšļircēm, kas satur 0,5 ml šķīduma.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai un intravenozai lietošanai.

Tikai vienreizējai lietošanai.

Lietot šādi:

aile noteiktajai devai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Pēc atšķaidīšanas var lietot 24 stundas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/08/444/003 2 x 5 pilnšļirces

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ****17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Vairāku devu iepakojuma ārējais marķējums ar *Blue Box*

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ratiograstim 48 MSV/0,8 ml šķīdums injekcijām/infūzijām

filgrastim

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pilnšļirce satur 48 miljonus starptautisko vienību [MSV] (480 mikrogramus) filgrastīma 0,8 ml (60 MSV/ml, 600 mikrogrami/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija hidroksīds, ledus etiķskābe, sorbīts, polisorbāts 80, ūdens injekcijām. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām/infūzijām.

Vairāku devu iepakojums: 10 (2 iepakojumi pa 5) pilnšļirces, kas satur 0,8 ml šķīduma.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai un intravenozai lietošanai.

Tikai vienreizējai lietošanai.

Lietot šādi:

aile noteiktajai devai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Pēc atšķaidīšanas var lietot 24 stundas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/08/444/007 2 x 5 pilnšļirces

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ****17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ STARPIEPAKOJUMA

Vairāku devu iepakojums bez *Blue Box*

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ratiograstim 30 MSV/0,5 ml šķīdums injekcijām/infūzijām

filgrastim

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pilnšļirce satur 30 miljonus starptautisko vienību [MSV] (300 mikrogramus) filgrastīma 0,5 ml (60 MSV/ml, 600 mikrogrami/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija hidroksīds, ledus etiķskābe, sorbīts, polisorbāts 80, ūdens injekcijām. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām/infūzijām.

5 pilnšļirces, kas satur 0,5 ml šķīduma. Vairāku devu iepakojums, nepārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai un intravenozai lietošanai.

Tikai vienreizējai lietošanai.

Lietot šādi:

aile noteiktajai devai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Pēc atšķaidīšanas var lietot 24 stundas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/08/444/003 2 x 5 pilnšļirces

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Ratiograstim 30 MSV/0,5 ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ STARPIEPAKOJUMA

Vairāku devu iepakojums bez *Blue Box*

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ratiograstim 48 MSV/0,8 ml šķīdums injekcijām/infūzijām

filgrastim

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pilnšļirce satur 48 miljonus starptautisko vienību [MSV] (480 mikrogramus) filgrastīma 0,8 ml (60 MSV/ml, 600 mikrogrami/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija hidroksīds, ledus etiķskābe, sorbīts, polisorbāts 80, ūdens injekcijām. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām/infūzijām.

5 pilnšļirces, kas satur 0,8 ml šķīduma. Vairāku devu iepakojums, nepārdot atsevišķi

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai un intravenozai lietošanai.

Tikai vienreizējai lietošanai.

Lietot šādi:

aile noteiktajai devai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Pēc atšķaidīšanas var lietot 24 stundas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/08/444/007 2 x 5 pilnšļirces

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Ratiograstim 48 MSV/0,8 ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Pilnšļirce

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Ratiograstim 30 MSV/0,5 ml šķīdums injekcijām/infūzijām

filgrastim

s.c.

i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,5 ml

6. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Pilnšļirce

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Ratiograstim 48 MSV/0,8 ml šķīdums injekcijām/infūzijām

filgrastim

s.c.

i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,8 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Ratiograstim 30 MSV/0,5 ml šķīdums injekcijām/infūzijām

Ratiograstim 48 MSV/0,8 ml šķīdums injekcijām/infūzijām

filgrastim

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Ratiograstim un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Ratiograstim lietošanas
3. Kā lietot Ratiograstim
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Ratiograstim
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Informācija par zāļu patstāvīgu injicēšanu sev
8. Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem

1. Kas ir Ratiograstim un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Ratiograstim

Ratiograstim ir balto asins šūnu augšanas faktors (granulocītu koloniju stimulējošais faktors) un pieder zāļu grupai, ko sauc par citokīniem. Augšanas faktori ir olbaltumvielas, kas organismā veidojas dabīgā ceļā, tomēr tās var arī izgatavot, izmantojot biotehnoloģijas, lai lietotu kā zāles. Ratiograstim darbojas, stimulējot kaulu smadzenes ražot vairāk balto asins šūnu.

Kādam nolūkam Ratiograstim lieto

Vairāku iemeslu dēļ var samazināties balto asins šūnu skaits (neitropēnija), mazinot Jūsu organisma spēju cīnīties ar infekcijām. Ratiograstim stimulē kaulu smadzenes ātrāk ražot jaunas baltās šūnas.

Ratiograstim var lietot:

- pēc ķīmijterapijas, lai palielinātu balto asins šūnu skaitu un novērstu infekcijas rašanos;
- pēc kaulu smadzeņu transplantācijas, lai palielinātu balto asins šūnu skaitu un novērstu infekcijas rašanos;
- pirms ķīmijterapijas ar lielām devām, lai stimulētu kaulu smadzenes ražot vairāk cilmes šūnu, kuras var savākt un pēc terapijas beigām atkal Jums ievadīt. Tās paņem gan no Jums, gan no donora. Cilmes šūnas pēc tam nonāk atpakaļ kaulu smadzenēs un veicina asins šūnu veidošanos;
- balto asins šūnu skaita palielināšanai, ja Jūs ciešat no smagas hroniskas neitropēnijas, lai palīdzētu izsargāties no infekcijām;
- pacientiem ar progresējošu HIV infekciju, lai mazinātu infekcijas rašanās risku.

2. Kas Jums jāzina pirms Ratiograstim lietošanas

Nelietojiet Ratiograstim šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret filgrastīmu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Ratiograstim lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas pastāstiet savam ārstam, **ja Jums ir:**

- sirpjveida šūnu anēmija jo Ratiograstim var izraisīt sirpjveida šūnu anēmijas krīzi;
- osteoporoze(kaulu slimība);

Pastāstiet ārstam, ja ārstēšanas ar Ratiograstim laikā **Jums:**

- pēkšņi rodas alerģijas simptomi, piemēram, izsitumi, nieze vai nātrene, sejas, lūpu, mēles vai citu ķermeņa daļu pietūkums, aizdusa, sēkšana vai apgrūtināta elpošana – tie var būt smagu alerģisku reakciju simptomi (paaugstināta jutība);
- rodas sejas vai potīšu pietūkums, asinis urīnā vai brūnas krāsas urīns, vai Jūs ievērojat, ka urinējat mazāk nekā parasti (glomerulonefīts);
- ir sāpes vēdera augšdaļā kreisajā pusē, kreisajā parībā vai kreisā pleca galā (tie var būt liesas palielināšanās (splenomegālijas) vai iespējama liesas plīsuma simptomi);
- ja pamanāt neierastu asiņošanu vai zilumu veidošanos (tie var liecināt par trombocītu skaita samazināšanos asinīs (trombocitopēnija) un pavājinātu asins recēšanas spēju);
- ir aortas (lielā asinsvada, pa kuru asinis no sirds plūst uz ķermeni) iekaisuma simptomi, par to retos gadījumos ir ziņots vēža pacientiem un veselīgiem donoriem. Simptomi var būt drudzis, vēdera sāpes, savārgums, muguras sāpes un paaugstināts iekaisuma marķieru līmenis. Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir šie simptomi.

Atbildes reakcijas pret filgrastīmu zudums

Ja Jums ir atbildes reakcijas zudums vai nespēja saglabāt atbildes reakciju pret filgrastīma ārstēšanu, ārsts izmeklēs cēloņus, tai skaitā - vai nav radušās antivielas, kas neitralizē filgrastīma aktivitāti.

Ārsts var vēlēt Jūs rūpīgāk novērot, skatīt lietošanas instrukcijas 4. punktu. Ja esat pacients ar smagu hronisku neitropēniju, pastāv asins vēža (leikozes, mielodisplastiskais sindroms (MDS)) rašanās risks. Jums ir jākonsultējas ar ārstu par asins vēža rašanās risku, kā arī par to, kādas pārbaudes Jums ir jāveic. Ja Jums rodas vai var rasties asins vēzis, Jūs nedrīkstat lietot Ratiograstim, ja vien Jūsu ārsts nav noteicis citādi.

Ja esat cilmes šūnu donors, Jūsu vecumam jābūt robežās no 16 līdz 60 gadiem.

Īpaša piesardzība, lietojot citas zāles, kas stimulē balto asins šūnu veidošanos

Ratiograstim pieder zāļu grupai, kas stimulē balto asins šūnu veidošanos. Veselības aprūpes speciālistam vienmēr precīzi jāpieraksta, kādas zāles Jūs lietojat.

Citas zāles un Ratiograstim

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ratiograstim nav pārbaudīts grūtniecēm vai sievietēm, kas baro bērnu ar krūti.

Ratiograstim lietošana netiek ieteikta grūtniecības laikā.

Ir svarīgi pastāstīt ārstam:

- ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti;
- ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai
- plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja Ratiograstim lietošanas laikā Jums iestājas grūtniecība, lūdu, paziņojiet par to ārstam. Ja vien Jūsu ārsts nav teicis citādi, Ratiograstim lietošanas laikā barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ratiograstim maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Šīs zāles var izraisīt reiboni. Pēc šo zāļu lietošanas un pirms transportlīdzekļa vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas ieteicams nogaidīt un pavērot, kā Jūs jūtaties.

Ratiograstim satur sorbītu

Šīs zāles satur 50 mg sorbīta katrā ml.

Intravenozai lietošanai

Sorbīts ir fruktozes avots. Ja Jums (vai Jūsu bērnam) ir reta ģenētiska slimība – iedzimta fruktozes nepanesība, Jūs (vai Jūsu bērns) nedrīkst lietot šīs zāles. Pacienti ar iedzimtu fruktozes nepanesību organismā nevar sadalīt fruktozi, kas ir šo zāļu sastāvā, un tas var izraisīt nopietnas blakusparādības. Pirms saņemat šīs zāles, Jums jāpastāsta ārstam, ja Jums (vai Jūsu bērnam) ir iedzimta fruktozes nepanesība vai Jūsu bērns vairs nevar lietot saldus ēdienus vai dzērienus, jo tie izraisa sliktu dūšu, vemšanu vai citas nepatīkamas sajūtas kā vēdera pūšanos, kuņģa spazmas vai caureju.

Ratiograstim satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā pilnšļircē, – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Ratiograstim

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Kā un cik daudz Ratiograstim man jāievada?

Ratiograstim parasti ievada katru dienu, veicot injekciju audos tieši zem ādas (subkutāna injekcija). To var arī ievadīt katru dienu, veicot lēnu injekciju vēnā (intravenoza infūzija). Parastā deva var mainīties atkarībā no Jūsu slimības un ķermeņa masas. Jūsu ārsts Jums pastāstīs, cik daudz Ratiograstim Jums ir jāievada.

Pacienti, kam veic kaulu smadzeņu transplantāciju pēc ķīmijterapijas:
pirmo Ratiograstim devu Jūs parasti saņemsiet vismaz 24 stundu laikā pēc ķīmijterapijas un vismaz 24 stundu laikā pēc kaulu smadzeņu transplantācijas.

Jūs vai cilvēkus, kas Jūs aprūpē, apmācīs, kā veikt subkutānas injekcijas, lai Jūs varētu turpināt ārstēšanos mājās. Tomēr Jums nevajadzētu mēģināt veikt injekciju, pirms veselības aprūpes speciālists ir Jūs pienācīgi apmācījis.

Cik ilgi būs jālieto Ratiograstim?

Ratiograstim būs jālieto tikmēr, kamēr normalizēsies balto asins šūnu skaits. Tiks veiktas regulāras asins analīzes, lai noteiktu balto asins šūnu skaitu Jūsu organismā. Ārsts pateiks, cik ilgi Jums jālieto Ratiograstim.

Lietošana bērniem

Ratiograstim lieto, lai ārstētu bērnus, kas saņem ķīmijterapiju vai kam ir izteikti samazināts balto asins šūnuskaita asinīs (neitropēnija). Bērniem, kas saņem ķīmijterapiju, jālieto tādas pašas devas, kādas tiek lietotas pieaugušajiem.

Ja esat lietojis Ratiograstim vairāk nekā noteikts

Nepalieliniet ārsta noteikto devu. Ja esat lietojis Ratiograstim vairāk nekā noteikts, sazinieties ar savu ārstu vai farmaceitu, cik ātri vien iespējams.

Ja esat aizmirsis lietot Ratiograstim

Ja esat aizmirsis veikt injekciju vai injicējis pārāk mazu devu, sazinieties ar savu ārstu, cik ātri vien iespējams. Neievadiet dubultu devu, lai aizstātu izlaisto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Svarīgas blakusparādības

Ārstēšanas laikā nekavējoties informējiet ārstu:

- ja Jums rodas alerģiska reakcija, tostarp vājums, asinsspiediena pazemināšanās, apgrūtināta elpošana, sejas pietūkums (anafilakse), izsitumi uz ādas, niezoši izsitumi (nātrene), sejas, lūpu, mutes, mēles vai rīkles pietūkums (angioedēma) un elpas trūkums (aizdusa);
- ja Jums rodas klepus, drudzis un elpas trūkums (aizdusa), jo šie simptomi var liecināt par akūtu respiratorā distresa sindromu (*Acute Respiratory Distress Syndrome*—ARDS);
- ja Jums rodas nieru bojājums (glomerulonefrīts). Pacientiem, kas lietoja filagrasīmu, ir novēroti nieru bojājumi. Ja Jums rodas sejas vai potīšu pietūkums, ir asinis urīnā vai brūnas krāsas urīns vai ievērojāt, ka urinējat mazāk nekā parasti, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.
- Ja Jums ir kāda no šādām blakusparādībām vai to kombinācija:
 - tūska vai pietūkums, kas var būt saistīts ar retāku urinēšanu, apgrūtināta elpošana, vēdera pietūkums un pilnuma sajūta, un vispārēja noguruma sajūta. Šie simptomi parasti attīstās ātri. Tie var būt simptomi stāvoklim, ko sauc par „kapilāru noplūdes sindromu”, kas organismā izraisa asiņu noplūdi no mazajiem asinsvadiem, un kura gadījumā nepieciešama steidzama medicīniskā palīdzība.
- ja novērojat kādu no šiem simptomiem vai to kombināciju:
 - drudzis vai drebuļi, sašanas sajūta, paātrināta sirdsdarbība, apjukums vai dezorientācija, elpas trūkums, spēcīgas sāpes vai diskomforts un vēsa vai mitra āda. Tie var būt simptomi stāvoklim, ko dēvē par “sepsi” (saukta arī par “asins saindēšanos”), smaga visa organisma iekaisuma reakcija, kas var būt dzīvībai bīstama un kuras gadījumā nepieciešama steidzama medicīniskā palīdzība.
- ja Jums rodas sāpes vēdera augšdaļā, kreisajā pusē, kreisajā paribē vai pleca galā, jo šie simptomi var liecināt par liesas darbības traucējumiem (palielināta liesa (splenomegālija) vai liesas plīsums);
- ja Jums tiek ārstēta smaga hroniska neitropēnija un pamanāt asiņu piejaukumu urīnā (hematūrija). Ja Jums rodas šī blakusparādība vai urīnā tiek konstatētas olbaltumvielas (proteinūrija), Jūsu ārsts var regulāri likt veikt urīna analīzes.

Bieža Ratiograsīms izraisa nevēlamā blakusparādība ir sāpes muskuļos vai kaulos (skeleta-muskuļu sāpes), kuras var atvieglot, lietojot parastās pretsāpju zāles (analģētiskos līdzekļus). Pacientiem, kam veic cilmes šūnu vai kaulu smadzeņu transplantāciju, var rasties transplantāta atgrūšanas slimība (*graft versus host disease*—GvHD)—tā ir donora šūnu reakcija pret pacientu, kas saņem transplantātu. Pazīmes un simptomi ir izsitumi uz plaukstām vai pēdām un čūlas un sāpīgums mutē, zarnās, aknās, uz ādas vai acīs, plaušās, vagīnā un locītavās.

Veseliem cilmes šūnu donoriem var novērot balto asins šūnu skaita palielināšanos (leikocitoze) un trombocītu skaita samazināšanos, kas samazina asiņu recēšanas spēju (trombocitopēnija), - to uzraudzīs ārsts.

Turklāt Jums var būt arī šādas blakusparādības

Ļoti bieži (var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- trombocītu skaita samazināšanās, kas mazina asins recēšanas spēju (trombocitopēnija);
- samazināts sarkano asins šūnu skaits (anēmija);
- galvassāpes;
- caureja;
- vemšana;
- slikta dūša;

- neparasta matu izkrišana vai tie kļūst plānāki (alopēcija);
- nogurums;
- gremošanas trakta (no mutes līdz anālajai atverei) gļotādas pietūkums un sāpīgums (gļotādas iekaisums);
- drudzis (pireksija).

Bieži (var ietekmēt 1 no 10 cilvēkiem):

- plaušu iekaisums (bronhīts);
- augšējo elpceļu infekcija;
- urīnceļu infekcija;
- samazināta ēstgriba;
- miega traucējumi (bezmiegs);
- reibonis;
- samazināta jutība, īpaši ādas (hipoestēzija);
- plauktu vai kāju tirpšana vai nejutīgums (parestēzija);
- zems asinsspiediens (hipotensija);
- augsts asinsspiediens (hipertensija);
- klepus;
- asiņu atkrēpošana (hemoptīze);
- sāpes mutē un rīklē (orofaringeālās sāpes);
- asiņošana no deguna (epistakse);
- aizcietējums;
- sāpes mutē;
- palielinātas aknas (hepatomegālija);
- izsitumi;
- ādas apsārtumi (eritēma);
- muskuļu spazmas;
- sāpes urinējot (dizūrija);
- sāpes krūtīs;
- sāpes;
- vispārējs vājums (astēnija);
- vispārēja slikta pašsajūta (savārgums);
- plauktu un pēdu pietūkums (perifērā tūska);
- noteiktu enzīmu līmeņa paaugstināšanās asinīs;
- izmaiņas asins ķīmiskajā sastāvā;
- transfūziju reakcija.

Retāk (var ietekmēt 1 no 100 cilvēkiem):

- balto asins šūnu skaita palielināšanās (leikocitoze);
- alerģiska reakcija (hipersensitivitāte);
- transplantēto kaula smadzeņu atgrūšana (transplantāta atgrūšanas slimība);
- augsts urīnskābes līmenis asinīs, kas var izraisīt podagru (hiperurikēmija) (paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs);
- aknu bojājumi, ko izraisa mazo aknu asinsvadu nosprostošanās (vēnu okluzīvā slimība);
- plaušu darbības traucējumi, kas izraisa elpas trūkumu (elpošanas mazspēja);
- tūska un/vai šķidruma uzkrāšanās plaušās (plaušu tūska);
- plaušu iekaisums (intersticiāla plaušu slimība);
- patoloģiski plaušu rentgenoloģisko izmeklējumu rezultāti (infiltrāti plaušās);
- asiņošana plaušās (plaušu hemorāģija);
- nepietiekama skābekļa uzsūkšanās plaušās (hipoksija);
- piepacelti izsitumi uz ādas (makulopapulāri izsitumi);
- slimība, kas izraisa kaulu blīvuma samazināšanos, padarot tos vājākus un trauslākus, kā rezultātā vieglāk var rasties lūzumi (osteoporoze);
- reakcija injekcijas vietā.

Reti (var ietekmēt 1 no 1 000 cilvēkiem):

- izteiktas sāpes kaulos, krūtīs, zarnās vai locītavās (sirpjveida šūnu anēmijas krīze);
- pēkšņa, dzīvībai bīstama alerģiska reakcija (anafilaktiska reakcija);
- sāpes un pietūkums locītavās, kas līdzīgs podagrai (pseudopodagra);
- izmaiņas šķidruma līdzsvara regulācijā organismā, kā rezultātā var rasties tūska(šķidruma tilpuma traucējumi);
- ādas asinsvadu iekaisums (ādas vaskulīts);
- plūmju krāsas piepaceltas sāpīgas čūlas uz ekstremitātēm un dažreiz uz sejas un kakla vienlaikus ar drudzi (Svīta sindroms);
- reimatoīdā artrīta saasinājums;
- samazināts kaulu blīvums;
- aortas (lielā asinsvada, pa kuru asinis no sirds plūst uz ķermeni) iekaisums; skatīt 2. punktu;
- asins šūnu veidošanās ārpus kaulu smadzenēm (ekstramedulāra hematopoēze).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Ratiograstim

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz ārējā iepakojuma - kartona kastītes un uz pilnšļirces pēc apzīmējuma “EXP:”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C - 8 °C).

Derīguma termiņa laikā un ambulatorai lietošanai zāles var izņemt no ledusskapja (2 °C-8 °C) un uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C vienu reizi līdz 4 dienām. Ja zāles nav paredzēts izlietot 4 dienu laikā, tās var uzglabāt ledusskapī (2 °C-8 °C) līdz derīguma termiņa beigām. Izmetiet šļirces, ja tās ir uzglabātas temperatūrā virs 8 °C ilgāk par 4 dienām.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka tās ir duļķainas vai satur redzamas daļiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Ratiograstim satur

- Aktīvā viela ir filgrastīms. Katrs ml šķidruma injekcijām/infūzijām satur 60 miljonus starptautisko vienību [MSV] (600 mikrogramus) filgrastīma.
Ratiograstim 30 MSV/0,5 ml: katra pilnšļirce satur 30 miljonus starptautisko vienību [MSV] (300 mikrogramus) filgrastīma 0,5 ml šķidruma.
Ratiograstim 48 MSV/0,8 ml: katra pilnšļirce satur 48 miljonus starptautisko vienību [MSV] (480 mikrogramus) filgrastīma 0,8 ml šķidruma.
- Citas sastāvdaļas ir: nātrijs hidroksīds, ledus etiķskābe, sorbīts, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

Ratiograstim ārējais izskats un iepakojums

Ratiograstim ir šķīdums injekcijām/infūzijām pilnšļircē ar vai bez drošības ierīces. Ratiograstim ir dzidrs bezkrāsas šķīdums. Katra pilnšļirce satur vai nu 0,5 ml, vai 0,8 ml šķīduma.

Ratiograstim ir pieejams iepakojumā pa 1, 5 vai 10 pilnšļircēm vai vairāku devu iepakojumā ar 10 (2 iepakojumi pa 5) pilnšļircēm. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Vācija

Ražotājs

Merckle GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

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

Polska

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

France

Laboratoires Biogaran
Tél: +33 800970109

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Slovenija

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

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Κύπρος

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

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>

7. Informācija par zāļu patstāvīgu injicēšanu sev

Šajā punktā sniegta informācija par to, kā patstāvīgi injicēt sev Ratiograstim. Ir svarīgi, lai Jūs nemēģinātu patstāvīgi injicēt sev zāles, ja vien Jūsu ārsts vai medicīnas māsa nav īpaši apmācījuši Jūs to darīt. Ja šaubāties par zāļu patstāvīgu injicēšanu sev vai ja Jums ir jautājumi, lūdziet palīdzību ārstam vai medicīnas mātai.

Ir svarīgi, lai pēc izlietošanas Jūs izmestu šļirces necaurduramā atkritumu tvertnē.

Kā man patstāvīgi injicēt sev Ratiograstim?

Jums būs jāinjicē zāles zemādas audos. To dēvē par subkutānu injekciju. Jums būs jāinjicē zāles katru dienu vienā un tajā pašā laikā.

Nepieciešamie piederumi

Lai veiktu sev subkutānu injekciju, Jums būs vajadzīgi šādi piederumi:

- Ratiograstim pilnšļirce;
- spirtu vai līdzīgu līdzekli saturošas salvetes;
- necaurdurama tvertne (plastmasas tvertne, kas izsniegta slimnīcā vai aptiekā), lai Jūs varētu drošā veidā iznīcināt izlietotās šļirces.

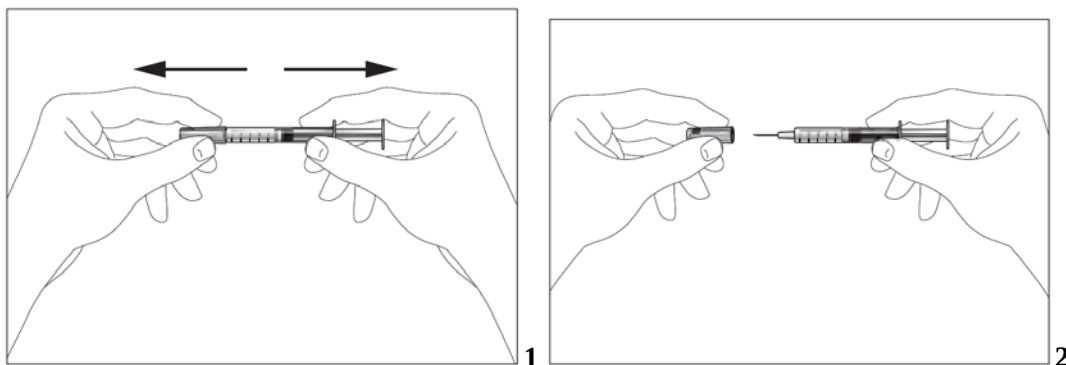
Kas jādara, pirms subkutānas Ratiograstim injekcijas veikšanas?

1. Centieties injicēt zāles aptuveni vienā un tajā pašā laikā katru dienu.
2. Izņemiet no ledusskapja Ratiograstim pilnšļirci.
3. Pārbaudiet derīguma termiņu, kas norādīts pilnšļirces marķējumā ("EXP:"). Nelietojiet zāles, ja ir pagājusi norādītā mēneša pēdējā diena.
4. Pārbaudiet Ratiograstim izskatu. Tam jābūt dzidram bezkrāsainam šķidrumam. Ja šķidrumā ir redzamas daļiņas, to nedrīkst lietot.
5. Lai injekcija būtu vieglāka, 30 minūtes paturiet pilnšļirci istabā, lai tā sasiltu līdz istabas temperatūrai, vai dažas minūtes paturiet pilnšļirci rokā. Nesildiet Ratiograstim nekā citādi (piemēram, nesildiet to mikroviļņu krāsnī vai karsta ūdens peldē).
6. **Nenoņemiet** uzgali no šļirces, pirms neesat gatavs veikt injekciju.
7. **Rūpīgi nomazgājiet rokas.**
8. Atrodiet ērtu, labi apgaismotu vietu un novietojiet visus nepieciešamos piederumus (Ratiograstim pilnšļirci, spirtu saturošas salvetes un necaurduramo tvertni) ērti sasniedzamā attālumā.

Kā sagatavot Ratiograstim injekciju?

Pirms Ratiograstim injicēšanas Jums jārikojas šādi.

1. Turiet šļirci un uzmanīgi noņemiet uzgali no adatas, negriežot to. Velciet taisni, kā parādīts 1. un 2. attēlā. Nepieskarieties adатаi un nevirziet virzuli.

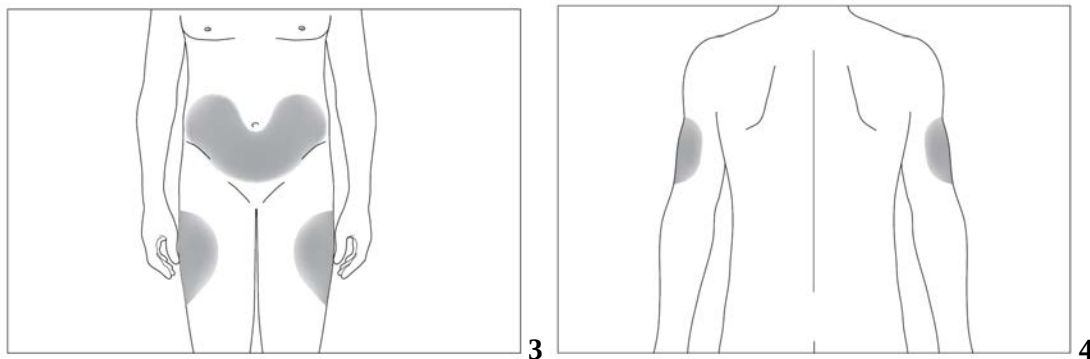


2. Pilnšļircē Jūs varat pamanīt nelielu gaisa pūslīti. Ja šļircē ir gaisa pūslīši, viegli uzsitiet pa to ar pirkstiem, līdz gaisa pūslīši paceļas līdz šļirces augšai. Turiet šļirci uz augšu un izlaidiet no tās visu gaisu, virzot virzuli uz augšu.
3. Uz šļirces cilindra ir skala. Virziet virzuli līdz tam ciparam (ml iedaļai) uz šļirces, kas atbilst Ratiograstim devai, kādu Jums parakstījis ārsts.
4. Vēlreiz pārbaudiet šļirci, lai pārliecinātos, ka tajā ir pareizā Ratiograstim deva.
5. Tagad Jūs varat izmantot pilnšļirci.

Kurā ķermeņa daļā var injicēt zāles?

Piemērotākās ķermeņa daļas, kurās var patstāvīgi injicēt sev zāles, ir šādas:

- augšstilbu augšējā daļa;
- vēders, izņemot zonu ap nabu (skatīt 3. attēlu).

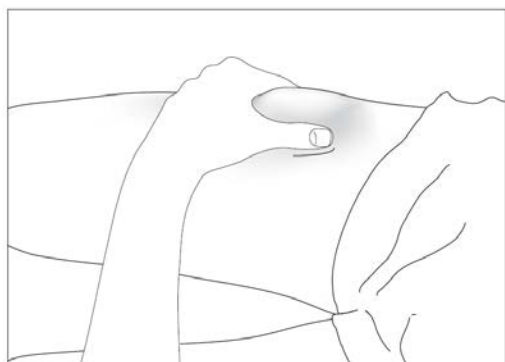


Ja zāles Jums injicē kāds cits, var izmantot arī augšdelmu aizmugurējo daļu (skatīt 4. attēlu).

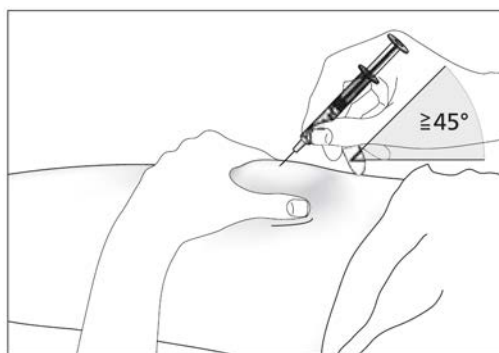
Labāk ir katru dienu mainīt injekcijas vietu, lai izvairītos no sāpīguma, injicējot zāles vienā un tajā pašā vietā.

Kā injicēt zāles?

1. Dezinficējiet injekcijas vietu ar spirtu saturošās salvetes palīdzību un satveriet ādu starp īkšķi un rādītājpirkstu, nespiežot to (skatīt 5. attēlu).
2. Pilnībā ievadiet adatu ādā, kā rādījusi medicīnas māsa vai ārsts (skatīt 6. attēlu).
3. Nedaudz pavirziet virzuli, lai pārliecinātos, ka nav pārdurts asinsvads. Ja šļircē redzamas asinis, izņemiet adatu un atkārtoti ieduriet to citā vietā.
4. Lēni un vienmērīgi injicējiet šķidrumu, vienlaikus turot ādu satvertu.
5. Injicējiet tikai tādu devu, kādu Jums noteicis ārsts.
6. Pēc šķidruma injicēšanas izņemiet adatu un atlaidiet ādu.
7. Katru šļirci izmantojiet tikai vienai injekcijai. Nelietojiet šļircē palikušo Ratiograstim.



5



6

Atcerieties

Ja Jums ir jebkādas problēmas, droši lūdziet palīdzību un padomu ārstam vai medicīnas māsai.

Izlietoto šļircu iznīcināšana

- Nelieciet uz izlietotajām adatām atpakaļ uzgali.
- Ievietojiet izlietotās šļirces necaurduramā tvertnē un uzglabājiet to bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Pilno necaurduramo tvertni iznīciniet saskaņā ar Jūsu ārsta, medicīnas māsas vai farmaceita norādījumiem.
- Nekādā gadījumā nemetiet lietotās šļirces sadzīves atkritumu tvertnē.

8. Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem

Ratiograstim sastāvā nav konservantu. Ņemot vērā mikrobioloģiska piesārņojuma iespējamo risku, Ratiograstim šļirces paredzētas vienreizējai lietošanai.

Ja Ratiograstim nejauši pakļauts sala iedarbībai, tā stabilitāte netiek negatīvi ietekmēta.

Ratiograstim nedrīkst atšķaidīt ar nātrija hlorīda šķīdumu. Šīs zāles nedrīkst jaukt ar citām zālēm, izņemot zemāk minēto. Atšķaidītu filgrastīmu var adsorbēt stikls vai plastmasa, tas nav atšķaidīts tā, kā minēts zemāk.

Ja vajadzīgs, Ratiograstim var atšķaidīt ar 50 mg/ml (5 %) glikozes šķīdumu infūzijām. Nekādā gadījumā nav ieteicams atšķaidījums ar galīgo koncentrāciju zem 0,2 MSV (2 µg)/ml. Pirms lietošanas šķīdums vizuāli jāpārbauda. Lietot drīkst vienīgi dzidru šķīdumu bez redzamām daļiņām.

Pacientiem, kurus ārstē ar filgrastīmu, kas atšķaidīts līdz koncentrācijai zem 1,5 MSV (15 µg)/ml, jāpievieno cilvēka seruma albumīni (HSA), lai galīgā koncentrācija būtu 2 mg/ml. Piemērs: ja injekcijas galīgais tilpums ir 20 ml un filgrastīma kopējā deva ir mazāka par 30 MSV (300 µg), tas jāievada kopā ar 0,2 ml 200 mg/ml (20 %) cilvēka albumīnu šķīduma. Ja Ratiograstim ir atšķaidīts ar 50 mg/ml (5 %) glikozes šķīdumu infūzijām, tas ir savietojams ar stiklu un daudziem plastmasas materiāliem, tostarp PVH, poliolefīnu (polipropilēna un polietilēna kopolimērs) un polipropilēnu.

Pēc atšķaidīšanas: atšķaidīts šķīdums infūzijām ir ķīmiski un fizikāli stabils 24 stundas, glabājot temperatūrā no 2 °C - 8 °C. No mikrobioloģijas viedokļa atšķaidījums ir jāizlieto nekavējoties. Ja to neizlieto nekavējoties, lietotājs ir atbildīgs par uzglabāšanas laiku un apstākļiem un tam nevajadzētu pārsniegt 24 stundas 2 °C - 8 °C temperatūrā, ja atšķaidīšana veikta kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Ratiograstim 30 MSV/0,5 ml šķīdums injekcijām/infūzijām

Ratiograstim 48 MSV/0,8 ml šķīdums injekcijām/infūzijām

filgrastim

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Ratiograstim un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Ratiograstim lietošanas
3. Kā lietot Ratiograstim
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Ratiograstim
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Informācija par zāļu patstāvīgu injicēšanu sev
8. Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem

1. Kas ir Ratiograstim un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Ratiograstim

Ratiograstim ir balto asins šūnu augšanas faktors (granulocītu koloniju stimulējošais faktors) un pieder zāļu grupai, ko sauc par citokīniem. Augšanas faktori ir olbaltumvielas, kas organismā veidojas dabīgā ceļā, tomēr tās var arī izgatavot, izmantojot biotehnoloģijas, lai lietotu kā zāles. Ratiograstim darbojas, stimulējot kaulu smadzenes ražot vairāk balto asins šūnu.

Kādam nolūkam Ratiograstim lieto

Vairāku iemeslu dēļ var samazināties balto asins šūnu skaits (neitropēnija), mazinot Jūsu organisma spēju cīnīties ar infekcijām. Ratiograstim stimulē kaulu smadzenes ātrāk ražot jaunas baltās šūnas.

Ratiograstim var lietot:

- pēc ķīmijterapijas, lai palielinātu balto asins šūnu skaitu un novērstu infekcijas rašanos;
- pēc kaulu smadzeņu transplantācijas, lai palielinātu balto asins šūnu skaitu un novērstu infekcijas rašanos;
- pirms ķīmijterapijas ar lielām devām, lai stimulētu kaulu smadzenes ražot vairāk cilmes šūnu, kuras var savākt un pēc terapijas beigām atkal Jums ievadīt. Tās paņem gan no Jums, gan no donora. Cilmes šūnas pēc tam nonāk atpakaļ kaulu smadzenēs un veicina asins šūnu veidošanos;
- balto asins šūnu skaita palielināšanai, ja Jūs ciešat no smagas hroniskas neitropēnijas, lai palīdzētu izsargāties no infekcijām;
- pacientiem ar progresējošu HIV infekciju, lai mazinātu infekcijas rašanās risku.

2. Kas Jums jāzina pirms Ratiograstim lietošanas

Nelietojiet Ratiograstim šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret filgrastīmu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Ratiograstim lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas pastāstiet savam ārstam, **ja Jums ir:**

- sirpjveida šūnu anēmija jo Ratiograstim var izraisīt sirpjveida šūnu anēmijas krīzi;
- osteoporoze (kaulu slimība).

Pastāstiet ārstam, ja ārstēšanas ar Ratiograstim laikā **Jums:**

- pēkšņi rodas alerģijas simptomi, piemēram, izsitumi, nieze vai nātrene, sejas, lūpu, mēles vai citu ķermeņa daļu pietūkums, aizdusa, sēkšana vai apgrūtināta elpošana – tie var būt smagu alerģisku reakciju simptomi (paaugstināta jutība);
- rodas sejas vai potīšu pietūkums, asinis urīnā vai brūnas krāsas urīns, vai Jūs ievērojat, ka urinējat mazāk nekā parasti (glomerulonefīts);
- ir sāpes vēdera augšdaļā kreisajā pusē, kreisajā parībā vai kreisā pleca galā (tie var būt liesas palielināšanās (splenomegālijas) vai iespējama liesas plīsuma simptomi);
- ja pamanāt neierastu asiņošanu vai zilumu veidošanos (tie var liecināt par trombocītu skaita samazināšanos asinīs (trombocitopēnija) un pavājinātu asins recēšanas spēju);
- ir aortas (lielā asinsvada, pa kuru asinis no sirds plūst uz ķermeni) iekaisuma simptomi, par to retos gadījumos ir ziņots vēža pacientiem un veselīgiem donoriem. Simptomi var būt drudzis, vēdera sāpes, savārgums, muguras sāpes un paaugstināts iekaisuma marķieru līmenis. Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir šie simptomi.

Atbildes reakcijas pret filgrastīmu zudumu

Ja Jums ir atbildes reakcijas zudums vai nespēja saglabāt atbildes reakciju pret filgrastīma ārstēšanu, ārsts izmeklēs cēloņus, tai skaitā - vai nav radušās antivielas, kas neitralizē filgrastīma aktivitāti.

Ārsts var vēlēt Jūs rūpīgāk novērot, skatīt lietošanas instrukcijas 4. punktu.

Ja esat pacients ar smagu hronisku neitropēniju, pastāv asins vēža (leikoze, mielodisplastiskais sindroms (MDS)) rašanās risks. Jums ir jākonsultējas ar ārstu par asins vēža rašanās risku, kā arī par to, kādas pārbaudes Jums ir jāveic. Ja Jums rodas vai var rasties asins vēzis, Jūs nedrīkstat lietot Ratiograstim, ja vien Jūsu ārsts nav noteicis citādi.

Ja esat cilmes šūnu donors, Jūsu vecumam jābūt robežās no 16 līdz 60 gadiem.

Īpaša piesardzība, lietojot citas zāles, kas stimulē balto asins šūnu veidošanos

Ratiograstim pieder zāļu grupai, kas stimulē balto asins šūnu veidošanos. Veselības aprūpes speciālistam vienmēr precīzi jāpieraksta, kādas zāles Jūs lietojat.

Citas zāles un Ratiograstim

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ratiograstim nav pārbaudīts grūtniecēm vai sievietēm, kas baro bērnu ar krūti.

Ratiograstim lietošana netiek ieteikta grūtniecības laikā.

Ir svarīgi pastāstīt ārstam:

- ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti;
- ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai
- plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja Ratiograstim lietošanas laikā Jums iestājas grūtniecība, lūdu, paziņojiet par to ārstam. Ja vien Jūsu ārsts nav teicis citādi, Ratiograstim lietošanas laikā barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ratiograstim maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Šīs zāles var izraisīt reiboni. Pēc šo zāļu lietošanas un pirms transportlīdzekļa vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas ieteicams nogaidīt un pavērot, kā Jūs jūtaties.

Ratiograstim satur sorbītu

Šīs zāles satur 50 mg sorbīta katrā ml.

Intravenozai lietošanai

Sorbīts ir fruktozes avots. Ja Jums (vai Jūsu bērnam) ir reta ģenētiska slimība – iedzimta fruktozes nepanesība, Jūs (vai Jūsu bērns) nedrīkst lietot šīs zāles. Pacienti ar iedzimtu fruktozes nepanesību organismā nevar sadalīt fruktozi, kas ir šo zāļu sastāvā, un tas var izraisīt nopietnas blakusparādības. Pirms saņemam šīs zāles, Jums jāpastāsta ārstam, ja Jums (vai Jūsu bērnam) ir iedzimta fruktozes nepanesība vai Jūsu bērns vairs nevar lietot saldus ēdienus vai dzērienus, jo tie izraisa sliktu dūšu, vemšanu vai citas nepatīkamas sajūtas kā vēdera pūšanos, kuņģa spazmas vai caureju.

Ratiograstim satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā pilnšļircē, – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Ratiograstim

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Kā un cik daudz Ratiograstim man jāievada?

Ratiograstim parasti ievada katru dienu, veicot injekciju audos tieši zem ādas (subkutāna injekcija). To var arī ievadīt katru dienu, veicot lēnu injekciju vēnā (intravenoza infūzija). Parastā deva var mainīties atkarībā no Jūsu slimības un ķermeņa masas. Jūsu ārsts Jums pastāstīs, cik daudz Ratiograstim Jums ir jāievada.

Pacienti, kam veic kaulu smadzeņu transplantāciju pēc ķīmijterapijas:
pirmo Ratiograstim devu Jūs parasti saņemsiet vismaz 24 stundu laikā pēc ķīmijterapijas un vismaz 24 stundu laikā pēc kaulu smadzeņu transplantācijas.

Jūs vai cilvēkus, kas Jūs aprūpē, apmācīs, kā veikt subkutānas injekcijas, lai Jūs varētu turpināt ārstēšanos mājās. Tomēr Jums nevajadzētu mēģināt veikt injekciju, pirms veselības aprūpes speciālists ir Jūs pienācīgi apmācījis.

Cik ilgi būs jālieto Ratiograstim?

Ratiograstim būs jālieto tikmēr, kamēr normalizēsies balto asins šūnu skaits. Tiks veiktas regulāras asins analīzes, lai noteiktu balto asins šūnu skaitu Jūsu organismā. Ārsts pateiks, cik ilgi Jums jālieto Ratiograstim.

Lietošana bērniem

Ratiograstim lieto, lai ārstētu bērnus, kas saņem ķīmijterapiju vai kam ir izteikti samazināts balto asins šūnuskaitis asinīs (neitropēnija). Bērniem, kas saņem ķīmijterapiju, jālieto tādas pašas devas, kādas tiek lietotas pieaugušajiem.

Ja esat lietojis Ratiograstim vairāk nekā noteikts

Nepalīeliniet ārsta noteikto devu. Ja esat lietojis Ratiograstim vairāk nekā noteikts, sazinieties ar savu ārstu vai farmaceitu, cik ātri vien iespējams.

Ja esat aizmirsis lietot Ratiograstim

Ja esat aizmirsis veikt injekciju vai injicējis pārāk mazu devu, sazinieties ar savu ārstu, cik ātri vien iespējams. Neievadiet dubultu devu, lai aizstātu izlaisto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Svarīgas blakusparādības

Ārstēšanas laikā nekavējoties informējiet ārstu:

- ja Jums rodas alerģiska reakcija, tostarp vājums, asinsspiediena pazemināšanās, apgrūtināta elpošana, sejas pietūkums (anafilakse), izsitumi uz ādas, niezoši izsitumi (nātrene), sejas, lūpu, mutes, mēles vai rīkles pietūkums (angioedēma) un elpas trūkums (aizdusa);
- ja Jums rodas klepus, drudzis un elpas trūkums (aizdusa), jo šie simptomi var liecināt par akūtu respiratorā distresa sindromu (*Acute Respiratory Distress Syndrome*—ARDS);
- ja Jums rodas nieru bojājums (glomerulonefrīts). Pacienti, kas lietoja filagrasīmu, ir novēroti nieru bojājumi. Ja Jums rodas sejas vai potīšu pietūkums, ir asinis urīnā vai brūnas krāsas urīns vai ievērojāt, ka urinējat mazāk nekā parasti, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.
- Ja Jums ir kāda no šādām blakusparādībām vai to kombinācija:
 - tūska vai pietūkums, kas var būt saistīts ar retāku urinēšanu, apgrūtināta elpošana, vēdera pietūkums un pilnuma sajūta, un vispārēja noguruma sajūta. Šie simptomi parasti attīstās ātri.

Tie var būt simptomi stāvoklim, ko sauc par „kapilāru noplūdes sindromu”, kas organismā izraisa asiņu noplūdi no mazajiem asinsvadiem, un kura gadījumā nepieciešama steidzama medicīniskā palīdzība.

- ja novērojat kādu no šiem simptomiem vai to kombināciju:
 - drudzis vai drebuļi, sašānas sajūta, paātrināta sirdsdarbība, apjukums vai dezorientācija, elpas trūkums, spēcīgas sāpes vai diskomforts un vēsa vai mitra āda.

Tie var būt simptomi stāvoklim, ko dēvē par “sepsi” (saukta arī par “asins saindēšanos”), smaga visa organisma iekaisuma reakcija, kas var būt dzīvībai bīstama un kuras gadījumā nepieciešama steidzama medicīniskā palīdzība.

- ja Jums rodas sāpes vēdera augšdaļā, kreisajā pusē, kreisajā parībā vai pleca galā, jo šie simptomi var liecināt par liesas darbības traucējumiem (palielināta liesa (splenomegālija) vai liesas plīsums);
- ja Jums tiek ārstēta smaga hroniska neitropēnija un pamanāt asiņu piejaukumu urīnā (hematūrija). Ja Jums rodas šī blakusparādība vai urīnā tiek konstatētas olbaltumvielas (proteinūrija), Jūsu ārsts var regulāri likt veikt urīna analīzes.

Bieža Ratiograsīms izraisa nevēlamā blakusparādība ir sāpes muskuļos vai kaulos (skeleta-muskuļu sāpes), kuras var atvieglot, lietojot parastās pretsāpju zāles (analgētiskos līdzekļus). Pacienti, kam veic cilmes šūnu vai kaulu smadzeņu transplantāciju, var rasties transplantāta atgrūšanas slimība (*graft versus host disease*—GvHD)—tā ir donora šūnu reakcija pret pacientu, kas saņem transplantātu.

Pazīmes un simptomi ir izsitumi uz plaukstām vai pēdām un čūlas un sāpīgums mutē, zarnās, aknās, uz ādas vai acīs, plaušās, vagīnā un locītavās.

Veseliem cilmes šūnu donoriem var novērot balto asins šūnu skaita palielināšanos (leikocitoze) un trombocītu skaita samazināšanos, kas samazina asiņu recēšanas spēju (trombocitopēnija), - to uzraudzīs ārsts.

Turklāt Jums var būt arī šādas blakusparādības:

Ļoti bieži (var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- trombocītu skaita samazināšanās, kas mazina asins recēšanas spēju (trombocitopēnija);
- samazināts sarkano asins šūnu skaits (anēmija);
- galvassāpes;
- caureja;
- vemšana;
- slikta dūša;
- neparasta matu izkrišana vai tie kļūst plānāki (alopēcija);

- nogurums;
- gremošanas trakta (no mutes līdz anālajai atverei) gļotādas pietūkums un sāpīgums (gļotādas iekaisums);
- drudzis (pireksija).

Bieži (var ietekmēt 1 no 10 cilvēkiem):

- plaušu iekaisums (bronhīts);
- augšējo elpceļu infekcija;
- urīnceļu infekcija;
- samazināta ēstgriba;
- miega traucējumi (bezmiegs);
- reibonis;
- samazināta jutība, īpaši ādas (hipoestēzija);
- plauktu vai kāju tirpšana vai nejutīgums (parestēzija);
- zems asinsspiediens (hipotensija);
- augsts asinsspiediens (hipertensija);
- klepus;
- asiņu atkrēpošana (hemoptīze);
- sāpes mutē un rīklē (orofaringeālās sāpes);
- asiņošana no deguna (epistakse);
- aizcietējums;
- sāpes mutē;
- palielinātas aknas (hepatomegālija);
- izsitumi;
- ādas apsārtumi (eritēma);
- muskuļu spazmas;
- sāpes urinējot (dizūrija);
- sāpes krūtīs;
- sāpes;
- vispārējs vājums (astēnija);
- vispārēja slikta pašsajūta (savārgums);
- plauktu un pēdu pietūkums (perifērā tūska);
- noteiktu enzīmu līmeņa paaugstināšanās asinīs;
- izmaiņas asins ķīmiskajā sastāvā;
- transfūziju reakcija.

Retāk (var ietekmēt 1 no 100 cilvēkiem):

- balto asins šūnu skaita palielināšanās (leikocitoze);
- alerģiska reakcija (hipersensitivitāte);
- transplantēto kaula smadzeņu atgrūšana (transplantāta atgrūšanas slimība);
- augsts urīnskābes līmenis asinīs, kas var izraisīt podagru (hiperurikēmija) (paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs);
- aknu bojājumi, ko izraisa mazo aknu asinsvadu nosprostošanās (vēnu okluzīvā slimība);
- plaušu darbības traucējumi, kas izraisa elpas trūkumu (elpošanas mazspēja);
- tūska un/vai šķidruma uzkrāšanās plaušās (plaušu tūska);
- plaušu iekaisums (intersticiāla plaušu slimība);
- patoloģiski plaušu rentgenoloģisko izmeklējumu rezultāti (infiltrāti plaušās);
- asiņošana plaušās (plaušu hemorāģija);
- nepietiekama skābekļa uzsūkšanās plaušās (hipoksija);
- piepacelti izsitumi uz ādas (makulopapulāri izsitumi);
- slimība, kas izraisa kaulu blīvuma samazināšanos, padarot tos vājākus un trauslākus, kā rezultātā vieglāk var rasties lūzumi (osteoporoze);
- reakcija injekcijas vietā.

Reti (var ietekmēt 1 no 1 000 cilvēkiem):

- izteiktas sāpes kaulos, krūtīs, zarnās vai locītavās (sirpjveida šūnu anēmijas krīze);
- pēkšņa, dzīvībai bīstama alerģiska reakcija (anafilaktiska reakcija);
- sāpes un pietūkums locītavās, kas līdzīgs podagrai (pseudopodagra);
- izmaiņas šķidruma līdzsvara regulācijā organismā, kā rezultātā var rasties tūska (šķidruma tilpuma traucējumi);
- ādas asinsvadu iekaisums (ādas vaskulīts);
- plūmju krāsas piepaceltas sāpīgas čūlas uz ekstremitātēm un dažreiz uz sejas un kakla vienlaikus ar drudzi (Svīta sindroms);
- reimatoīdā artrīta saasinājums;
- samazināts kaulu blīvums;
- aortas (lielā asinsvada, pa kuru asinis no sirds plūst uz ķermeni) iekaisums; skatīt 2. punktu;
- asins šūnu veidošanās ārpus kaulu smadzenēm (ekstramedulāra hematopoēze).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Ratiograstim

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz ārējā iepakojuma - kartona kārbas un uz pilnšķirces pēc apzīmējuma "EXP:". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C-8 °C).

Derīguma termiņa laikā un ambulatorai lietošanai zāles var izņemt no ledusskapja (2 °C-8 °C) un uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C vienu reizi līdz 4 dienām. Ja zāles nav paredzēts izlietot 4 dienu laikā, tās var uzglabāt ledusskapī (2 °C-8 °C) līdz derīguma termiņa beigām. Izmetiet šļirces, ja tās ir uzglabātas temperatūrā virs 8 °C ilgāk par 4 dienām.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka tās ir duļķainas vai satur redzamas daļiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Ratiograstim satur

- Aktīvā viela ir filgrastīms. Katrs ml šķidruma injekcijām/infūzijām satur 60 miljonus starptautisko vienību [MSV] (600 mikrogramus) filgrastīma.
Ratiograstim 30 MSV/0,5 ml: katra pilnšķirce satur 30 miljonus starptautisko vienību [MSV] (300 mikrogramus) filgrastīma 0,5 ml šķidruma.
Ratiograstim 48 MSV/0,8 ml: katra pilnšķirce satur 48 miljonus starptautisko vienību [MSV] (480 mikrogramus) filgrastīma 0,8 ml šķidruma.
- Citas sastāvdaļas ir: nātrijs hidroksīds, ledus etiķskābe, sorbīts, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

Ratiograstim ārējais izskats un iepakojums

Ratiograstim ir šķīdums injekcijām/infūzijām pilnšļircē ar vai bez drošības ierīces. Ratiograstim ir dzidrs bezkrāsas šķīdums. Katra pilnšļirce satur vai nu 0,5 ml, vai 0,8 ml šķīduma.

Ratiograstim ir pieejams iepakojumā pa 1, 5 vai 10 pilnšļircēm vai vairāku devu iepakojumā ar 10 (2 iepakojumi pa 5) pilnšļircēm. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Vācija

Ražotājs

Merckle GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

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

Polska

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

France

Laboratoires Biogaran
Tél: +33 800970109

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Slovenija

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

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Κύπρος

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

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

7. Informācija par zāļu patstāvīgu injicēšanu sev

Šajā punktā sniegta informācija par to, kā patstāvīgi injicēt sev Ratiograstim. Ir svarīgi, lai Jūs nemēģinātu patstāvīgi injicēt sev zāles, ja vien Jūsu ārsts vai medicīnas māsa nav īpaši apmācījuši Jūs to darīt. Ja šaubāties par zāļu patstāvīgu injicēšanu sev vai ja Jums ir jautājumi, lūdziet palīdzību ārstam vai medicīnas mātai.

Kā man patstāvīgi injicēt sev Ratiograstim?

Jums būs jāinjicē zāles zemādas audos. To dēvē par subkutānu injekciju. Jums būs jāinjicē zāles katru dienu vienā un tajā pašā laikā.

Nepieciešamie piederumi

Lai veiktu sev subkutānu injekciju, Jums būs vajadzīgi šādi piederumi:

- Ratiograstim pilnšļirce;
- spirtu vai līdzīgu līdzekli saturošas salvetes;

Kas jādara, pirms subkutānas Ratiograstim injekcijas veikšanas?

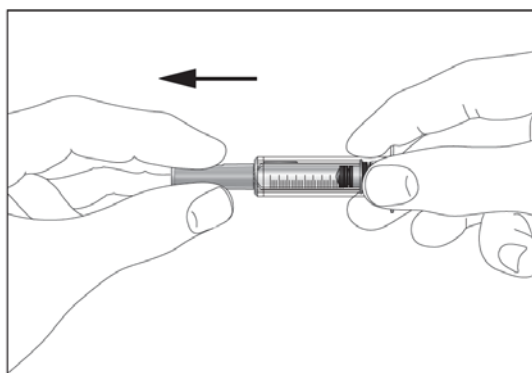
1. Centieties injicēt zāles aptuveni vienā un tajā pašā laikā katru dienu.
2. Izņemiet no ledusskapja Ratiograstim pilnšļirci.

3. Pārbaudiet derīguma termiņu, kas norādīts pilnšļirces marķējumā ("EXP:"). Nelietojiet zāles, ja ir pagājusi norādītā mēneša pēdējā diena.
4. Pārbaudiet Ratiograstim izskatu. Tam jābūt dzidram bezkrāsainam šķidrumam. Ja šķidrumā ir redzamas daļiņas, to nedrīkst lietot.
5. Lai injekcija būtu vieglāka, 30 minūtes paturiet pilnšļirci istabā, lai tā sasiltu līdz istabas temperatūrai, vai dažas minūtes paturiet pilnšļirci rokā. Nesildiet Ratiograstim nekā citādi (piemēram, nesildiet to mikroviļņu krāsnī vai karsta ūdens peldē).
6. **Nenoņemiet** uzgali no šļirces, pirms neesat gatavs veikt injekciju.
7. **Rūpīgi nomazgājiet rokas.**
8. Atrodiet ērtu, labi apgaismotu vietu un novietojiet visus nepieciešamos piederumus (Ratiograstim pilnšļirci un spirtu saturošās salvetes) ērti sasniedzamā attālumā.

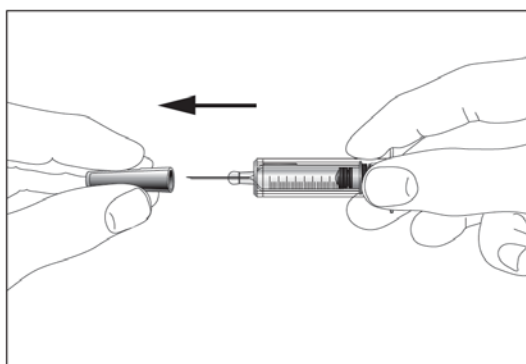
Kā sagatavot Ratiograstim injekciju?

Pirms Ratiograstim injicēšanas Jums jārikojas šādi.

1. Turiet šļirci un uzmanīgi noņemiet uzgali no adatas, negriežot to. Velciet taisni, kā parādīts 1. un 2. attēlā. Nepieskarieties adатаi un nevirziet virzuli.



1



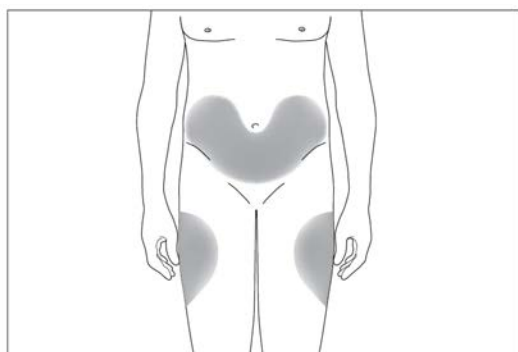
2

2. Pilnšļircē Jūs varat pamanīt nelielu gaisa pūslīti. Ja šļircē ir gaisa pūslīši, viegli uzsitiet pa to ar pirkstiem, līdz gaisa pūslīši paceļas līdz šļirces augšai. Turiet šļirci uz augšu un izlaidiet no tās visu gaisu, virzot virzuli uz augšu.
3. Uz šļirces cilindra ir skala. Virziet virzuli līdz tam ciparam (ml iedaļai) uz šļirces, kas atbilst Ratiograstim devai, kādu Jums parakstījis ārsts.
4. Vēlreiz pārbaudiet šļirci, lai pārliecinātos, ka tajā ir pareizā Ratiograstim deva.
5. Tagad Jūs varat izmantot pilnšļirci.

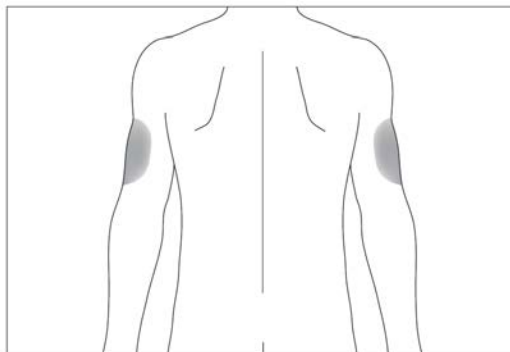
Kurā ķermeņa daļā var injicēt zāles?

Piemērotākās ķermeņa daļas, kurās var patstāvīgi injicēt sev zāles, ir šādas:

- augšstilbu augšējā daļa;
- vēders, izņemot zonu ap nabu (skatīt 3. attēlu).



3



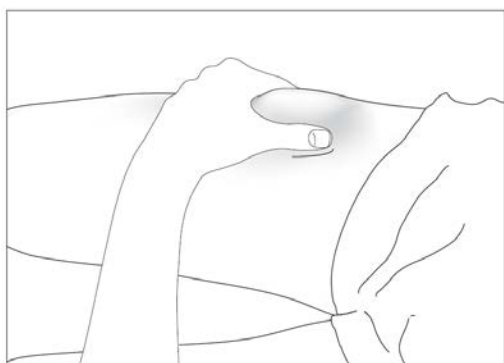
4

Ja zāles Jums injicē kāds cits, var izmantot arī augšdelmu aizmugurējo daļu (skatīt 4. attēlu).

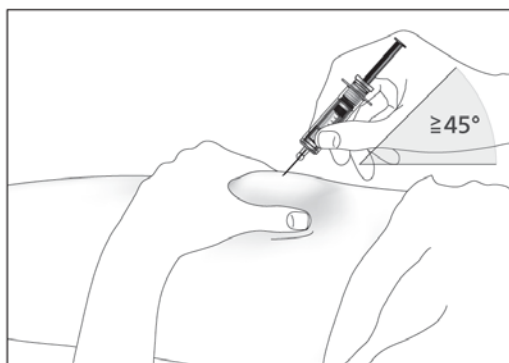
Labāk ir katru dienu mainīt injekcijas vietu, lai izvairītos no sāpīguma, injicējot zāles vienā un tajā pašā vietā.

Kā injicēt zāles?

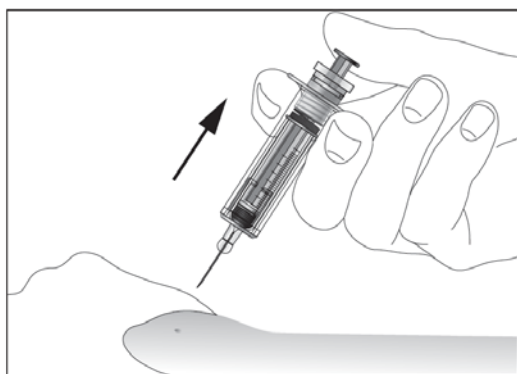
1. Dezinficējiet injekcijas vietu ar spirtu saturošās salvetes palīdzību un satveriet ādu starp īkšķi un rādītājpirkstu, nespiežot to (skatīt 5. attēlu).
2. Pilnībā ievadiet adatu ādā, kā rādījusi medicīnas māsa vai ārsts (skatīt 6. attēlu).
3. Nedaudz pavirziet virzuli, lai pārliecinātos, ka nav pārdurts asinsvads. Ja šļircē redzamas asinis, izņemiet adatu un atkārtoti ieduriet to citā vietā.
4. Lēni un vienmērīgi injicējiet šķidrumu, vienlaikus turot ādu satvertu.
5. Injicējiet tikai tādu devu, kādu Jums noteicis ārsts.
6. Noņemiet šļirci no injekcijas vietas, turot pirkstu uz virzuļa (skatīt 7. attēlu). Turiet adatu prom no sevis un citiem un aktivējiet drošības ierīci, stingri nospiežot virzuli (skatīt 8. attēlu). Jūs izdzirdēsiet klikšķi, kas apstiprinās drošības ierīces aktivēšanu. Adatu nosegs aizsargājoša uzdeva, lai Jūs nevarētu sevi sadurt.



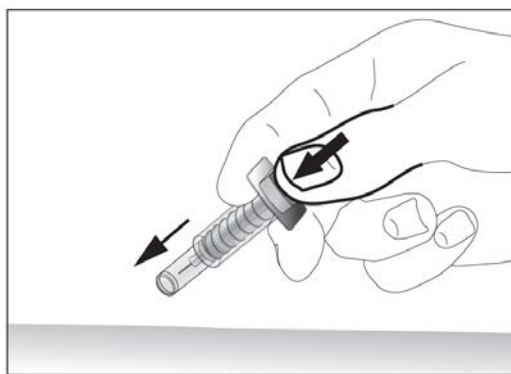
5



6



7



8

Atcerieties

Ja Jums ir jebkādas problēmas, droši lūdziet palīdzību un padomu ārstam vai medicīnas mātai.

Izlietoto šļirču iznīcināšana

- Drošības ierīce pasargā no adatas dūriena ievainojumiem pēc lietošanas, tāpēc nav īpašu norādījumu par atkritumu likvidēšanu. Izmetiet šļirci ar drošības ierīcēm saskaņā ar Jūsu ārsta, medicīnas mātas vai farmaceita norādījumiem.

8. Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem

Ratiograstim sastāvā nav konservantu. Ņemot vērā mikrobioloģiska piesārņojuma iespējamo risku, Ratiograstim šļirci paredzētas vienreizējai lietošanai.

Ja Ratiograstim nejauši pakļauts sala iedarbībai, tā stabilitāte netiek negatīvi ietekmēta.

Ratiograstim nedrīkst atšķaidīt ar nātrija hlorīda šķīdumu. Šīs zāles nedrīkst jaukt ar citām zālēm, izņemot zemāk minēto. Atšķaidītu filgrastīmu var adsorbēt stikls vai plastmasa, ja tas nav atšķaidīts tā, kā minēts zemāk.

Ja vajadzīgs, Ratiograstim var atšķaidīt ar 50 mg/ml (5 %) glikozes šķīdumu infūzijām. Nekādā gadījumā nav ieteicams atšķaidījums ar galīgo koncentrāciju zem 0,2 MSV (2 µg)/ml. Pirms lietošanas šķīdums vizuāli jāpārbauda. Lietot drīkst vienīgi dzidru šķīdumu bez redzamām daļiņām.

Pacientiem, kurus ārstē ar filgrastīmu, kas atšķaidīts līdz koncentrācijai zem 1,5 MSV (15 µg)/ml, jāpievieno cilvēka seruma albumīni (HSA), lai galīgā koncentrācija būtu 2 mg/ml. Piemērs: ja injekcijas galīgais tilpums ir 20 ml un filgrastīma kopējā deva ir mazāka par 30 MSV (300 µg), tas jāievada kopā ar 0,2 ml 200 mg/ml (20 %) cilvēka albumīnu šķīduma. Ja Ratiograstim ir atšķaidīts ar 50 mg/ml (5 %) glikozes šķīdumu infūzijām, tas ir savietojams ar stiklu un daudziem plastmasas materiāliem, tostarp PVH, poliolefīnu (polipropilēna un polietilēna kopolimērs) un polipropilēnu.

Pēc atšķaidīšanas: atšķaidīts šķīdums infūzijām ir ķīmiski un fizikāli stabils 24 stundas, glabājot temperatūrā no 2 °C-8 °C. No mikrobioloģijas viedokļa atšķaidījums ir jāizlieto nekavējoties. Ja to neizlieto nekavējoties, lietotājs ir atbildīgs par uzglabāšanas laiku un apstākļiem un tam nevajadzētu pārsniegt 24 stundas 2 °C-8 °C temperatūrā, ja atšķaidīšana veikta kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.