ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ratiograstim 30 mln IU/0,5 mL roztwór do wstrzykiwań/infuzji
Ratiograstim 48 mln IU/0,8 mL roztwór do wstrzykiwań/infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy mL roztworu do wstrzykiwań/infuzji zawiera 60 milionów jednostek międzynarodowych [mln IU] (600 µg) filgrastymu.

Ratiograstim 30 mln IU/0,5 mL roztwór do wstrzykiwań/infuzji
Każda ampułko–strzykawka zawiera 30 mln IU (300 µg) filgrastymu w 0,5 mL roztworu do wstrzykiwań/infuzji.

Ratiograstim 48 mln IU/0,8 mL roztwór do wstrzykiwań/infuzji
Każda ampułko-strzykawka zawiera 48 mln IU (480 µg) filgrastymu w 0,8 mL roztworu do wstrzykiwań/infuzji.

Filgrastym (rekombinowany metionylowany ludzki czynnik wzrostu kolonii granulocytów) jest wytwarzany przez szczep K802 bakterii *Escherichia coli* techniką rekombinacji DNA.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każdy mL roztworu zawiera 50 mg sorbitolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań/infuzji

Klarowny, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ratiograstim jest wskazany w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości występowania neutropenii z gorączką u pacjentów otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi z powodu stwierdzonego nowotworu złośliwego (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych) oraz w celu skrócenia czasu trwania neutropenii u pacjentów poddanych leczeniu mieloablacyjnemu przed przeszczepieniem szpiku, u których występuje zwiększone ryzyko przedłużonej ciężkiej neutropenii. Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania filgrastymu są podobne u dorosłych i dzieci otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi.

Ratiograstim jest wskazany w celu mobilizacji komórek progenitorowych krwi obwodowej (ang. peripheral blood progenitor cells, PBPC).

U pacjentów, dzieci lub dorosłych z ciężką wrodzoną, cykliczną lub idiopatyczną neutropenią z bezwzględną liczbą neutrofilów (ANC) $\leq 0,5 \times 10^9$/L oraz ciężkimi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie, przewlekłe podawanie produktu Ratiograstim jest wskazane w celu zwiększenia liczby neutrofilów oraz zmniejszenia częstości i czasu trwania objawów związanych z zakażeniem.

Ratiograstim jest wskazany w leczeniu przewlekłej neutropenii (ANC ≤ 1,0 x 10^9/L) u pacjentów z zaawansowanym zakażeniem wirusem HIV, w celu zmniejszenia ryzyka zakażeń bakteryjnych, gdy nie można zastosować innych metod leczenia neutropenii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie filgrastymem należy stosować wyłącznie we współpracy ze specjalistycznym ośrodkiem onkologicznym, posiadającym doświadczenie w leczeniu czynnikiem wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) oraz w leczeniu zaburzeń hematologicznych i wyposażonym w odpowiedni sprzęt diagnostyczny. Zabiegi mobilizacji i aferezy należy przeprowadzać we współpracy z ośrodkiem onkologiczno-hematologicznym, posiadającym odpowiednie doświadczenie w tej dziedzinie oraz wyposażonym w sprzęt do prawidłowego monitorowania krwiotwórczych komórek progenitorowych.

Chemioterapia lekami cytotoksycznymi

Dawkowanie

Zalecana dawka filgrastymu wynosi 0,5 mln IU (5 μg)/kg mc./dobę. Pierwszą dawkę filgrastymu należy podawać co najmniej 24 godzin po chemioterapii.
W randomizowanych badaniach klinicznych stosowano dawkę 23 mln IU (230 μg)/m^2 pc./dobę (4,0 do 8,4 μg/kg mc./dobę) podawaną podskórnie.

Filgrastym należy podawać codziennie, aż do ustąpienia stanu maksymalnego zmniejszenia (nadir) ilości neutrofilów oraz powrotu ich liczby do wartości prawidłowych. Po chemioterapii stosowanej w leczeniu guzów litych, chłoniaków i białaczek limfatycznych przewiduje się, że czas trwania leczenia spełniający wymienione wyżej kryteria wyniesie do 14 dni. Po indukcji i konsolidacji leczenia ostrej białaczki szpikowej czas trwania leczenia może być znacznie dłuższy (do 38 dni) w zależności od rodzaju, dawki i schematu chemioterapii.

U pacjentów otrzymujących chemioterapię, zazwyczaj 1-2 dni po rozpoczęciu leczenia filgrastymem występuje przejściowe zwiększenie ilości neutrofilów. Jednak, aby uzyskać trwałą reakcję kliniczną, nie należy przerywać podawania filgrastymu przed ustąpieniem przewidywanego nadiru i powrotem liczby neutrofilów do wartości prawidłowych. Przedwczesne przerwanie leczenia filgrastymem przed osiągnięciem spodziewanego nadiru liczby neutrofilów nie jest zalecane.

Sposób podawania

Filgrastym można podawać codziennie we wstrzyknięciu podskórnym lub w 30-minutowej infuzji dożylnej po uprzednim rozcieńczeniu 5% roztworem glukozy do infuzji (patrz punkt 6.6).
W większości przypadków preferowaną drogą podania jest wstrzyknięcie podskórne. Istnieją pewne dowody pochodzące z badania z zastosowaniem dawki pojedynczej, że podanie dożylne może skracać czas działania leku. Znaczenie kliniczne tej obserwacji w przypadku podawania dawek wielokrotnych jest niejasne. Wybór drogi podania produktu powinien zależeć od indywidualnej sytuacji klinicznej.

Pacjenci otrzymujący leczenie mieloablacyjne poprzedzające przeszczepienie szpiku

Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa filgrastymu wynosi 1,0 mln IU (10 μg)/kg mc./dobę.
Pierwszą dawkę filgrastymu należy podawać co najmniej 24 godziny po chemioterapii oraz co najmniej 24 godziny po infuzji szpiku kostnego.

Po ustąpieniu nadiru liczby neutrofilów, dobową dawkę filgrastymu należy dostosować w zależności od zmian liczby neutrofilów, wg następującego schematu:

Liczba neutrofilów	**Dostosowanie dawki filgrastymu**
> 1,0 x 10^9/L przez 3 kolejne dni	Zmniejszyć dawkę do 0,5 mln IU (5 µg)/kg mc./dobę
Następnie, jeśli ANC pozostaje > 1,0 x 10^9/L przez następne 3 dni z rzędu	Przerwać podawanie filgrastymu
Jeśli ANC zmniejszy się do < 1,0 x 10^9/L w okresie leczenia, dawkę filgrastymu należy ponownie zwiększyć zgodnie z podanymi wyżej wskazówkami	

ANC = całkowita liczba neutrofilów

Sposób podawania

Filgrastym może być podawany w trwającej 30 minut infuzji dożylnej lub w trwającej 24 godziny ciągłej infuzji podskórnej. Filgrastym należy rozcieńczyć w 20 mL 5% roztworu glukozy do infuzji (patrz punkt 6.6).

Mobilizacja PBPCs u pacjentów poddanych leczeniu mielosupresyjnemu lub mieloablacyjnemu przed autogenicznym przeszczepem PBPC

Dawkowanie

Zalecana dawka filgrastymu w celu mobilizacji PBPC, gdy lek stosowany jest w monoterapii wynosi 1,0 mln IU (10 µg)/kg mc./dobę, przez 5 do 7 kolejnych dni. Czas wykonania leukaferezy: 1 lub 2 zabiegi leukaferezy w dniu 5. i 6. są często wystarczające. W innych sytuacjach konieczne może być wykonanie dodatkowych zabiegów leukaferezy. Podawanie filgrastymu należy kontynuować aż do ostatniej leukaferezy.

Zalecana dawka filgrastymu w mobilizacji PBPC po chemioterapii mielosupresyjnej wynosi 0,5 mln IU (5 µg)/kg mc./dobę począwszy od pierwszego dnia po zakończeniu chemioterapii, aż do ustąpienia przewidywanego nadiru liczby neutrofilów i jej normalizacji. Leukaferezę należy wykonać w okresie, gdy ANC wzrośnie z < 0,5 x 10^9/L do > 5,0 x 10^9/L. U pacjentów, którzy nie byli w przeszłości poddani intensywnej chemioterapii, jednorazowa leukafereza jest często wystarczająca. W innych sytuacjach zaleca się wykonanie dodatkowych zabiegów leukaferezy.

Sposób podawania

Podawanie filgrastymu w monoterapii w celu mobilizacji PBPC:
Filgrastym można podawać w trwającej 24 godziny ciągłej infuzji podskórnej lub w postaci wstrzyknięcia podskórnego. Przed podaniem w postaci infuzji filgrastym należy rozcieńczyć w 20 mL 5% roztworu glukozy do infuzji (patrz punkt 6.6).

Podawanie filgrastymu w celu mobilizacji PBCB po chemioterapii mielosupresyjnej:
Filgrastym należy podawać w postaci wstrzyknięcia podskórnego.

Mobilizacja PBPC u zdrowych dawców przed allogenicznym przeszczepem PBPC

Dawkowanie

W celu mobilizacji PBPC u zdrowych dawców, filgrastym należy podawać w dawce 1,0 mln IU (10 µg)/kg mc./dobę przez 4-5 kolejnych dni. Leukaferezę należy rozpocząć w dniu 5. i kontynuować do dnia 6., jeśli jest to konieczne, tak, by możliwe było pobranie 4 x 10^6 komórek $CD34^+$/kg masy ciała biorcy.

Sposób podawania

Filgrastym należy podawać w postaci wstrzyknięcia podskórnego.

Pacjenci z ciężką przewlekłą neutropenią (SCN)

Dawkowanie

Neutropenia wrodzona
Zalecana dawka początkowa wynosi 1,2 mln IU (12 μg)/kg mc./dobę, jako dawka pojedyncza lub dawki podzielone.

Neutropenia idiopatyczna lub cykliczna
Zalecana dawka początkowa wynosi 0,5 mln IU (5 μg)/kg mc./dobę, jako dawka pojedyncza lub dawki podzielone.

Dostosowanie dawki
Filgrastym należy podawać codziennie we wstrzyknięciu podskórnym, aż liczba neutrofilów zwiększy się i będzie się utrzymywać na poziomie przekraczającym 1,5 x 10^9/L. Po uzyskaniu reakcji na leczenie należy ustalić minimalną skuteczną dawkę leku, zapewniającą utrzymanie tego efektu. Aby utrzymać odpowiednią liczbę neutrofilów konieczne jest przewlekłe codzienne podawanie leku. Po 1-2 tygodniach leczenia dawkę początkową można podwoić lub zmniejszyć o połowę w zależności od reakcji danego pacjenta na leczenie. Następnie dawkę można indywidualnie dostosowywać co 1-2 tygodnie, tak by przeciętna liczba neutrofilów utrzymywała się pomiędzy 1,5 x 10^9/L a 10 x 10^9/L. U pacjentów z ciężkimi zakażeniami można rozważyć szybsze zwiększanie dawki. W badaniach klinicznych u 97% pacjentów z reakcją na leczenie pełna odpowiedź wystąpiła po zastosowaniu dawki ≤ 2,4 mln IU (24 μg)/kg mc./dobę. Bezpieczeństwo przewlekłego stosowania filgrastymu w dawce większej niż 2,4 mln IU (24 μg)/kg mc./dobę u pacjentów z SCN nie zostało ustalone.

Sposób podawania

Neutropenia wrodzona, idiopatyczna lub cykliczna:

Filgrastym należy podawać w postaci wstrzyknięcia podskórnego.

Pacjenci zakażeni wirusem HIV

Dawkowanie

Odwrócenie neutropenii
Zalecana dawka początkowa filgrastymu wynosi 0,1 mln IU (1 μg)/kg mc./dobę i może być zwiększona maksymalnie do 0,4 mln IU (4 μg)/kg mc./dobę. Lek należy podawać do chwili, gdy liczba neutrofilów osiągnie wartości prawidłowe i może być utrzymana na tym poziomie (ANC > 2,0 x 10^9/L). W badaniach klinicznych u ponad 90% pacjentów uzyskano odpowiedź na leczenie tymi dawkami, a odwrócenie neutropenii nastąpiło średnio po 2 dniach.

U niewielkiej liczby pacjentów (< 10%) dla odwrócenia neutropenii konieczne było podanie dawek do 1,0 mln IU (10 μg)/kg mc./dobę.

Utrzymanie prawidłowej liczby neutrofilów
Po odwróceniu neutropenii należy ustalić minimalną skuteczną dawkę leku pozwalającą na utrzymanie prawidłowej liczby neutrofilów. Zaleca się dostosowanie dawki początkowej i podawanie co drugą dobę 30 mln IU (300 μg)/dobę. Może zajść konieczność dalszego dostosowania dawki, w zależności od bezwzględnej liczby neutrofilów, tak by utrzymywała się ona powyżej wartości 2,0 x 10^9/L. W badaniach klinicznych konieczne było podawanie dawki 30 mln IU (300 μg)/dobę przez 1-7 dni w tygodniu, by utrzymać ANC powyżej 2,0 x 10^9/L, a średnia częstość podawania leku wynosiła 3 dni w tygodniu. W celu utrzymania wartości ANC > 2,0 x 10^9/L może zajść konieczność długoterminowego podawania leku.

Sposób podawania

Odwrócenie neutropenii lub utrzymanie prawidłowej liczby neutrofilów:
Filgrastym należy podawać w postaci wstrzyknięcia podskórnego.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku
W badaniach klinicznych z filgrastymem uczestniczyła niewielka liczba pacjentów w podeszłym wieku, jednak nie przeprowadzono specjalnych badań z udziałem tej grupy wiekowej i dlatego nie można sformułować specjalnych zaleceń dotyczących dawkowania.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek
Badania z zastosowaniem filgrastymu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby wykazują, że profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny jest podobny jak u osób z prawidłową czynnością tych narządów. W tej sytuacji nie ma konieczności dostosowywania dawki leku.

Stosowanie u dzieci z SCN i nowotworem złośliwym
Sześćdziesiąt pięć procent pacjentów uczestniczących w programie badawczym dotyczącym SCN stanowiły osoby w wieku poniżej 18 lat. Skuteczność leczenia była wyraźna w tej grupie wiekowej, której większość stanowili pacjenci z wrodzoną neutropenią. Nie stwierdzono różnic w profilu bezpieczeństwa leku u dzieci leczonych z powodu SCN.

Dane z badań klinicznych prowadzonych z udziałem dzieci wskazują, że bezpieczeństwo i skuteczność stosowania filgrastymu są podobne u dorosłych i dzieci otrzymujących chemioterapię środkami cytotoksycznymi.

Zalecenia dotyczące dawkowania leku u dzieci są takie same jak u dorosłych otrzymujących mielosupresyjną chemioterapię cytotoksyczną.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dla wszystkich wskazań

Nadwrażliwość

U pacjentów otrzymujących filgrastym zgłaszano reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne, występujące po rozpoczęciu lub podczas leczenia. U pacjentów z klinicznie istotną nadwrażliwością należy trwale zaprzestać podawania filgrastymu. Nie należy podawać filgrastymu pacjentom z nadwrażliwością na pegfilgrastym lub filgrastym w wywiadzie.

Działania niepożądane w obrębie płuc

Po podaniu G-CSF zgłaszano działania niepożądane w obrębie płuc, zwłaszcza śródmiąższową chorobę płuc. Zwiększone ryzyko może wystąpić u pacjentów z ostatnio zaobserwowanymi naciekami w płucach lub zapaleniem płuc. Wystąpienie objawów płucnych, takich jak kaszel, gorączka i duszność wraz z objawami radiologicznymi, świadczącymi o naciekach w płucach i pogorszeniem czynności płuc mogą świadczyć o rozwijającym się zespole ostrej niewydolności oddechowej (ang. *acute respiratory distress syndrome*, ARDS). W takich przypadkach należy przerwać podawanie filgrastymu i zastosować odpowiednie leczenie.

Kłębuszkowe zapalenie nerek

U pacjentów otrzymujących filgrastym i pegfilgrastym zgłaszano występowanie kłębuszkowego zapalenia nerek. Na ogół objawy kłębuszkowego zapalenia nerek ustępowały po zmniejszeniu dawki filgrastymu i pegfilgrastymu lub zaprzestaniu ich podawania. Zaleca się regularne przeprowadzanie badania ogólnego moczu.

Zespół przesiąkania włośniczek

Po podaniu G-CSF zgłaszano występowanie zespołu przesiąkania włośniczek (ang. *capillary leak syndrome*, CLS), który może zagrażać życiu, jeśli jego leczenie jest opóźnione, i który charakteryzuje się takimi objawami, jak niedociśnienie tętnicze, hipoalbuminemia, obrzęki i zagęszczenie krwi. Pacjentów, u których wystąpią objawy zespołu przesiąkania włośniczek należy ściśle kontrolować oraz rozpocząć standardowe leczenie objawowe, które może obejmować intensywną opiekę medyczną (patrz punkt 4.8).

Powiększenie i pęknięcie śledziony

Po zastosowaniu filgrastymu zarówno u pacjentów, jak i u zdrowych dawców obserwowano na ogół przebiegające bezobjawowo przypadki powiększenia śledziony oraz pęknięcia śledziony. Niektóre przypadki pęknięcia śledziony były śmiertelne. Dlatego należy uważnie monitorować wielkość śledziony (np. w badaniu fizykalnym, ultrasonograficznym). Należy wziąć pod uwagę możliwość pęknięcia śledziony u dawców i (lub) pacjentów zgłaszających ból w lewej górnej części brzucha lub w górnej części barku. Zmniejszenie dawki filgrastymu powodowało spowolnienie lub zatrzymanie dalszego powiększania śledziony u pacjentów z przewlekłą neutropenią, a u 3% pacjentów konieczne było wykonanie splenektomii.

Wzrost komórek nowotworowych

Czynnik wzrostu kolonii granulocytów może stymulować wzrost komórek szpikowych *in vitro* i podobne działanie można również zaobserwować *in vitro* w przypadku niektórych komórek pozaszpikowych.

Zespół mielodysplastyczny lub przewlekła białaczka szpikowa

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność filgrastymu u pacjentów z zespołem mielodysplastycznym lub przewlekłą białaczką szpikową nie zostały ustalone. Nie zaleca się stosowania filgrastymu w tych chorobach. Należy zwrócić szczególną uwagę na zróżnicowanie przemiany blastycznej w przewlekłej białaczce szpikowej od przemiany blastycznej w ostrej białaczce szpikowej.

Ostra białaczka szpikowa

Ze względu na ograniczone dane, dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku u pacjentów z wtórną ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myelogenous leukemia*, AML), podczas podawania filgrastymu należy zachować ostrożność. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność podawania filgrastymu *de novo* u pacjentów w wieku < 55 lat z ostrą białaczką szpikową i dobrze rokującymi zmianami cytogenetycznymi [t(8;21), t(15;17) i inv(16)] nie zostały ustalone.

Małopłytkowość

U pacjentów otrzymujących filgrastym zgłaszano przypadki małopłytkowości. W związku z tym u pacjentów należy ściśle monitorować liczbę płytek krwi, szczególnie podczas pierwszych kilku tygodni leczenia filgrastymem. Należy rozważyć tymczasowe przerwanie leczenia lub zmniejszenie dawki filgrastymu u pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią, u których rozwinęła się małopłytkowość (liczba płytek krwi < 100 x 10^9/L).

Leukocytoza

Liczba białych krwinek obserwowana u mniej niż 5% pacjentów z nowotworem otrzymujących filgrastym w dawkach większych niż 0,3 mln IU/kg mc./dobę (3 µg/kg mc./dobę), wynosiła 100 x 10^9/L lub więcej. Nie zgłaszano działań niepożądanych związanych bezpośrednio z leukocytozą tego stopnia. Biorąc jednak pod uwagę ryzyko związane z ciężką leukocytozą, podczas leczenia filgrastymem należy regularnie oznaczać liczbę białych krwinek. Jeśli liczba leukocytów będzie większa niż 50 x 10^9/L po wystąpieniu przewidywanego nadiru, należy natychmiast przerwać podawanie filgrastymu. Jednak podczas podawania filgrastymu w celu mobilizacji PBPC filgrastym należy odstawić lub zmniejszyć jego dawkę, jeśli liczba leukocytów będzie większa niż > 70 x 10^9/L.

Immunogenność

Podobnie, jak w przypadku wszystkich białek leczniczych, możliwe jest wystąpienie immunogenności. Częstość powstawania przeciwciał skierowanych przeciwko filgrastymowi jest ogólnie mała. Jak w przypadku wszystkich biologicznych produktów leczniczych, spodziewane jest powstanie przeciwciał wiążących; jednak, jak dotąd nie zaobserwowano, aby miały właściwości neutralizujące.

Zapalenie aorty

Zapalenie aorty zgłaszano po podaniu czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) zdrowym ochotnikom i pacjentom z nowotworami złośliwymi. Zaobserwowane objawy obejmują gorączkę, ból brzucha, złe samopoczucie, ból pleców i zwiększenie wartości markerów zapalenia (np. białko C-reaktywne i liczba białych krwinek). W większości przypadków zapalenie aorty zdiagnozowano za pomocą tomografii komputerowej i zwykle ustępowało ono po odstawieniu G-CSF. Patrz również punkt 4.8.

Szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności związane z chorobami współistniejącymi

Szczególne środki ostrożności u pacjentów z cechą niedokrwistości sierpowatokrwinkowej lub z niedokrwistością sierpowatokrwinkową

U pacjentów z cechą niedokrwistości sierpowatokrwinkowej lub z niedokrwistością sierpowatokrwinkową zgłaszano występowanie przełomów sierpowatokrwinkowych, prowadzących niekiedy do zgonu. Lekarze powinni zachować ostrożność, przepisując filgrastym pacjentom z cechą niedokrwistości sierpowatokrwinkowej lub z niedokrwistością sierpowatokrwinkową.

Osteoporoza

U pacjentów ze współistniejącymi chorobami przebiegającymi z osteoporozą, otrzymujących ciągłe leczenie filgrastymem przez ponad 6 miesięcy, może być wskazane kontrolowanie gęstości kości.

Szczególne środki ostrożności u pacjentów z nowotworem złośliwym

Filgrastymu nie należy stosować w celu zwiększenia dawki chemioterapii lekami cytotoksycznymi poza ustalone schematy dawkowania.

Ryzyko związane ze zwiększeniem dawki chemioterapeutyku

Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów otrzymujących chemioterapeutyki w dużych dawkach, ponieważ nie wykazano, by takie postępowanie dało lepsze wyniki leczenia nowotworu, a zwiększenie dawki chemioterapeutyków może prowadzić do nasilenia działań toksycznych, w tym dotyczących serca, płuc, układu nerwowego i skóry (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego poszczególnych chemioterapeutyków).

Wpływ chemioterapii na erytrocyty i trombocyty

Leczenie filgrastymem w monoterapii nie wyklucza wystąpienia małopłytkowości i niedokrwistości, wywołanych stosowaniem chemioterapeutyków o działaniu mielosupresyjnym. Ze względu na możliwość zwiększenia dawki chemioterapeutyku (np. otrzymywania pełnych dawek zgodnie z zaleconym schematem dawkowania) u pacjenta może zwiększać się ryzyko małopłytkowości i niedokrwistości. Zaleca się regularne kontrolowanie liczby płytek krwi i hematokrytu. Należy zachować szczególną ostrożność podczas monoterapii lub leczenia skojarzonego chemioterapeutykami, o których wiadomo, że wywołują ciężką małopłytkowość.

Wykazano, że zastosowanie PBPC zmobilizowanych filgrastymem zmniejsza nasilenie i czas trwania małopłytkowości po chemioterapii mielosupresyjnej lub mieloablacyjnej.

Zespół mielodysplastyczny i ostra białaczka szpikowa u pacjentów z rakiem piersi i płuc

W badaniu obserwacyjnym po wprowadzeniu produktu do obrotu rozwój zespołu mielodysplastycznego (MDS, ang. myelodysplastic syndrome) i ostrej białaczki szpikowej (AML) był związany ze stosowaniem pegfilgrastymu, alternatywnego leku G-CSF, w skojarzeniu z chemioterapią i (lub) radioterapią u pacjentów z rakiem piersi i płuc. Nie zaobserwowano podobnego związku między filgrastymem a MDS/AML. Niemniej jednak pacjenci z rakiem piersi i pacjenci z rakiem płuc powinni być monitorowani w kierunku występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych MDS/AML.

Inne szczególne środki ostrożności

Działanie filgrastymu u pacjentów ze znacznie zmniejszoną liczbą mieloidalnych komórek progenitorowych nie zostało zbadane. Filgrastym działa głównie na prekursory neutrofilów, powodując zwiększenie liczby neutrofilów. Dlatego u pacjentów ze zmniejszoną liczbą prekursorów reakcja na leczenie może być słabsza (np. u osób otrzymujących intensywną radioterapię lub chemioterapię, bądź u pacjentów z naciekami nowotworowymi szpiku).

U pacjentów poddawanych chemioterapii z zastosowaniem dużych dawek, a następnie przeszczepowi, zgłaszano niekiedy zaburzenia naczyń, w tym chorobę zarostową żył i zaburzenia objętości płynów.

Zgłaszano przypadki wystąpienia choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi" (ang. *graft versus host disease*, GvHD) i zgonów u pacjentów otrzymujących G-CSF po allogenicznym przeszczepie szpiku kostnego (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Zwiększenie aktywności krwiotwórczej szpiku w odpowiedzi na leczenie czynnikiem wzrostu było związane z przemijającymi nieprawidłowościami w obrazowaniu kości. Należy brać to pod uwagę podczas interpretowania wyników badań obrazowych kości.

<u>Szczególne środki ostrożności u pacjentów poddanych mobilizacji PBPC</u>

Mobilizacja

Brak prospektywnych, randomizowanych badań porównujących dwie zalecane metody mobilizacji (filgrastym w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią lekami mielosupresyjnymi) w tej samej populacji pacjentów. Stopień zróżnicowania pomiędzy poszczególnymi pacjentami oraz pomiędzy wynikami badań laboratoryjnych komórek $CD34^+$ utrudnia bezpośrednie porównanie wyników różnych badań. Z tego względu trudno jest zalecić optymalną metodę. Wybór metody mobilizacji dla każdego pacjenta należy rozważyć w kontekście ogólnych celów leczenia.

Wcześniejsze stosowanie leków cytotoksycznych

U pacjentów, którzy wcześniej przebyli bardzo intensywne leczenie mielosupresyjne, może nie występować wystarczająca mobilizacja komórek PBPC, umożliwiająca uzyskanie zalecanego

minimalnego uzysku komórek ($\geq 2,0 \times 10^6$ komórek $CD34^+$/kg mc.) lub przyspieszenia regeneracji płytek krwi w tym samym stopniu.

Niektóre leki cytotoksyczne wykazują szczególne działanie toksyczne na pulę krwiotwórczych komórek progenitorowych i mogą negatywnie wpływać na mobilizację komórek progenitorowych. Takie leki, jak melfalan, karmustyna (BCNU) i karboplatyna, podawane przez dłuższy czas przed próbami mobilizacji komórek progenitorowych, mogą zmniejszać uzysk tych komórek. Wykazano jednak, że podawanie melfalanu, karboplatyny lub BCNU razem z filgrastymem powoduje skuteczną mobilizację komórek progenitorowych. Jeśli przewiduje się przeszczepienie PBPC, zaleca się, by zabieg mobilizacji komórek macierzystych planować na wczesnym etapie leczenia. U tych pacjentów należy zwrócić szczególną uwagę na liczbę mobilizowanych komórek progenitorowych przed zastosowaniem chemioterapeutyku w dużych dawkach. Jeśli uzysk komórek progenitorowych jest niewystarczający, zgodnie z podanymi wyżej kryteriami należy rozważyć alternatywne metody leczenia bez udziału komórek progenitorowych.

Ocena uzysku komórek progenitorowych
Podczas oceny liczby pobranych komórek progenitorowych u pacjentów leczonych filgrastymem należy zwrócić szczególną uwagę na metodę oceny ilościowej. Wyniki analizy liczby komórek $CD34^+$ metodą cytometrii przepływowej różnią się w zależności od dokładności metody liczenia komórek i dlatego zalecenia dotyczące liczby komórek oparte na wynikach badań uzyskanych w innych laboratoriach należy interpretować z zachowaniem ostrożności.

Analiza statystyczna związku pomiędzy liczbą przeszczepionych komórek $CD34^+$ a szybkością regeneracji płytek krwi po chemioterapii z zastosowaniem dużych dawek wskazuje na istnienie złożonej, lecz ciągłej zależności.

Zalecenie minimalnego uzysku $\geq 2,0 \times 10^6$ komórek $CD34^+$/kg zostało sformułowane na podstawie opublikowanych wyników doświadczeń opisujących zadowalającą odnowę hematologiczną. Uzyskanie większej liczby komórek wydaje się korelować z szybszą regeneracją, a mniejszej liczby - z wolniejszą regeneracją.

Szczególne środki ostrożności u zdrowych dawców poddanych mobilizacji PBPC

Mobilizacja PBPC nie zapewnia bezpośrednich korzyści klinicznych dla zdrowych dawców i należy ją rozważyć wyłącznie w przypadku allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych.

Mobilizację PBPC należy rozważyć wyłącznie u dawców, którzy spełniają prawidłowe kliniczne i laboratoryjne kryteria dla dawców komórek macierzystych, zwracając szczególną uwagę na wyniki badań hematologicznych i choroby zakaźne.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność filgrastymu nie zostały ocenione u zdrowych dawców w wieku < 16 lat lub > 60 lat.

U 35% analizowanych pacjentów obserwowano przemijającą małopłytkowość (płytki krwi $< 100 \times 10^9$/L) po podaniu filgrastymu i wykonaniu leukaferezy. Wśród tych pacjentów zgłoszono dwa przypadki, w których liczba płytek krwi wyniosła $< 50 \times 10^9$/L, co przypisywano zabiegowi leukaferezy.

Jeśli konieczne jest wykonanie więcej niż jednego zabiegu leukaferezy, należy zwrócić szczególną uwagę na dawców z liczbą płytek krwi $< 100 \times 10^9$/L przed wykonaniem leukaferezy; w zasadzie leukaferezy nie należy przeprowadzać, jeśli liczba płytek krwi wynosi $< 75 \times 10^9$/L.

Leukaferezy nie należy wykonywać u dawców, którzy przyjmują leki przeciwzakrzepowe ani u osób, u których stwierdzono zaburzenia hemostazy.

Dawców otrzymujących G-CSF w celu mobilizacji PBPC należy kontrolować do czasu powrotu do normy wartości parametrów hematologicznych.

Szczególne środki ostrożności u biorców allogenicznych PBPC poddanych mobilizacji filgrastymem

Obecnie dostępne dane wskazują, że interakcje immunologiczne pomiędzy allogenicznym przeszczepem PBPC a biorcą mogą mieć związek ze zwiększonym, w porównaniu do przeszczepu szpiku kostnego, ryzykiem ostrej i przewlekłej GvHD.

Szczególne środki ostrożności u pacjentów z SCN

Filgrastymu nie należy podawać pacjentom z ciężką wrodzoną neutropenią, u których występuje białaczka lub oznaki rozwoju zmian białaczkowych.

Morfologia krwi

Występują również inne zmiany dotyczące komórek krwi, w tym niedokrwistość i przemijające zwiększenie liczby komórek progenitorowych mieloidalnych, co powoduje konieczność ścisłej kontroli liczby komórek.

Przekształcenie w białaczkę lub zespół mielodysplastyczny

Należy zachować szczególną ostrożność podczas diagnozowania SCN, różnicując je od innych zaburzeń układu krwiotwórczego, takich jak niedokrwistość aplastyczna, mielodysplazja i białaczka szpikowa. Przed leczeniem należy wykonać pełną morfologię krwi z rozmazem i określeniem liczby płytek oraz mielogram i badanie kariotypu.

W badaniach klinicznych z udziałem leczonych filgrastymem pacjentów z SCN, odnotowano niewielką częstość występowania (około 3%) zespołów mielodysplastycznych (MDS) lub białaczki. Obserwacja ta dotyczyła wyłącznie pacjentów z wrodzoną neutropenią. MDS i białaczki są naturalnym powikłaniem choroby podstawowej, a ich związek z leczeniem filgrastymem jest niepewny. W podgrupie około 12% pacjentów z prawidłowym wynikiem badań cytogenetycznych przed rozpoczęciem leczenia, powtórne rutynowe badanie wykazało nieprawidłowości, w tym monosomię. Obecnie nie jest jasne, czy długotrwałe leczenie pacjentów z SCN predysponuje do wystąpienia anomalii cytogenetycznych, przejścia w MDS lub białaczkę. Zaleca się regularne morfologiczne i cytogenetyczne badania szpiku kostnego (co około 12 miesięcy).

Inne szczególne środki ostrożności

Należy wykluczyć takie przyczyny przemijającej neutropenii, jak zakażenia wirusowe.

Często zgłaszanym działaniem niepożądanym był krwiomocz. U niewielkiej liczby pacjentów występował białkomocz. Z tego względu należy regularnie wykonywać badanie moczu.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność leku u noworodków i pacjentów z neutropenią autoimmunologiczną nie zostały ustalone.

Szczególne środki ostrożności u pacjentów zakażonych wirusem HIV

Morfologia krwi

Należy ściśle kontrolować całkowitą liczę neutrofilów (ANC), zwłaszcza podczas kilku pierwszych tygodni leczenia filgrastymem. U niektórych pacjentów następuje bardzo szybka reakcja na leczenie, ze znacznym zwiększeniem liczby neutrofilów po podaniu początkowej dawki filgrastymu. Zaleca się, by przez pierwsze 2-3 dni podawania filgrastymu codziennie oznaczać ANC. W późniejszym okresie zaleca się, by ANC oznaczać co najmniej dwa razy w tygodniu przez pierwsze dwa tygodnie, a następnie raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie w okresie leczenia podtrzymującego. Podczas przerywanego stosowania dawek wynoszących 30 mln IU (300 μg) filgrastymu na dobę, mogą z czasem wystąpić znaczne wahania ANC. Aby stwierdzić wartości minimalne lub nadir ANC

u danego pacjenta, zaleca się pobieranie krwi do badań bezpośrednio przed podaniem zaplanowanej dawki filgrastymu.

Ryzyko związane ze zwiększaniem dawek mielosupresyjnych produktów leczniczych

Leczenie filgrastymem w monoterapii nie wyklucza wystąpienia małopłytkowości i niedokrwistości, wywołanych przyjmowaniem mielosupresyjnych produktów leczniczych. Z uwagi na możliwość podawania większych dawek lub większej liczby produktów leczniczych podczas leczenia filgrastymem, u pacjenta może zwiększać się ryzyko małopłytkowości i niedokrwistości. Zaleca się regularne kontrolowanie morfologii krwi (patrz wyżej).

Zakażenia i nowotwory złośliwe powodujące mielosupresję

Neutropenia może być spowodowana naciekaniem szpiku w wyniku zakażenia drobnoustrojami oportunistycznymi, takimi jak *Mycobacterium avium* complex (MAC) lub przez nowotwory złośliwe, takie jak chłoniaki. U pacjentów z zakażeniami lub nowotworami złośliwymi naciekającymi szpik kostny, oprócz podawania filgrastymu w leczeniu neutropenii należy rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia choroby podstawowej. Nie określono dobrze wpływu filgrastymu na neutropenię wywołaną zakażeniami lub nowotworami złośliwymi naciekającymi szpik kostny.

Wszyscy pacjenci

Sorbitol

Ratiograstim zawiera sorbitol (E420). Należy wziąć pod uwagę addytywne działanie podawanych jednocześnie produktów zawierających sorbitol (lub fruktozę) oraz pokarmu zawierającego sorbitol (lub fruktozę).
Do podania dożylnego
Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy nie mogą przyjmować tego produktu leczniczego, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Dziedziczna nietolerancja fruktozy może nie być jeszcze zdiagnozowana u niemowląt i małych dzieci (w wieku poniżej 2 lat). Produkty lecznicze (zawierające sorbitol/fruktozę) podawane dożylnie mogą stanowić zagrożenie dla życia takich dzieci. Są one przeciwwskazane u tych dzieci, chyba że jest to bezwzględnie konieczne i brak jest alternatywnych produktów leczniczych.
Przed zastosowaniem tego produktu leczniczego u pacjentów z objawami z dziedzicznej nietolerancji fruktozy należy przeprowadzić szczegółowy wywiad.

Sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ampułko-strzykawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Identyfikowalność
W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania filgrastymu podawanego w tym samym dniu co chemioterapia mielosupresyjna nie zostały ostatecznie ustalone. Biorąc pod uwagę wrażliwość szybko dzielących się komórek mieloidalnych na chemioterapię cytotoksyczną o działaniu mielosupresyjnym, nie zaleca się stosowania filgrastymu w okresie od 24 godzin przed do 24 godzin po chemioterapii. Wstępne dane pochodzące od niewielkiej liczby pacjentów leczonych jednocześnie filgrastymem i 5-fluorouracylem wskazują, że może dojść do pogłębienia neutropenii.

Dotychczas nie przeprowadzono jeszcze badań klinicznych nad możliwymi interakcjami z innymi krwiotwórczymi czynnikami wzrostu i cytokinami.

Lit sprzyja uwalnianiu neutrofilów i dlatego może nasilać działanie filgrastymu. Mimo że nie przeprowadzono jeszcze formalnych badań nad tą interakcją, brak dowodów na jej szkodliwość.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania filgrastymu u kobiet w okresie ciąży.
Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. U królików stwierdzono zwiększenie częstości utraty zarodka przy dużej wielokrotności ekspozycji klinicznej i występowaniu działania toksycznego u matki (patrz punkt 5.3). Istnieją doniesienia w literaturze o przenikaniu filgrastymu przez łożysko u kobiet w ciąży.

Nie zaleca się stosowania filgrastymu u kobiet w ciąży.

Karmienie piersią
Nie wiadomo, czy filgrastym i (lub) jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla karmionych piersią noworodków i niemowląt. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie filgrastymu, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność
Filgrastym nie wpływał na zdolność do reprodukcji ani na płodność u samców i samic szczurów (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Filgrastym może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Po podaniu filgrastymu mogą wystąpić zawroty głowy (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najcięższych działań niepożądanych, które mogą wystąpić podczas leczenia filgrastymem, należą: reakcja anafilaktyczna, ciężkie działania niepożądane w obrębie płuc (w tym śródmiąższowe zapalenie płuc i ARDS), zespół przesiąkania włośniczek, ciężka splenomegalia/pęknięcie śledziony, przekształcenie w zespół mielodysplastyczny lub białaczkę u pacjentów z SCN, „choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi" (ang. *Graft versus Host Disease*, GvHD) u pacjentów poddanych allogenicznemu przeszczepieniu szpiku kostnego lub transplantacji komórek progenitorowych krwi obwodowej i przełom sierpowatokrwinkowy u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową.

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą: gorączka, bóle mięśniowo-szkieletowe (w tym ból kości, ból kręgosłupa, ból stawów, ból mięśni, ból kończyn, ból mięśniowo-szkieletowy, ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej, ból szyi), niedokrwistość, wymioty i nudności. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z nowotworem złośliwym bóle mięśniowo-szkieletowe o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym występowały u 10% pacjentów, a o nasileniu ciężkim – u 3% pacjentów.

b. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Dane w tabeli poniżej opisują działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych i spontanicznie. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane zostały wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane			
	Bardzo często (≥ 1/10)	**Często (≥ 1/100 do < 1/10)**	**Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)**	**Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Posocznica Zapalenie oskrzeli Zakażenia górnych dróg oddechowych Zakażenie dróg moczowych		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość Niedokrwistość[e]	Powiększenie śledziony[a] Zmniejszenie stężenia hemoglobiny[e]	Leukocytoza[a]	Pęknięcie śledziony[a] Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa z przełomem Hematopoeza pozaszpikowa
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość Nadwrażliwość na lek[a] Choroba przeszczep przeciw gospoda rzowi[b]	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszenie łaknienia[e] Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi	Hiperurykemia Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi	Zmniejszenie stężenia glukozy we krwi Dna rzekoma[a] (Chondrokalcynoza pirofosforanowa) Zaburzenia objętości płynów w organizmie
Zaburzenia psychiczne		Bezsenność		
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy[a]	Zawroty głowy Hipoestezja Parestezja		
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie tętnicze Niedociśnienie tętnicze	Choroba zarostowa żył[d]	Zespół przesiąkania włośniczek[a] Zapalenie aorty
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Krwioplucie Duszność Kaszel[a] Ból w części ustnej gardła[a,e] Krwawienie z nosa	Zespół ostrej niewydolności oddechowej[a] Niewydolność oddechowa[a] Obrzęk płuc[a] Krwotok płucny Śródmiąższowa choroba płuc[a] Nacieki płucne[a]	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane			
	Bardzo często (≥ 1/10)	**Często (≥ 1/100 do < 1/10)**	**Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)**	**Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)**
			Niedotle nienie	
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka[a, e] Wymioty[a,e] Nudności[a]	Ból w jamie ustnej Zaparcia[e]		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Hepatomegalia Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi	Zwiększe nie aktywności amino transferazy asparaginianowej Zwiększe nie aktywności gammaglutamylotr ansferazy	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie[a]	Wysypka[a] Rumień	Wysypka grudkowo-plamkowa	Zapalenie naczyń skóry[a] Zespół Sweeta (ostra gorączkowa dermatoza neutro filowa)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśniowo-szkie letowy[c]	Skurcze mięśni	Osteo poroza	Zmniejsze nie gęstości kości Zaostrzenie reumatoidalnego zapalenia stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Dyzuria Hematuria	Białkomocz	Kłębusz kowe zapalenie nerek Nieprawidłowości w wynikach badań moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie[a] Zapalenie błon śluzowych[a] Gorączka	Ból w klatce piersiowej[a] Ból[a] Astenia[a] Złe samo poczucie[e] Obrzęki obwodowe[e]	Reakcja w miejscu wstrzyk nięcia	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Reakcja poprzeto czeniowa[e]		

[a] Patrz punkt c (opis wybranych działań niepożądanych)

[b] U pacjentów po allogenicznej transplantacji szpiku kostnego zgłaszano przypadki GvHD i zgonów (patrz punkt c)

[c] Obejmuje ból kości, ból pleców, ból stawów, ból mięśni, ból kończyn, ból mięśniowo-szkieletowy, ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej, ból szyi

[d] Przypadki zaobserwowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu u pacjentów poddawanych przeszczepowi szpiku kostnego lub mobilizacji PBPC

[e] Działania niepożądane o większej częstości występowania u pacjentów leczonych filgrastymem w porównaniu do częstości występowania u pacjentów otrzymujących placebo i związane z następstwami choroby nowotworowej lub chemioterapii cytotoksycznej

c. Opis wybranych działań niepożądanych

Nadwrażliwość

W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksję, wysypkę, pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, duszność i niedociśnienie tętnicze, występujące po rozpoczęciu lub podczas trwania leczenia. Zgłoszenia tych działań były częstsze po podaniu iv. W niektórych przypadkach nawrót objawów obserwowano po ponownym podaniu leku, co wskazuje na związek przyczynowy. Ratiograstim należy ostatecznie odstawić u pacjentów z ciężką reakcją alergiczną.

Działania niepożądane w obrębie płuc

W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie działań niepożądanych dotyczących płuc, w tym śródmiąższową chorobę płuc, obrzęk płuc oraz nacieki w płucach, w niektórych przypadkach prowadzące do wystąpienia niewydolności oddechowej lub zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ang. *acute respiratory distress syndrome,* ARDS,), które mogą być śmiertelne (patrz punkt 4.4).

Powiększenie śledziony i pęknięcie śledziony

Po podaniu filgrastymu odnotowano przypadki powiększenia śledziony oraz pęknięcia śledziony. Niektóre przypadki pęknięcia śledziony zakończyły się zgonem (patrz punkt 4.4).

Zespół przesiąkania włośniczek

Po zastosowaniu czynnika wzrostu kolonii granulocytów zgłaszano przypadki zespołu przesiąkania włośniczek. Występował on na ogół u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową, z posocznicą, u pacjentów otrzymujących wielolekową chemioterapię lub poddawanych aferezie (patrz punkt 4.4).

Zapalenie naczyń krwionośnych skóry

U pacjentów leczonych filgrastymem zgłaszano przypadki zapalenia naczyń krwionośnych skóry. Mechanizm zapalenia naczyń u pacjentów otrzymujących filgrastym jest nieznany. Podczas długotrwałego stosowania przypadki zapalenia naczyń krwionośnych skóry zgłoszono u 2% pacjentów z SCN.

Leukocytoza

U 41% zdrowych dawców zgłoszono przypadki leukocytozy (WBC > 50 x 10^9/L), natomiast u 35% dawców – przemijającą małopłytkowość (płytki krwi < 100 x 10^9/L) po podaniu filgrastymu i wykonaniu leukaferezy (patrz punkt 4.4).

Zespół Sweeta

U pacjentów leczonych filgrastymem zgłoszono przypadki zespołu Sweeta (ostrej gorączkowej dermatozy neutrofilowej).

Dna rzekoma (chondrokalcynoza pirofosforanowa)

U pacjentów z nowotworem złośliwym leczonych filgrastymem zgłaszano przypadki dny rzekomej (chondrokalcynozy pirofosforanowej).

GvHD

U pacjentów otrzymujących G-CSF po allogicznym przeszczepieniu szpiku kostnego zgłaszano przypadki choroby GvHD oraz zgonów pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.1).

d. Dzieci i młodzież

Dane z badań klinicznych prowadzonych z udziałem dzieci wskazują, że bezpieczeństwo stosowania i skuteczność filgrastymu są podobne u dorosłych i dzieci otrzymujących chemioterapię cytotoksyczną, co sugeruje brak związanych z wiekiem różnic w farmakokinetyce filgrastymu. Jedynym stale zgłaszanym działaniem niepożądanym był ból mięśniowo-szkieletowy, co nie różni się od doświadczenia w populacji dorosłych.

Brak wystarczających danych do dalszej oceny stosowania filgrastymu u dzieci i młodzieży.

e. Inne szczególne grupy pacjentów

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Nie zaobserwowano ogólnych różnic w zakresie bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności między pacjentami w wieku powyżej 65 lat w porównaniu z młodszymi dorosłymi (w wieku > 18 lat) pacjentami otrzymującymi chemioterapię cytotoksyczną, a doświadczenie kliniczne nie wykazało różnic w reakcji na leczenie między pacjentami w podeszłym wieku, a młodszymi dorosłymi pacjentami.

Brak wystarczających danych do oceny stosowania filgrastymu u pacjentów w podeszłym wieku w innych zatwierdzonych wskazaniach do stosowania filgrastymu.

Dzieci i młodzież z SCN

Zgłaszano przypadki zmniejszenia gęstości kości i osteoporozy u dzieci i młodzieży z SCN, leczonych przewlekle filgrastymem.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie ustalono jakie działanie występuje po przedawkowaniu filgrastymu.
Przerwanie leczenia filgrastymem powoduje zazwyczaj 50% obniżenie liczby neutrofilów krążących w ciągu 1-2 dni, a następnie normalizację w ciągu 1-7 dni.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: immunostymulatory, czynniki wzrostu kolonii komórkowych, kod ATC: L03AA02

Ratiograstim jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

Ludzki czynnik wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) jest glikoproteiną regulującą wytwarzanie i uwalnianie neutrofilów ze szpiku kostnego. Ratiograstim zawierający r-metHuG-CSF (filgrastym) powoduje znaczny wzrost liczby neutrofilów we krwi obwodowej w ciągu 24 godzin, przy niewielkim wzroście liczby monocytów. U niektórych pacjentów z SCN filgrastym może również wywoływać niewielki wzrost liczby granulocytów eozynochłonnych i bazofilów względem wartości wyjściowych; u niektórych z tych pacjentów przed leczeniem może wystąpić eozynofilia lub bazofilia. W zalecanym zakresie dawek wzrost liczby neutrofilów jest zależny od dawki. Neutrofile wytwarzane w odpowiedzi na leczenie filgrastymem wykazują prawidłową lub zwiększoną aktywność, co wykazały badania chemotaksji i fagocytozy. Po zakończeniu leczenia filgrastymem liczba krążących neutrofilów zmniejsza się o 50% w ciągu 1-2 dni, a następnie wraca do wartości prawidłowych w ciągu 1-7 dni.

Zastosowanie filgrastymu u pacjentów otrzymujących chemioterapię prowadzi do znacznego zmniejszenia częstości występowania, nasilenia i czasu trwania neutropenii i neutropenii z gorączką. Leczenie filgrastymem znacznie skraca czas trwania neutropenii z gorączką, ogranicza stosowanie antybiotyków i skraca hospitalizację po chemioterapii indukcyjnej w ostrej białaczce szpikowej lub po leczeniu mieloablacyjnym poprzedzającym przeszczep szpiku kostnego. Nie dotyczy to zmniejszenia częstości występowania gorączki i udokumentowanych zakażeń. Czas trwania gorączki nie uległ skróceniu u pacjentów przechodzących leczenie mieloablacyjne poprzedzające przeszczep szpiku kostnego.

Zastosowanie filgrastymu, w monoterapii lub po chemioterapii, mobilizuje komórki progenitorowe we krwi obwodowej. Te autologiczne komórki PBPC można pobrać i podać w infuzji po chemioterapii dużymi dawkami, zamiast lub dodatkowo do przeszczepu szpiku. Podanie PBPC przyspiesza regenerację hematopoezy, skracając czas zagrożenia wystąpieniem powikłań krwotocznych i zmniejszając konieczność transfuzji płytek krwi.

U biorców allogenicznych komórek PBPC zmobilizowanych przy pomocy filgrastymu odnowa hematologiczna była znacznie szybsza, pozwalając na istotne skrócenie czasu do samoistnej regeneracji płytek krwi, w porównaniu z allogenicznym przeszczepem szpiku kostnego.

W jednym retrospektywnym europejskim badaniu, oceniającym zastosowanie G-CSF po allogenicznym przeszczepie szpiku kostnego u pacjentów z ostrymi białaczkami, wskazano na zwiększenie ryzyka wystąpienia GvHD, śmiertelności związanej z leczeniem (ang. *treatment related mortality*, TRM) i śmiertelności związanej z podawaniem G-CSF. W odrębnym retrospektywnym badaniu międzynarodowym z udziałem pacjentów z ostrymi lub przewlekłymi białaczkami szpikowymi nie zaobserwowano wpływu na ryzyko GvHD, TRM ani śmiertelności. Metaanaliza badań przeszczepów allogenicznych, w tym wyniki 9 prospektywnych, randomizowanych badań, 8 badań retrospektywnych i 1 badania kliniczno-kontrolnego, nie wykryła wpływu na ryzyko ostrej GvHD, przewlekłej GvHD ani wczesnej śmiertelności związanej z leczeniem.

Ryzyko względne (95% CI) GvHD i TRM po leczeniu G-CSF po przeszczepieniu szpiku kostnego					
Publikacja	*Czas trwania badania*	*N*	*Ostra GvHD stopnia II–IV*	*Przewlekła GvHD*	*TRM*
Metaanaliza (2003)	1986 - 2001[a]	1 198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Europejskie badanie retrospektywne (2004)	1992 - 2002[b]	1 789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Międzynarodowe badanie retrospektywne (2006)	1995 - 2000[b]	2 110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)
[a]Analiza obejmuje badania dotyczące przeszczepu szpiku kostnego w tym okresie; w niektórych badaniach stosowano GM-CSF (czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów) [b]Analiza obejmuje pacjentów poddawanych przeszczepowi szpiku kostnego w tym okresie					

Przed allogenicznym przeszczepem PBPC, u większości dawców stosowanie filgrastymu w celu mobilizacji PBPC pozwala na pobranie po dwóch leukafarezach ≥ 4 x 10^6 komórek $CD34^+$/kg mc. biorcy. Zdrowi dawcy otrzymują dawkę 10 μg/kg mc./dobę podawaną podskórnie przez 4-5 kolejne dni.

Stosowanie filgrastymu u pacjentów, dorosłych lub dzieci, z ciężką przewlekłą neutropenią (ciężką wrodzoną, cykliczną i idiopatyczną neutropenią) wywołuje utrzymujący się wzrost bezwzględnej liczby neutrofilów we krwi obwodowej oraz zmniejszenie występowania zakażeń i związanych z nimi powikłań.

Stosowanie filgrastymu u pacjentów z zakażeniem HIV pozwala na utrzymanie prawidłowej liczby neutrofilów umożliwiając podawanie zaplanowanych dawek leków przeciwwirusowych i (lub) innych leków o działaniu mielosupresyjnym. Brak jest dowodów, by pacjenci z zakażeniem HIV leczeni filgrastymem wykazywali wzrost replikacji wirusa HIV.

Podobnie jak w przypadku innych krwiotwórczych czynników wzrostu, G-CSF wykazuje *in vitro* właściwości pobudzające względem ludzkich komórek śródbłonka.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Ratiograstim oceniano w randomizowanych, kontrolowanych badaniach III fazy u pacjentów z rakiem piersi, rakiem płuc i chłoniakiem nieziarniczym. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy produktem Ratiograstim a produktem referencyjnym w odniesieniu do czasu trwania ciężkiej neutropenii i częstości występowania neutropenii z gorączką.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W randomizowanym, pojedynczo-ślepym, badaniu krzyżowym z zastosowaniem pojedynczej dawki, z udziałem 196 zdrowych ochotników wykazano, że po podaniu podskórnym i dożylnym, profil farmakokinetyczny produktu Ratiograstim był porównywalny do profilu farmakokinetycznego produktu referencyjnego.

Wykazano, że klirens filgrastymu charakteryzuje się farmakokinetyką liniową zarówno po podaniu podskórnym jak i dożylnym. Okres półtrwania w fazie eliminacji filgrastymu z surowicy wynosi około 3,5 godziny, a klirens – około 0,6 mL/min/kg. Wlew ciągły filgrastymu przez okres do 28 dni u pacjentów po autologicznym przeszczepie szpiku nie dał żadnych dowodów na kumulację leku i wykazał porównywalne okresy półtrwania eliminacji. Istnieje dodatnia korelacja liniowa pomiędzy wysokością dawki a stężeniem filgrastymu w surowicy, niezależnie od tego czy lek podaje się dożylnie czy podskórnie. Po podskórnym podaniu zalecanych dawek stężenia w surowicy utrzymywały się powyżej 10 ng/mL przez 8-16 godzin. Objętość dystrybucji we krwi wynosi około 150 mL/kg.

U pacjentów z nowotworem złośliwym profil farmakokinetyczny produktu Ratiograstim i produktu referencyjnego był porównywalny po pojedynczym i wielokrotnym podskórnym podaniu leku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności filgrastymu po podaniu wielokrotnym przez okres do 1 roku potwierdziły oczekiwane działania farmakologiczne, w tym zwiększenie liczby krwinek białych, rozrost elementów krwiotwórczych szpiku kostnego, hematopoezę pozaszpikową oraz powiększenie śledziony. Zmiany te były przemijające po przerwaniu leczenia.

Wpływ filgrastymu na rozwój prenatalny badano u szczurów i królików. Dożylne podanie filgrastymu (80 µg/kg mc./dobę) królikom w okresie organogenezy powodowało działanie toksyczne u matki, obserwowano zwiększenie częstości spontanicznych poronień oraz poimplantacyjnej utraty płodów i zmniejszenie średniej liczby żywych płodów w miocie oraz masy płodów.

Na podstawie danych zgłoszonych dla innego produktu zawierającego filgrastym, podobnego do produktu referencyjnego, podobne wyniki oraz zwiększenie częstości występowania wad rozwojowych płodu obserwowano podczas stosowania dawek toksycznych dla matki, wynoszących 100 µg/kg/dobę, co odpowiadało ekspozycji ogólnoustrojowej około 50-90 razy większej od ekspozycji obserwowanej u pacjentów otrzymujących dawkę kliniczną 5 µg/kg/dobę. W tym badaniu nie obserwowano działania toksycznego na zarodki i płody po podaniu dawek 10 µg/kg/dobę, co odpowiada ogólnoustrojowej ekspozycji około 3-5 razy większej od ekspozycji obserwowanej u pacjentów otrzymujących dawkę kliniczną.

W badaniach u ciężarnych szczurów nie obserwowano działania toksycznego na matki i płody po podaniu dawek do 575 µg/kg/dobę. U potomstwa samic szczurów, którym podawano filgrastym w okresie okołoporodowym i podczas laktacji, obserwowano opóźnienie w różnicowaniu zewnętrznym i opóźnienie wzrostu (≥ 20 µg/kg/dobę) oraz nieznaczne zmniejszenie przeżywalności (100 µg/kg/dobę).

Nie obserwowano wpływu filgrastymu na płodność samców i samic szczurów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas octowy lodowaty
Sodu wodorotlenek
Sorbitol (E420)
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu Ratiograstim nie należy rozcieńczać roztworami chlorku sodu.

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

Rozcieńczony filgrastym może ulegać adsorpcji na szkle i tworzywach sztucznych, z wyjątkiem rozcieńczeń opisanych w punkcie 6.6

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

Po rozcieńczeniu: Wykazano, że rozcieńczony roztwór zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze 2°C - 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy natychmiast wykorzystać. W przeciwnym razie użytkownik ponosi odpowiedzialność za warunki i czas przechowywania produktu, który nie powinien zazwyczaj przekraczać 24 godzin w temperaturze 2°C - 8°C, chyba, że rozcieńczenia dokonano w kontrolowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

W ciągu okresu ważności i w ramach stosowania ambulatoryjnego produkt można wyjąć z lodówki (2°C - 8°C) i przechowywać w temperaturze do 25°C jednorazowo przez okres wynoszący do 4 dni. W przypadku nieużycia produktu w ciągu 4 dni można go znowu przechowywać w lodówce (2°C - 8°C) aż do upływu terminu ważności. Jeśli strzykawki były przechowywane w temperaturze powyżej 8°C przez więcej niż 4 dni, należy je usunąć.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułko-strzykawka wykonana ze szkła typu I, z dołączoną igłą ze stali nierdzewnej z urządzeniem lub bez urządzenia zabezpieczającego igłę przed uszkodzeniem i ponownym użyciem.

Ratiograstim 30 mln IU/0,5 mL roztwór do wstrzykiwań/infuzji
Opakowanie zawierające 1, 5 lub 10 ampułko-strzykawek z 0,5 mL roztworu lub opakowanie zbiorcze zawierające 10 (2 opakowania po 5) ampułko-strzykawek z 0,5 mL roztworu.

Ratiograstim 48 mln IU/0,8 mL roztwór do wstrzykiwań/infuzji
Opakowanie zawierające 1, 5 lub 10 ampułko-strzykawek z 0,8 mL roztworu lub opakowanie zbiorcze zawierające 10 (2 opakowania po 5) ampułko-strzykawek z 0,8 mL roztworu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

W razie potrzeby Ratiograstim można rozcieńczać roztworem glukozy o stężeniu 50 mg/mL przeznaczonym do infuzji.

Rozcieńczanie do końcowego stężenia poniżej 0,2 mln IU (2 μg) na mL nie jest nigdy zalecane.

Przed użyciem należy uważnie obejrzeć roztwór. Tylko klarowne roztwory, bez wytraconych cząstek nadają się do użytku.

W przypadku pacjentów leczonych filgrastymem w stężeniu poniżej 1,5 mln IU (15 μg) na mL, do roztworu należy dodać ludzkiej albuminy osocza (HSA) tak, by uzyskać stężenie końcowe 2 mg/mL.

Przykład: W przypadku końcowej objętości wynoszącej 20 mL do całkowitej dawki filgrastymu mniejszej niż 30 mln IU (300 μg) należy dodać 0,2 mL 200 mg/mL (20%) roztworu ludzkiej albuminy.

Po rozcieńczeniu (5%) roztworem glukozy do infuzji, o stężeniu 50 mg/mL, Ratiograstim wykazuje zgodność ze szkłem i wieloma materiałami plastykowymi, w tym PCW, poliolefinami (kopolimerem polipropylenu i polietylenu) oraz polipropylenem.

Ratiograstim nie zawiera żadnych środków konserwujących. Z uwagi na możliwe ryzyko zanieczyszczeń mikrobiologicznych, strzykawki z produktem Ratiograstim przeznaczone są wyłącznie do jednorazowego użytku.

Przypadkowe narażenie leku na działanie temperatur zamarzania nie ma negatywnego wpływu na stabilność produktu Ratiograstim.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ratiograstim 30 mln IU/0,5 mL roztwór do wstrzykiwań/infuzji
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 mln IU/0,8 mL roztwór do wstrzykiwań/infuzji
EU/1/08/444/005
EU/1/08/444/006
EU/1/08/444/007
EU/1/08/444/008
EU/1/08/444/011
EU/1/08/444/012

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 września 2008.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 lipca 2013.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

ANEKS II

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

UAB Teva Baltics
Molėtų pl. 5
08409 Vilnius
Litwa

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Merckle GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Niemcy

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Opakowanie zewnętrzne

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ratiograstim 30 mln IU/0,5 mL roztwór do wstrzykiwań/infuzji

filgrastym

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułko-strzykawka zawiera 30 milionów jednostek międzynarodowych [mln IU] (300 mikrogramów) filgrastymu w 0,5 mL (60 mln IU/mL, 600 mikrogramów/mL).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu wodorotlenek, kwas octowy lodowaty, sorbitol, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań/infuzji

1 ampułko-strzykawka zawierająca 0,5 mL
1 ampułko-strzykawka z urządzeniem zabezpieczającym zawierająca 0,5 mL
5 ampułko-strzykawek zawierających po 0,5 mL
5 ampułko-strzykawek z urządzeniem zabezpieczającym zawierających po 0,5 mL
10 ampułko-strzykawek zawierających po 0,5 mL

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do podawania podskórnego i dożylnego.

Produkt przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

Stosować w następujący sposób:
Ramka na zalecane dawkowanie

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

Po rozcieńczeniu zużyć w ciągu 24 godzin.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/444/001 1 ampułko-strzykawka
EU/1/08/444/002 5 ampułko-strzykawek
EU/1/08/444/004 10 ampułko-strzykawek
EU/1/08/444/009 1ampułko-strzykawka z urządzeniem zabezpieczającym
EU/1/08/444/010 5 ampułko-strzykawek z urządzeniem zabezpieczającym

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Ratiograstim 30 mln IU/0,5 mL

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Opakowanie zewnętrzne

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ratiograstim 48 mln IU/0,8 mL roztwór do wstrzykiwań/infuzji

filgrastym

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułko-strzykawka zawiera 48 milionów jednostek międzynarodowych [mln IU] (480 mikrogramów) filgrastymu w 0,8 mL (60 mln IU/mL, 600 mikrogramów/mL).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu wodorotlenek, kwas octowy lodowaty, sorbitol, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań/infuzji

1 ampułko-strzykawka zawierająca 0,8 mL
1 ampułko-strzykawka z urządzeniem zabezpieczającym zawierająca 0,8 mL
5 ampułko-strzykawek zawierających po 0,8 mL
5 ampułko-strzykawek z urządzeniem zabezpieczającym zawierających po 0,8 mL
10 ampułko-strzykawek zawierających po 0,8 mL

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do podawania podskórnego i dożylnego.

Produkt przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

Stosować w następujący sposób:
Ramka na zalecane dawkowanie

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

Po rozcieńczeniu zużyć w ciągu 24 godzin.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/444/005 1 ampułko-strzykawka
EU/1/08/444/006 5 ampułko-strzykawek
EU/1/08/444/008 10 ampułko-strzykawek
EU/1/08/444/011 1 ampułko-strzykawka z urządzeniem zabezpieczającym
EU/1/08/444/012 5 ampułko-strzykawek z urządzeniem zabezpieczającym

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Ratiograstim 48 mln IU/0,8 mL

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Oznakowanie zbiorczego opakowania zewnętrznego z blue box

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ratiograstim 30 mln IU/0,5 mL roztwór do wstrzykiwań/infuzji

filgrastym

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułko-strzykawka zawiera 30 milionów jednostek międzynarodowych [mln IU] (300 mikrogramów) filgrastymu w 0,5 mL (60 mln IU/mL, 600 mikrogramów/mL).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu wodorotlenek, kwas octowy lodowaty, sorbitol, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań/infuzji

Opakowanie zbiorcze: 10 (2 opakowania po 5) ampułko-strzykawek zawierających po 0,5 mL.

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do podawania podskórnego i dożylnego.

Produkt przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

Stosować w następujący sposób:
Ramka na zalecane dawkowanie

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

Po rozcieńczeniu zużyć w ciągu 24 godzin.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/444/003 2 x 5 ampułko-strzykawek

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Oznakowanie zbiorczego opakowania zewnętrznego z blue box

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ratiograstim 48 mln IU/0,8 mL roztwór do wstrzykiwań/infuzji

filgrastym

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułko-strzykawka zawiera 48 milionów jednostek międzynarodowych [mln IU] (480 mikrogramów) filgrastymu w 0,8 mL (60 mln IU/mL, 600 mikrogramów/mL).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu wodorotlenek, kwas octowy lodowaty, sorbitol, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań/infuzji

Opakowanie zbiorcze: 10 (2 opakowania po 5) ampułko-strzykawek zawierających po 0,8 mL.

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do podawania podskórnego i dożylnego.

Produkt przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

Stosować w następujący sposób:
Ramka na zalecane dawkowanie

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

Po rozcieńczeniu zużyć w ciągu 24 godzin.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/444/007 2 x 5 ampułko-strzykawek

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Opakowanie zbiorcze – bez blue box

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ratiograstim 30 mln IU/0,5 mL roztwór do wstrzykiwań/infuzji

filgrastym

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułko-strzykawka zawiera 30 milionów jednostek międzynarodowych [mln IU] (300 mikrogramów) filgrastymu w 0,5 mL (60 mln IU/mL, 600 mikrogramów/mL).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu wodorotlenek, kwas octowy lodowaty, sorbitol, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań/infuzji

5 ampułko-strzykawek zawierających po 0,5 mL. Część opakowania zbiorczego, nie można sprzedawać oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do podawania podskórnego i dożylnego.

Produkt przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

Stosować w następujący sposób:
Ramka na zalecane dawkowanie

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

Po rozcieńczeniu zużyć w ciągu24 godzin.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/444/003 2 x 5 ampułko-strzykawek

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Ratiograstim 30 mln IU/0,5 mL

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Opakowanie zbiorcze – bez blue box

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ratiograstim 48 mln IU/0,8 mL roztwór do wstrzykiwań/infuzji

filgrastym

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułko-strzykawka zawiera 48 milionów jednostek międzynarodowych [mln IU] (480 mikrogramów) filgrastymu w 0,8 mL (60 mln IU/mL, 600 mikrogramów/mL).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu wodorotlenek, kwas octowy lodowaty, sorbitol, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań/infuzji

5 ampułko-strzykawek zawierających po 0,8 mL. Część opakowania zbiorczego, nie można sprzedawać oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do podawania podskórnego i dożylnego.

Produkt przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

Stosować w następujący sposób:
Ramka na zalecane dawkowanie

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

Po rozcieńczeniu zużyć w ciągu 24 godzin.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/444/007 2 x 5 ampułko-strzykawek

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Ratiograstim 48 mln IU/0,8 mL

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

Ampułko-strzykawka

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGI PODANIA

Ratiograstim 30 mln IU/0,5 mL roztwór do wstrzykiwań/infuzji

filgrastym

SC
IV

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

0,5 mL

6. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

Ampułko-strzykawka

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGI PODANIA

Ratiograstim 48 mln IU/0,8 mL roztwór do wstrzykiwań/infuzji

filgrastym

SC
IV

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

0,8 mL

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Ratiograstim 30 mln IU/0,5 mL roztwór do wstrzykiwań/infuzji
Ratiograstim 48 mln IU/0,8 mL roztwór do wstrzykiwań/infuzji

filgrastym

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Ratiograstim i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Ratiograstim
3. Jak stosować lek Ratiograstim
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Ratiograstim
6. Zawartość opakowania i inne informacje
7. Informacje o samodzielnym podawaniu leku
8. Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego

1. Co to jest lek Ratiograstim i w jakim celu się go stosuje

Co to jest Ratiograstim
Ratiograstim jest czynnikiem wzrostu krwinek białych (czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów) i należy do grupy leków zwanych cytokinami. Czynniki wzrostu są to białka wytwarzane naturalnie w organizmie, ale mogą być również wytwarzane metodami biotechnologicznymi i wykorzystywane jako leki. Działanie leku Ratiograstim polega na pobudzaniu szpiku kostnego do wytwarzania większej liczby krwinek białych.

W jakim celu stosuje się Ratiograstim
Zmniejszenie liczby krwinek białych (neutropenia) może nastąpić z kilku powodów. Neutropenia osłabia zdolność organizmu do zwalczania zakażeń. Lek Ratiograstim pobudza szpik kostny do szybszego wytwarzania nowych krwinek białych.

Lek Ratiograstim można stosować:
- w celu zwiększenia liczby krwinek białych po chemioterapii, aby zapobiec rozwojowi zakażeń;
- w celu zwiększenia liczby krwinek białych po przeszczepie szpiku kostnego, aby zapobiec rozwojowi zakażeń;
- przed chemioterapią wysokodawkową w celu pobudzenia szpiku kostnego do wytwarzania większej liczby komórek macierzystych, które można pobrać do przeszczepienia po zakończeniu leczenia. Komórki macierzyste można pobrać od samego pacjenta lub od dawcy. Przeszczepione do szpiku kostnego komórki macierzyste będą wytwarzały komórki krwi;
- w celu zwiększenia liczby krwinek białych u pacjentów z ciężką postacią przewlekłej neutropenii, aby zapobiec rozwojowi zakażeń;
- u pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV w celu ograniczenia ryzyka rozwoju innych zakażeń.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Ratiograstim

Kiedy nie stosować leku Ratiograstim
- jeśli pacjent ma uczulenie na filgrastym lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem stosowania leku Ratiograstim należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Przed rozpoczęciem leczenia należy powiedzieć lekarzowi, **jeśli u pacjenta występuje**:

- niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, ponieważ lek ten może powodować przełom sierpowatokrwinkowy;
- osteoporoza (choroba kości).

Podczas leczenia lekiem Ratiograstim należy niezwłocznie omówić to z lekarzem, **jeśli**:
- u pacjenta wystąpią nagłe objawy alergiczne, takie jak wysypka, świąd lub pokrzywka na skórze, obrzęk twarzy, warg, języka lub innych części ciała, duszność, świszczący oddech lub trudności w oddychaniu, ponieważ mogą to być objawy ciężkiej reakcji alergicznej (nadwrażliwość);
- u pacjenta wystąpi obrzęk twarzy lub kostek, krew w moczu lub brązowe zabarwienie moczu bądź pacjent zauważy, że oddaje mniejszą ilość moczu niż zwykle (kłębuszkowe zapalenie nerek);
- u pacjenta wystąpi ból w lewej górnej części brzucha, ból w lewej okolicy podżebrowej lub ból w górnej części lewego barku (mogą to być objawy powiększenia śledziony (splenomegalii) lub, być może, pęknięcia śledziony);
- pacjent zauważy występowanie nietypowych krwawień lub siniaków (mogą to być objawy zmniejszenia liczby płytek krwi, tj. małopłytkowości, z ograniczoną zdolnością krzepnięcia krwi).
- u pacjenta wystąpią objawy zapalenia aorty (duże naczynie krwionośne transportujące krew z serca do reszty organizmu), obserwowano je rzadko u pacjentów z nowotworem i u zdrowych dawców. Objawy mogą obejmować gorączkę, ból brzucha, złe samopoczucie, ból pleców i zwiększenie wartości markerów zapalenia. Jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy należy poinformować o tym lekarza.

Utrata odpowiedzi na filgrastym

Jeśli u pacjenta nastąpi utrata odpowiedzi lub niepowodzenie w utrzymaniu odpowiedzi na leczenie filgrastymem, lekarz zbada przyczyny, w tym, czy nie powstały przeciwciała pozbawiające filgrastym aktywności.

Lekarz może zalecić ścisłe monitorowanie pacjenta, patrz punkt 4 ulotki dla pacjenta.

U pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią może istnieć ryzyko rozwoju raka krwi (białaczki lub zespołu mielodysplastycznego, MDS). Należy omówić z lekarzem ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej krwi i rodzaje badań, które należy wykonać. Jeśli u pacjenta pojawi się choroba nowotworowa krwi lub istnieje takie prawdopodobieństwo, nie należy stosować leku Ratiograstim, chyba że zostanie to zalecone przez lekarza.

Dawcami komórek macierzystych mogą być wyłącznie osoby w wieku od 16 do 60 lat.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania innych leków, które pobudzają wytwarzanie białych krwinek
Lek Ratiograstim jest jednym z grupy leków, które pobudzają wytwarzanie białych krwinek. Fachowy personel medyczny powinien zawsze zapisywać dokładną nazwę stosowanego leku.

Ratiograstim a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Ciąża i karmienie piersią
Nie badano działania leku Ratiograstim u kobiet ciężarnych ani karmiących piersią.

Lek Ratiograstim nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży.

Ważne jest, aby poinformować lekarza:
- jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią;
- przypuszcza że może być w ciąży; lub
- planuje mieć dziecko.

Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia lekiem Ratiograstim, powinna poinformować o tym lekarza. Podczas stosowania leku Ratiograstim należy przerwać karmienie piersią, chyba że lekarz zaleci inaczej.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Lek Ratiograstim może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Lek ten może powodować zawroty głowy. Zaleca się, aby pacjent zaobserwował, jakie jest jego samopoczucie po przyjęciu leku Ratiograstim, zanim podejmie się prowadzenia pojazdu lub obsługiwania maszyn.

Ratiograstim zawiera sorbitol
Lek zawiera 50 mg sorbitolu w każdy mL.
Do podania dożylnego
Sorbitol jest źródłem fruktozy. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta (lub jego dziecka) dziedziczną nietolerancję fruktozy, rzadką chorobę genetyczną, pacjent (lub jego dziecko) nie może przyjmować tego leku. U pacjentów z dziedziczną nietolerancją fruktozy organizm nie rozkłada fruktozy zawartej w tym leku, co może spowodować ciężkie działania niepożądane. Należy poinformować lekarza przed przyjęciem tego leku o tym, że pacjent (lub jego dziecko) ma dziedziczną nietolerancję fruktozy lub jeżeli dziecko pacjenta nie powinno przyjmować dłużej słodkich pokarmów lub napojów z powodu nudności, wymiotów lub nieprzyjemnych działań niepożądanych, jak wzdęcia, skurcze żołądka lub biegunka.

Ratiograstim zawiera sód
Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ampułko-strzykawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Ratiograstim

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

W jaki sposób podaje się lek Ratiograstim i jaka jest dawka leku

Lek Ratiograstim podaje się zwykle raz na dobę we wstrzyknięciu do tkanki znajdującej się tuż pod skórą (czyli we wstrzyknięciu podskórnym). Lek ten można także podawać raz na dobę w powolnym wstrzyknięciu do żyły (czyli w infuzji dożylnej). Zazwyczaj stosowana dawka zależy od choroby i masy ciała pacjenta. Lekarz poinformuje pacjenta, jaką dawkę leku Ratiograstim należy stosować.

Pacjenci poddawani przeszczepowi szpiku kostnego po chemioterapii:
Pacjent zazwyczaj otrzymuje pierwszą dawkę leku Ratiograstim co najmniej 24 godziny po chemioterapii i co najmniej 24 godziny po przeszczepie szpiku kostnego.

Pacjent lub osoby opiekujące się pacjentem mogą nauczyć się podawania zastrzyków podskórnie, co pozwoli na kontynuowanie leczenia w domu. Nie należy jednak dokonywać samodzielnych prób wstrzykiwania tego leku, jeśli pacjent nie zostanie odpowiednio przeszkolony przez fachowy personel medyczny.

Jak długo należy stosować lek Ratiograstim
Lek Ratiograstim należy stosować do czasu unormowania liczby krwinek białych. Liczba krwinek białych będzie kontrolowana podczas regularnych badań krwi. Lekarz poinformuje pacjenta, jak długo należy stosować lek.

Stosowanie u dzieci
Lek Ratiograstim stosowany jest w leczeniu dzieci, które poddawane są chemioterapii lub u których liczba krwinek białych jest bardzo mała (neutropenia). Dawkowanie u dzieci poddawanych chemioterapii jest takie samo jak u dorosłych.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Ratiograstim
Nie wolno zwiększać zaleconej dawki leku. W przypadku zastosowania większej dawki leku Ratiograstim niż to konieczne, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Pominięcie zastosowania leku Ratiograstim
W przypadku pominięcia wstrzyknięcia lub wstrzyknięcia zbyt małej dawki leku należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ważne działania niepożądane

Jest istotne, aby niezwłocznie skontaktować się z lekarzem:
- jeśli u pacjenta wystąpi reakcja alergiczna, w tym osłabienie, nagłe obniżenie ciśnienia krwi, trudności w oddychaniu, obrzęk twarzy (anafilaksja), wysypka skórna, swędząca wysypka (pokrzywka), obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej, języka lub gardła (obrzęk naczynioruchowy) i duszność;
- jeśli u pacjenta wystąpi kaszel, gorączka i trudności w oddychaniu (duszność), ponieważ mogą to być objawy zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS);
- jeśli u pacjenta wystąpi uszkodzenie nerek (kłębuszkowe zapalenie nerek). U pacjentów otrzymujących filgrastym obserwowano uszkodzenia nerek. Jeśli u pacjenta wystąpi obrzęk twarzy lub kostek, krew w moczu lub brązowe zabarwienie moczu bądź pacjent zauważy, że oddaje mniej moczu niż zwykle, powinien niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- jeśli u pacjenta wystąpią następujące działania niepożądane lub ich połączenie:
  - obrzęk lub opuchnięcie, które może być związane z rzadszym oddawaniem moczu, trudność w oddychaniu, obrzęk brzucha lub uczucie pełności i ogólne uczucie zmęczenia.

  Na ogół objawy te rozwijają się w szybkim tempie.
  Mogą to być objawy choroby zwanej „zespołem przesiąkania włośniczek", która powoduje przesiąkanie krwi z małych naczyń krwionośnych do organizmu pacjenta i wymaga natychmiastowej interwencji lekarskiej.
- jeśli u pacjenta wystąpią łącznie którekolwiek spośród poniższych objawów:
  - gorączka lub dreszcze albo uczucie zimna, szybki puls, uczucie splątania lub dezorientacja, duszność, silny ból lub dyskomfort oraz lepka lub wilgotna skóra.

Mogą to być objawy tak zwanej posocznicy (inaczej sepsy), ciężkiego zakażenia, które prowadzi do stanu zapalnego całego organizmu, mogącego zagrażać życiu i wymagającego pilnej interwencji medycznej.
- jeśli u pacjenta wystąpi ból w lewym nadbrzuszu, w lewej okolicy podżebrowej lub w górnej części lewego barku, ponieważ może on być związany z zaburzeniami śledziony (powiększeniem śledziony, tj. splenomegalią lub pęknięciem śledziony);
- jeśli pacjent jest leczony z powodu ciężkiej przewlekłej neutropenii i w jego moczu obecna jest krew (krwiomocz). Jeśli u pacjenta wystąpi takie działanie niepożądane lub jeśli w moczu pacjenta zostanie stwierdzone białko (białkomocz), lekarz może zlecić wykonywanie regularnych badań moczu.

Częstym działaniem niepożądanym leku Ratiograstim jest ból mięśni lub kości (ból mięśniowo-szkieletowy), który można łagodzić, przyjmując zwykle stosowane leki przeciwbólowe. U pacjentów poddawanych przeszczepowi komórek macierzystych lub szpiku kostnego może wystąpić choroba „przeszczep przeciwko gospodarzowi" (GvHD). Jest to reakcja komórek dawcy przeciwko tkankom biorcy przeszczepu. Do objawów zalicza się: wysypkę na wewnętrznych częściach dłoni lub podeszwach stóp oraz owrzodzenie i rany w obrębie jamy ustnej, jelit, wątroby, skóry lub oczu, płuc, pochwy i stawów.

U zdrowych dawców komórek macierzystych może występować wzrost liczby krwinek białych (leukocytoza) i spadek liczby płytek krwi, co zmniejsza zdolność krwi do krzepnięcia (małopłytkowość). Parametry te będą kontrolowane przez lekarza.

U pacjenta mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

Bardzo często (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób):
- zmniejszenie liczby płytek krwi, co wpływa na zmniejszenie zdolności krzepnięcia krwi (małopłytkowość)
- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (niedokrwistość)
- ból głowy
- biegunka
- wymioty
- nudności
- nietypowe wypadanie lub przerzedzenie włosów (łysienie)
- zmęczenie
- bolesność i obrzęk błony śluzowej wyścielającej przewód pokarmowy od jamy ustnej do odbytu (zapalenie śluzówki)
- gorączka

Często (mogą występować u mniej niż 1 na 10 osób):
- zapalenie płuc (zapalenie oskrzeli)
- zakażenie górnych dróg oddechowych
- zakażenie dróg moczowych
- zmniejszony apetyt
- trudności z zasypianiem (bezsenność)
- zawroty głowy
- zmniejszone uczucie wrażliwości na dotyk, szczególnie na skórze (niedoczulica)
- mrowienie lub drętwienie dłoni lub stóp (parestezje)
- obniżone ciśnienie krwi (niedociśnienie)
- podwyższone ciśnienie krwi (nadciśnienie)
- kaszel
- odkrztuszanie krwi (krwioplucie)
- ból w jamie ustnej i gardle (ból ustno-gardłowy)
- krwawienia z nosa
- zaparcie

- ból w obrębie jamy ustnej
- powiększenie wątroby (hepatomegalia)
- wysypka
- zaczerwienienie skóry (rumień)
- skurcze mięśni
- ból podczas oddawania moczu (dyzuria)
- ból w klatce piersiowej
- dolegliwości bólowe
- ogólne osłabienie (astenia)
- ogólne złe samopoczucie
- obrzęk dłoni i stóp (obrzęki obwodowe)
- zwiększenie aktywności niektórych enzymów we krwi
- zmiany w wynikach badań biochemicznych krwi
- reakcja poprzetoczeniowa

Niezbyt często (mogą występować u mniej niż 1 na 100 osób):
- zwiększenie liczby krwinek białych (leukocytoza)
- reakcja alergiczna (nadwrażliwość)
- odrzucenie przeszczepionego szpiku kostnego (choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi)
- zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi, który może powodować dnę moczanową (hiperurykemia)
- uszkodzenie wątroby spowodowane zablokowaniem małych żył w wątrobie (choroba zarostowa żył)
- zaburzenia czynności płuc powodujące brak tchu (niewydolność oddechowa)
- obrzęk i (lub) płyn w płucach (obrzęk płuc)
- zapalenie płuc (śródmiąższowa choroba płuc)
- nieprawidłowe wyniki badań RTG płuc (nacieki w płucach)
- krwawienie z płuc (krwotok płucny)
- zaburzenia wchłaniania tlenu w płucach (niedotlenienie)
- wypukła wysypka skórna (wysypka grudkowo-plamkowa)
- choroba powodująca zmniejszenie gęstości kości, ich osłabienie, kruchość i podatność na złamania (osteoporoza)
- reakcja w miejscu wstrzyknięcia

Rzadko (mogą występować u mniej niż 1 na 1 000 osób):
- silny ból kości, w klatce piersiowej, jelitach lub stawach (niedokrwistość sierpowatokrwinkową z przełomem)
- nagła, zagrażająca życiu reakcja alergiczna (reakcja anafilaktyczna)
- ból i obrzęk stawów podobny do dny moczanowej (rzekoma dna moczanowa)
- zmiana sposobu regulacji gospodarki organizmu płynami, mogącą spowodować obrzęki (zaburzenia objętości płynów w organizmie)
- zapalenie naczyń krwionośnych skóry
- wypukłe, bolesne zmiany koloru śliwkowego na kończynach oraz niekiedy na twarzy i szyi, którym towarzyszy gorączka (zespół Sweeta)
- nasilenie objawów reumatoidalnego zapalenia stawów
- nieprawidłowości w parametrach moczu
- zmniejszenie gęstości kości
- zapalenie aorty (duże naczynie krwionośne transportujące krew z serca do reszty organizmu), patrz punkt 2
- tworzenie się krwinek poza szpikiem kostnym (hematopoeza pozaszpikowa)

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V.

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Ratiograstim

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i ampułko-strzykawce po {Termin ważności (EXP)}. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

W ciągu okresu ważności i w ramach stosowania ambulatoryjnego produkt można wyjąć z lodówki (2°C - 8°C) i przechowywać w temperaturze do 25°C jednorazowo przez okres wynoszący do 4 dni. W przypadku nieużycia produktu w ciągu 4 dni można go znowu przechowywać w lodówce (2°C - 8°C) aż do upływu terminu ważności. Jeśli strzykawki były przechowywane w temperaturze powyżej 8°C przez więcej niż 4 dni, należy je usunąć.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się zmętnienie roztworu i wytrącone cząstki.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Ratiograstim
- Substancją czynną leku jest filgrastym. Każdy mL roztworu do wstrzykiwań/infuzji zawiera 60 milionów jednostek międzynarodowych [mln IU] (600 mikrogramów) filgrastymu
  Ratiograstim 30 mln IU/0,5 mL: Każda ampułko-strzykawka zawiera 30 milionów jednostek międzynarodowych [mln IU] (300 mikrogramów) filgrastymu w 0,5 mL roztworu.
  Ratiograstim 48 mln IU/0,8 mL: Każda ampułko-strzykawka zawiera 48 milionów jednostek międzynarodowych [mln IU] (480 mikrogramów) filgrastymu w 0,8 mL roztworu.
- Pozostałe składniki to: sodu wodorotlenek, kwas octowy lodowaty, sorbitol, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Ratiograstim i co zawiera opakowanie
Ratiograstim jest roztworem do wstrzykiwań/infuzji, znajdującym się w ampułko-strzykawce z urządzeniem lub bez urządzenia zabezpieczającego. Ratiograstim ma postać klarownego, bezbarwnego roztworu. Każda ampułko-strzykawka zawiera 0,5 mL lub 0,8 mL roztworu.

Ratiograstim jest dostępny w opakowaniach zawierających po1, 5 lub 10 ampułko-strzykawek lub opakowaniach zbiorczych po 10 (2 opakowania po 5) ampułko-strzykawek. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny
ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Niemcy

Wytwórca
Merckle GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

България
Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

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

Danmark
Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Deutschland
ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti
UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

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

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

France
Laboratoires Biogaran
Tél: +33 800970109

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

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland
Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia
Teva Italia S.r.l.

Lietuva
UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

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

Magyarország
Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Malta
Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland
Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

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

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

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

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

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

Suomi/Finland
Teva Finland Oy

Tel: +39 028917981

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

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Puh/Tel: +358 201805900

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

7. Informacje o samodzielnym podawaniu leku

Ta część ulotki zawiera informacje dotyczące samodzielnego wykonania wstrzyknięcia leku Ratiograstim. Ważne jest, by pacjent nie wykonywał wstrzyknięcia samodzielnie, jeśli nie zostanie odpowiednio przeszkolony przez lekarza prowadzącego lub pielęgniarkę. W razie jakichkolwiek wątpliwości dotyczących samodzielnego wykonania wstrzyknięcia lub jakichkolwiek pytań należy zwrócić się o pomoc do lekarza lub pielęgniarki.

Po wykonaniu wstrzyknięcia zużyte strzykawki należy umieścić w szczelnym pojemniku odpornym na uszkodzenia.

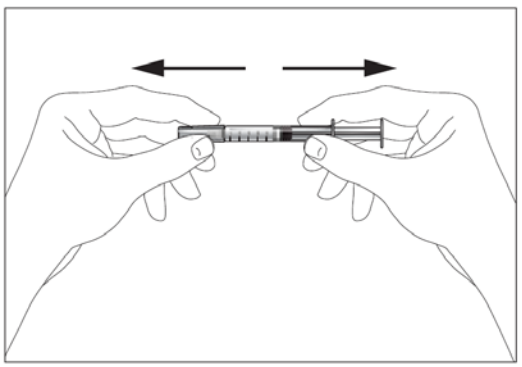
W jaki sposób samodzielnie wykonać wstrzyknięcie leku Ratiograstim?
Lek należy wstrzyknąć w tkankę znajdującą się tuż pod skórą. Taki sposób podania leku nazywa się wstrzyknięciem podskórnym. Wstrzyknięcie należy wykonywać o tej samej porze każdego dnia.

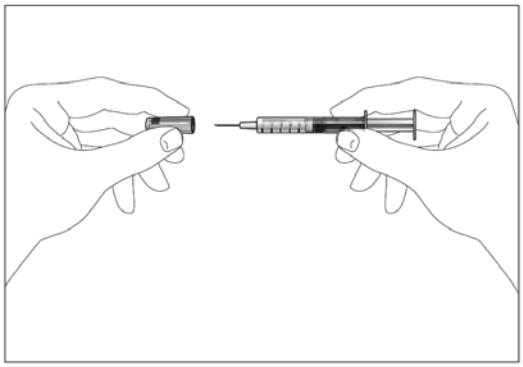
Potrzebny sprzęt
Aby samodzielnie wykonać wstrzykniecie leku, potrzebne będą:
- ampułko-strzykawka z lekiem Ratiograstim;
- wacik nasączony alkoholem lub innym środkiem dezynfekującym;
- pojemnik odporny na uszkodzenia (plastikowy pojemnik pobrany ze szpitala lub apteki) do bezpiecznego usuwania zużytych strzykawek.

Co należy zrobić przed samodzielnym wstrzyknięciem leku Ratiograstim?
1. Należy starać się, by codzienne wstrzyknięcie było wykonywane w przybliżeniu o tej samej porze.
2. Wyjąć ampułko-strzykawkę z lekiem Ratiograstim z lodówki.
3. Sprawdzić datę ważności podaną na etykiecie ampułko-strzykawki (EXP). Nie należy używać leku po upływie ostatniego dnia miesiąca wskazanego na opakowaniu.
4. Sprawdzić wygląd leku Ratiograstim. Lek musi mieć postać klarownego, bezbarwnego płynu. Jeśli w roztworze widoczne są cząstki, nie wolno używać leku.
5. Dla większego komfortu użytkownika należy odstawić ampułko-strzykawkę na 30 minut, by roztwór osiągnął temperaturę pokojową lub potrzymać ampułko-strzykawkę w dłoni przez kilka minut. Nie należy stosować żadnych innych sposobów ogrzania leku Ratiograstim (np. leku nie należy podgrzewać w mikrofalówce ani w ciepłej wodzie).
6. ***Nie*** należy zdejmować osłonki z ampułko-strzykawki do chwili wykonania wstrzyknięcia.
7. ***Starannie umyć ręce.***

8. Umieścić wszystkie przedmioty niezbędne do wykonania wstrzyknięcia (ampułko-strzykawkę z lekiem, wacik nasączony alkoholem i pojemnik odporny na uszkodzenia) w wygodnym, dobrze oświetlonym miejscu z dobrym dostępem.

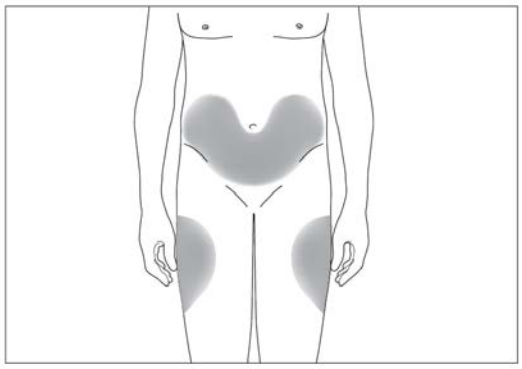
Jak przygotować ampułko-strzykawkę z lekiem Ratiograstim do wstrzyknięcia?
Przed wstrzyknięciem leku Ratiograstim należy wykonać następujące czynności:
1. Trzymając strzykawkę delikatnie zdjąć osłonkę igły bez obracania nią. Należy pociągnąć za osłonkę ruchem po linii prostej, jak pokazano na rysunkach 1 i 2. Nie należy dotykać igły ani popychać tłoka strzykawki.

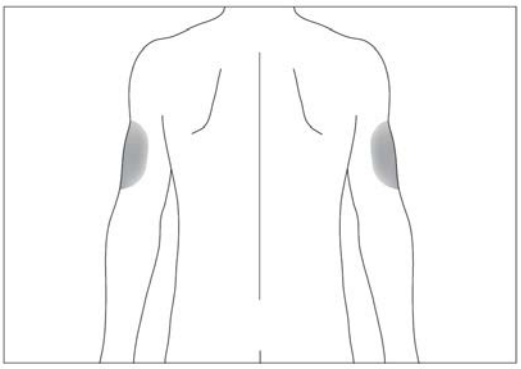

1


2

2. W ampułko-strzykawce mogą znajdować się pojedyncze pęcherzyki powietrza. W takim przypadku należy delikatnie opukać tłok strzykawki palcami, by pęcherzyki powietrza zebrały się w górnej części strzykawki. Trzymając strzykawkę skierowaną do góry należy usunąć zalegające w niej powietrze popychając tłok do góry.
3. Na tłoku strzykawki widoczna jest podziałka. Tłok strzykawki należy popchnąć do góry aż do liczby (mL) odpowiadającej dawce leku Ratiograstim przepisanej przez lekarza.
4. Należy ponownie upewnić się, że w strzykawce znajduje się prawidłowa dawka leku Ratiograstim.
5. Ampułko-strzykawka jest gotowa do użytku.

W jakie miejsca należy wstrzyknąć lek?
Najlepszymi miejscami do samodzielnego wykonania wstrzyknięcia są:
- górne części ud; i
- brzuch, z wyjątkiem okolicy pępka (patrz rysunek 3).


3

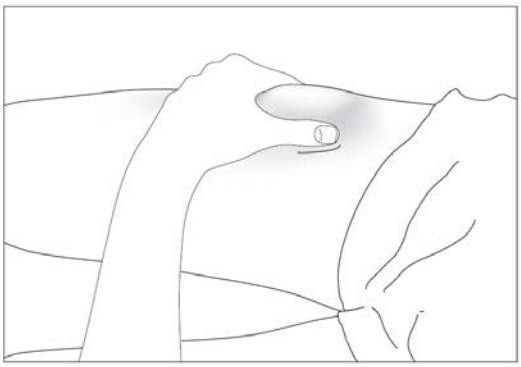

4

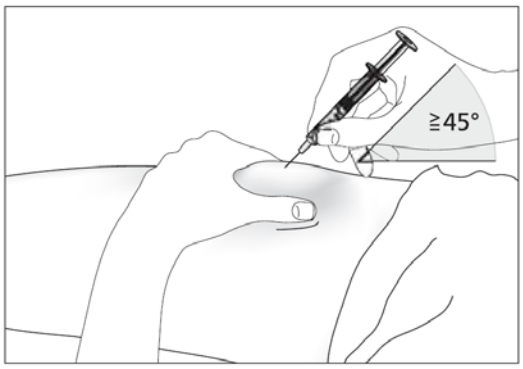
Jeśli wstrzyknięcie wykonuje inna osoba, może również wstrzyknąć lek w tylną część ramion (patrz rysunek 4).

Miejsce wstrzyknięcia leku należy codziennie zmieniać, by uniknąć bólu z powodu powtarzającego się wstrzyknięcia w jednym miejscu.

W jaki sposób wykonać wstrzyknięcie leku?

1. Zdezynfekować skórę wacikiem nasączonym alkoholem, a następnie uchwycić fałd skóry pomiędzy kciuk a palec wskazujący, bez nadmiernego uciskania go (patrz rysunek 5).
2. Wprowadzić igłę przez skórę, zgodnie z instrukcją pielęgniarki lub lekarza (patrz rysunek 6).
3. Delikatnie pociągnąć za tłok upewniając się, że nie doszło do przekłucia naczynia krwionośnego. Jeśli w strzykawce pojawi się krew, należy wyjąć igłę i wykonać ponowne wkłucie w innym miejscu.
4. Płyn wstrzykiwać wolno i równomiernie, cały czas utrzymując skórę pomiędzy palcami.
5. Należy wstrzyknąć tylko dawkę przepisaną przez lekarza.
6. Po wstrzyknięciu płynu wyjąć igłę i zwolnić ucisk.
7. Każdą strzykawkę można stosować wyłącznie do jednego wstrzyknięcia. Nie należy wykorzystywać nieużytego leku Ratiograstim pozostałego w strzykawce.


5



6

Uwaga
W przypadku jakichkolwiek pytań należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki po pomoc lub poradę.

Usuwanie zużytych strzykawek
- Nie należy nakładać osłonek na zużyte igły.
- Zużyte strzykawki włożyć do szczelnego pojemnika odpornego na uszkodzenia, a pojemnik ten przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Pojemnik ze strzykawką usunąć w sposób zgodny ze wskazówkami danymi przez lekarza, pielęgniarkę lub farmaceutę.
- Nigdy nie należy wrzucać zużytych strzykawek do domowego kosza na odpadki.

8. Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego

Ratiograstim nie zawiera żadnych środków konserwujących. Biorąc po uwagę możliwe ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego, strzykawki z produktem Ratiograstim są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użycia.

Przypadkowe narażenie na działanie temperatur zamrażania nie ma negatywnego wpływu na stabilność produktu Ratiograstim.

Ratiograstim nie powinien być rozcieńczany roztworami chlorku sodu. Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych poniżej. Rozcieńczony filgrastym może ulegać adsorpcji na szkle i tworzywach sztucznych, z wyjątkiem rozcieńczeń wymienionych poniżej.

W razie potrzeby Ratiograstim można rozcieńczyć roztworem glukozy do infuzji50 mg/mL (5%). Nigdy nie zaleca się rozcieńczania do końcowego stężenia poniżej 0,2 mln IU (2 µg) na mL. Przed zastosowaniem należy obejrzeć roztwór. Tylko przezroczyste roztwory bez wytrąconych cząstek nadają się do użytku. W przypadku pacjentów leczonych filgrastymem rozcieńczonym do stężenia poniżej 1,5 mln IU na mL, do roztworu należy dodać ludzkiej albuminy osocza (HSA) tak, aby uzyskać stężenie końcowe 2 mg/mL. Przykład: w przypadku końcowej objętości wynoszącej 20 mL

do całkowitej dawki filgrastymu mniejszej niż 30 mln IU (300 µg) należy dodać 0,2 mL roztworu ludzkiej albuminy 200 mg/mL (20%). Po rozcieńczeniu roztworem glukozy do infuzji 50 mg/mL (5%) Ratiograstim wykazuje zgodność ze szkłem i wieloma tworzywami sztucznymi, w tym PCW, poliolefiną (kopolimerem polipropylenu i polietylenu) i polipropylenem.

Po rozcieńczeniu: potwierdzono stabilność chemiczna i fizyczną gotowego do użycia rozcieńczonego roztworu do infuzji została potwierdzona, w ciągu 24 godzin w temperaturze od 2ºC do 8ºC. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt powinien zostać zużyty natychmiast. Jeżeli produkt nie zostanie zużyty bezpośrednio, pomimo aseptycznych i kontrolowanych warunków podczas rozcieńczania, użytkownik bierze odpowiedzialność za czas oraz warunki przechowywania gotowego do użycia produktu leczniczego, co standardowo nie powinno przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2ºC do 8ºC.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Ratiograstim 30 mln IU/0,5 mL roztwór do wstrzykiwań/infuzji
Ratiograstim 48 mln IU/0,8 mL roztwór do wstrzykiwań/infuzji

filgrastym

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Ratiograstim i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Ratiograstim
3. Jak stosować lek Ratiograstim
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Ratiograstim
6. Zawartość opakowania i inne informacje
7. Informacje o samodzielnym podawaniu leku
8. Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego

1. Co to jest lek Ratiograstim i w jakim celu się go stosuje

Co to jest Ratiograstim
Ratiograstim jest czynnikiem wzrostu krwinek białych (czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów) i należy do grupy leków zwanych cytokinami. Czynniki wzrostu są to białka wytwarzane naturalnie w organizmie, ale mogą być również wytwarzane metodami biotechnologicznymi i wykorzystywane jako leki. Działanie leku Ratiograstim polega na pobudzaniu szpiku kostnego do wytwarzania większej liczby krwinek białych.

W jakim celu stosuje się Ratiograstim
Zmniejszenie liczby krwinek białych (neutropenia) może nastąpić z kilku powodów. Neutropenia osłabia zdolność organizmu do zwalczania zakażeń. Lek Ratiograstim pobudza szpik kostny do szybszego wytwarzania nowych krwinek białych.

Lek Ratiograstim można stosować:
- w celu zwiększenia liczby krwinek białych po chemioterapii, aby zapobiec rozwojowi zakażeń;
- w celu zwiększenia liczby krwinek białych po przeszczepie szpiku kostnego, aby zapobiec rozwojowi zakażeń;
- przed chemioterapią wysokodawkową w celu pobudzenia szpiku kostnego do wytwarzania większej liczby komórek macierzystych, które można pobrać do przeszczepienia po zakończeniu leczenia. Komórki macierzyste można pobrać od samego pacjenta lub od dawcy. Przeszczepione do szpiku kostnego komórki macierzyste będą wytwarzały komórki krwi;
- w celu zwiększenia liczby krwinek białych u pacjentów z ciężką postacią przewlekłej neutropenii, aby zapobiec rozwojowi zakażeń;
- u pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV w celu ograniczenia ryzyka rozwoju innych zakażeń.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Ratiograstim

Kiedy nie stosować leku Ratiograstim
- jeśli pacjent ma uczulenie na filgrastym lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem stosowania leku Ratiograstim należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Przed rozpoczęciem leczenia należy powiedzieć lekarzowi, **jeśli u pacjenta występuje**:
- niedokrwistość sierpowatokrwinkową, ponieważ lek ten może powodować przełom sierpowatokrwinkowy;
- osteoporoza (choroba kości).

Podczas leczenia lekiem Ratiograstim należy niezwłocznie omówić to z lekarzem, **jeśli**:
- u pacjenta wystąpią nagłe objawy alergiczne, takie jak wysypka, świąd lub pokrzywka na skórze, obrzęk twarzy, warg, języka lub innych części ciała, duszność, świszczący oddech lub trudności w oddychaniu, ponieważ mogą to być objawy ciężkiej reakcji alergicznej (nadwrażliwość);
- u pacjenta wystąpi obrzęk twarzy lub kostek, krew w moczu lub brązowe zabarwienie moczu bądź pacjent zauważy, że oddaje mniejszą ilość moczu niż zwykle (kłębuszkowe zapalenie nerek);
- u pacjenta wystąpi ból w lewej górnej części brzucha, ból w lewej okolicy podżebrowej lub ból w górnej części lewego barku (mogą to być objawy powiększenia śledziony (splenomegalii) lub, być może, pęknięcia śledziony);
- pacjent zauważy występowanie nietypowych krwawień lub siniaków (mogą to być objawy zmniejszenia liczby płytek krwi, tj. małopłytkowości, z ograniczoną zdolnością krzepnięcia krwi).
- u pacjenta wystąpią objawy zapalenia aorty (duże naczynie krwionośne transportujące krew z serca do reszty organizmu), obserwowano je rzadko u pacjentów z nowotworem i u zdrowych dawców. Objawy mogą obejmować gorączkę, ból brzucha, złe samopoczucie, ból pleców i zwiększenie wartości markerów zapalenia. Jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy należy poinformować o tym lekarza.

Utrata odpowiedzi na filgrastym

Jeśli u pacjenta nastąpi utrata odpowiedzi lub niepowodzenie w utrzymaniu odpowiedzi na leczenie filgrastymem, lekarz zbada przyczyny, w tym, czy nie powstały przeciwciała pozbawiające filgrastym aktywności.

Lekarz może zalecić ścisłe monitorowanie pacjenta, patrz punkt 4 ulotki dla pacjenta.

U pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią może istnieć ryzyko rozwoju raka krwi (białaczki lub zespołu mielodysplastycznego, MDS). Należy omówić z lekarzem ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej krwi i rodzaje badań, które należy wykonać. Jeśli u pacjenta pojawi się choroba nowotworowa krwi lub istnieje takie prawdopodobieństwo, nie należy stosować leku Ratiograstim, chyba że zostanie to zalecone przez lekarza.

Dawcami komórek macierzystych mogą być wyłącznie osoby w wieku od 16 do 60 lat.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania innych leków, które pobudzają wytwarzanie białych krwinek

Lek Ratiograstim jest jednym z grupy leków, które pobudzają wytwarzanie białych krwinek. Fachowy personel medyczny powinien zawsze zapisywać dokładną nazwę stosowanego leku.

Ratiograstim a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Ciąża i karmienie piersią
Nie badano działania leku Ratiograstim u kobiet ciężarnych ani karmiących piersią.

Lek Ratiograstim nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży.

Ważne jest, aby poinformować lekarza:
- jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią;
- przypuszcza że może być w ciąży; lub
- planuje mieć dziecko.

Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia lekiem Ratiograstim, powinna poinformować o tym lekarza. Podczas stosowania leku Ratiograstim należy przerwać karmienie piersią, chyba że lekarz zaleci inaczej.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Lek Ratiograstim może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Lek ten może powodować zawroty głowy. Zaleca się, aby pacjent zaobserwował, jakie jest jego samopoczucie po przyjęciu leku Ratiograstim, zanim podejmie się prowadzenia pojazdu lub obsługiwania maszyn.

Ratiograstim zawiera sorbitol
Lek zawiera 50 mg sorbitolu w każdy mL.
Do podania dożylnego
Sorbitol jest źródłem fruktozy. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta (lub jego dziecka) dziedziczną nietolerancję fruktozy, rzadką chorobę genetyczną, pacjent (lub jego dziecko) nie może przyjmować tego leku. U pacjentów z dziedziczną nietolerancją fruktozy organizm nie rozkłada fruktozy zawartej w tym leku, co może spowodować ciężkie działania niepożądane. Należy poinformować lekarza przed przyjęciem tego leku o tym, że pacjent (lub jego dziecko) ma dziedziczną nietolerancję fruktozy lub jeżeli dziecko pacjenta nie powinno przyjmować dłużej słodkich pokarmów lub napojów z powodu nudności, wymiotów lub nieprzyjemnych działań niepożądanych, jak wzdęcia, skurcze żołądka lub biegunka.

Ratiograstim zawiera sód
Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ampułko-strzykawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Ratiograstim

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

W jaki sposób podaje się lek Ratiograstim i jaka jest dawka leku

Lek Ratiograstim podaje się zwykle raz na dobę we wstrzyknięciu do tkanki znajdującej się tuż pod skórą (czyli we wstrzyknięciu podskórnym). Lek ten można także podawać raz na dobę w powolnym wstrzyknięciu do żyły (czyli w infuzji dożylnej). Zazwyczaj stosowana dawka zależy od choroby i masy ciała pacjenta. Lekarz poinformuje pacjenta, jaką dawkę leku Ratiograstim należy stosować.

Pacjenci poddawani przeszczepowi szpiku kostnego po chemioterapii:
Pacjent zazwyczaj otrzymuje pierwszą dawkę leku Ratiograstim co najmniej 24 godziny po chemioterapii i co najmniej 24 godziny po przeszczepie szpiku kostnego.

Pacjent lub osoby opiekujące się pacjentem mogą nauczyć się podawania zastrzyków podskórnie, co pozwoli na kontynuowanie leczenia w domu. Nie należy jednak dokonywać samodzielnych prób wstrzykiwania tego leku, jeśli pacjent nie zostanie odpowiednio przeszkolony przez fachowy personel medyczny.

Jak długo należy stosować lek Ratiograstim
Lek Ratiograstim należy stosować do czasu unormowania liczby krwinek białych. Liczba krwinek białych będzie kontrolowana podczas regularnych badań krwi. Lekarz poinformuje pacjenta, jak długo należy stosować lek.

Stosowanie u dzieci
Lek Ratiograstim stosowany jest w leczeniu dzieci, które poddawane są chemioterapii lub u których liczba krwinek białych jest bardzo mała (neutropenia). Dawkowanie u dzieci poddawanych chemioterapii jest takie samo jak u dorosłych.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Ratiograstim
Nie wolno zwiększać zaleconej dawki leku. W przypadku zastosowania większej dawki leku Ratiograstim niż to konieczne, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Pominięcie zastosowania leku Ratiograstim
W przypadku pominięcia wstrzyknięcia lub wstrzyknięcia zbyt małej dawki leku należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ważne działania niepożądane

Jest istotne, aby niezwłocznie skontaktować się z lekarzem:
- jeśli u pacjenta wystąpi reakcja alergiczna, w tym osłabienie, nagłe obniżenie ciśnienia krwi, trudności w oddychaniu, obrzęk twarzy (anafilaksja), wysypka skórna, swędząca wysypka (pokrzywka), obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej, języka lub gardła (obrzęk naczynioruchowy) i duszność;
- jeśli u pacjenta wystąpi kaszel, gorączka i trudności w oddychaniu (duszność), ponieważ mogą to być objawy zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS);
- jeśli u pacjenta wystąpi uszkodzenie nerek (kłębuszkowe zapalenie nerek). U pacjentów otrzymujących filgrastym obserwowano uszkodzenia nerek. Jeśli u pacjenta wystąpi obrzęk twarzy lub kostek, krew w moczu lub brązowe zabarwienie moczu bądź pacjent zauważy, że oddaje mniej moczu niż zwykle, powinien niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- jeśli u pacjenta wystąpią następujące działania niepożądane lub ich połączenie:
  - obrzęk lub opuchnięcie, które może być związane z rzadszym oddawaniem moczu, trudność w oddychaniu, obrzęk brzucha lub uczucie pełności i ogólne uczucie zmęczenia.

  Na ogół objawy te rozwijają się w szybkim tempie.
  Mogą to być objawy choroby zwanej „zespołem przesiąkania włośniczek", która powoduje przesiąkanie krwi z małych naczyń krwionośnych do organizmu pacjenta i wymaga natychmiastowej interwencji lekarskiej.
- jeśli u pacjenta wystąpią łącznie którekolwiek spośród poniższych objawów:
  - gorączka lub dreszcze albo uczucie zimna, szybki puls, uczucie splątania lub dezorientacja, duszność, silny ból lub dyskomfort oraz lepka lub wilgotna skóra.

Mogą to być objawy tak zwanej posocznicy (inaczej sepsy), ciężkiego zakażenia, które prowadzi do stanu zapalnego całego organizmu, mogącego zagrażać życiu i wymagającego pilnej interwencji medycznej.
- jeśli u pacjenta wystąpi ból w lewym nadbrzuszu, w lewej okolicy podżebrowej lub w górnej części lewego barku, ponieważ może on być związany z zaburzeniami śledziony (powiększeniem śledziony, tj. splenomegalią lub pęknięciem śledziony);
- jeśli pacjent jest leczony z powodu ciężkiej przewlekłej neutropenii i w jego moczu obecna jest krew (krwiomocz). Jeśli u pacjenta wystąpi takie działanie niepożądane lub jeśli w moczu pacjenta zostanie stwierdzone białko (białkomocz), lekarz może zlecić wykonywanie regularnych badań moczu.

Częstym działaniem niepożądanym leku Ratiograstim jest ból mięśni lub kości (ból mięśniowo-szkieletowy), który można łagodzić, przyjmując zwykle stosowane leki przeciwbólowe. U pacjentów poddawanych przeszczepowi komórek macierzystych lub szpiku kostnego może wystąpić choroba „przeszczep przeciwko gospodarzowi" (GvHD). Jest to reakcja komórek dawcy przeciwko tkankom biorcy przeszczepu. Do objawów zalicza się: wysypkę na wewnętrznych częściach dłoni lub podeszwach stóp oraz owrzodzenie i rany w obrębie jamy ustnej, jelit, wątroby, skóry lub oczu, płuc, pochwy i stawów.

U zdrowych dawców komórek macierzystych może występować wzrost liczby krwinek białych (leukocytoza) i spadek liczby płytek krwi, co zmniejsza zdolność krwi do krzepnięcia (małopłytkowość). Parametry te będą kontrolowane przez lekarza.

U pacjenta mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

Bardzo często (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób):
- zmniejszenie liczby płytek krwi, co wpływa na zmniejszenie zdolności krzepnięcia krwi (małopłytkowość)
- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (niedokrwistość)
- ból głowy
- biegunka
- wymioty
- nudności
- nietypowe wypadanie lub przerzedzenie włosów (łysienie)
- zmęczenie
- bolesność i obrzęk błony śluzowej wyścielającej przewód pokarmowy od jamy ustnej do odbytu (zapalenie śluzówki)
- gorączka

Często (mogą występować u mniej niż 1 na 10 osób):
- zapalenie płuc (zapalenie oskrzeli)
- zakażenie górnych dróg oddechowych
- zakażenie dróg moczowych
- zmniejszony apetyt
- trudności z zasypianiem (bezsenność)
- zawroty głowy
- zmniejszone uczucie wrażliwości na dotyk, szczególnie na skórze (niedoczulica)
- mrowienie lub drętwienie dłoni lub stóp (parestezje)
- obniżone ciśnienie krwi (niedociśnienie)
- podwyższone ciśnienie krwi (nadciśnienie)
- kaszel
- odkrztuszanie krwi (krwioplucie)
- ból w jamie ustnej i gardle (ból ustno-gardłowy)
- krwawienia z nosa
- zaparcie

- ból w obrębie jamy ustnej
- powiększenie wątroby (hepatomegalia)
- wysypka
- zaczerwienienie skóry (rumień)
- skurcze mięśni
- ból podczas oddawania moczu (dyzuria)
- ból w klatce piersiowej
- dolegliwości bólowe
- ogólne osłabienie (astenia)
- ogólne złe samopoczucie
- obrzęk dłoni i stóp (obrzęki obwodowe)
- zwiększenie aktywności niektórych enzymów we krwi
- zmiany w wynikach badań biochemicznych krwi
- reakcja poprzetoczeniowa

Niezbyt często (mogą występować u mniej niż 1 na 100 osób):
- zwiększenie liczby krwinek białych (leukocytoza)
- reakcja alergiczna (nadwrażliwość)
- odrzucenie przeszczepionego szpiku kostnego (choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi)
- zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi, który może powodować dnę moczanową (hiperurykemia)
- uszkodzenie wątroby spowodowane zablokowaniem małych żył w wątrobie (choroba zarostowa żył)
- zaburzenia czynności płuc powodujące brak tchu (niewydolność oddechowa)
- obrzęk i (lub) płyn w płucach (obrzęk płuc)
- zapalenie płuc (śródmiąższowa choroba płuc)
- nieprawidłowe wyniki badań RTG płuc (nacieki w płucach)
- krwawienie z płuc (krwotok płucny)
- zaburzenia wchłaniania tlenu w płucach (niedotlenienie)
- wypukła wysypka skórna (wysypka grudkowo-plamkowa)
- choroba powodująca zmniejszenie gęstości kości, ich osłabienie, kruchość i podatność na złamania (osteoporoza)
- reakcja w miejscu wstrzyknięcia

Rzadko (mogą występować u mniej niż 1 na 1 000 osób):
- silny ból kości, w klatce piersiowej, jelitach lub stawach (niedokrwistość sierpowatokrwinkową z przełomem)
- nagła, zagrażająca życiu reakcja alergiczna (reakcja anafilaktyczna)
- ból i obrzęk stawów podobny do dny moczanowej (rzekoma dna moczanowa)
- zmiana sposobu regulacji gospodarki organizmu płynami, mogącą spowodować obrzęki (zaburzenia objętości płynów w organizmie)
- zapalenie naczyń krwionośnych skóry
- wypukłe, bolesne zmiany koloru śliwkowego na kończynach oraz niekiedy na twarzy i szyi, którym towarzyszy gorączka (zespół Sweeta)
- nasilenie objawów reumatoidalnego zapalenia stawów
- nieprawidłowości w parametrach moczu
- zmniejszenie gęstości kości
- zapalenie aorty (duże naczynie krwionośne transportujące krew z serca do reszty organizmu), patrz punkt 2
- tworzenie się krwinek poza szpikiem kostnym (hematopoeza pozaszpikowa)

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V.

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Ratiograstim

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i ampułko-strzykawce po {Termin ważności (EXP)}. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

W ciągu okresu ważności i w ramach stosowania ambulatoryjnego produkt można wyjąć z lodówki (2°C - 8°C) i przechowywać w temperaturze do 25°C jednorazowo przez okres wynoszący do 4 dni. W przypadku nieużycia produktu w ciągu 4 dni można go znowu przechowywać w lodówce (2°C - 8°C) aż do upływu terminu ważności. Jeśli strzykawki były przechowywane w temperaturze powyżej 8°C przez więcej niż 4 dni, należy je usunąć.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się zmętnienie roztworu i wytrącone cząstki.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Ratiograstim
- Substancją czynną leku jest filgrastym. Każdy mL roztworu do wstrzykiwań/infuzji zawiera 60 milionów jednostek międzynarodowych [mln IU] (600 mikrogramów) filgrastymu
  Ratiograstim 30 mln IU/0,5 mL: Każda ampułko-strzykawka zawiera 30 milionów jednostek międzynarodowych [mln IU] (300 mikrogramów) filgrastymu w 0,5 mL roztworu.
  Ratiograstim 48 mln IU/0,8 mL: Każda ampułko-strzykawka zawiera 48 milionów jednostek międzynarodowych [mln IU] (480 mikrogramów) filgrastymu w 0,8 mL roztworu.
- Pozostałe składniki to: sodu wodorotlenek, kwas octowy lodowaty, sorbitol, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Ratiograstim i co zawiera opakowanie
Ratiograstim jest roztworem do wstrzykiwań/infuzji, znajdującym się w ampułko-strzykawce z urządzeniem lub bez urządzenia zabezpieczającego. Ratiograstim ma postać klarownego, bezbarwnego roztworu. Każda ampułko-strzykawka zawiera 0,5 mL lub 0,8 mL roztworu.

Ratiograstim jest dostępny w opakowaniach zawierających po1, 5 lub 10 ampułko-strzykawek lub opakowaniach zbiorczych po 10 (2 opakowania po 5) ampułko-strzykawek. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny
ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Niemcy

Wytwórca
Merckle GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

България
Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

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

Danmark
Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Deutschland
ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti
UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

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

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

France
Laboratoires Biogaran
Tél: +33 800970109

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

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland
Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia
Teva Italia S.r.l.

Lietuva
UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

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

Magyarország
Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Malta
Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland
Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

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

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

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

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

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

Suomi/Finland
Teva Finland Oy

Tel: +39 028917981

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

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Puh/Tel: +358 201805900

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

7. Informacje o samodzielnym podawaniu leku

Ta część ulotki zawiera informacje dotyczące samodzielnego wykonania wstrzyknięcia leku Ratiograstim. Ważne jest, by pacjent nie wykonywał wstrzyknięcia samodzielnie, jeśli nie zostanie odpowiednio przeszkolony przez lekarza prowadzącego lub pielęgniarkę. W razie jakichkolwiek wątpliwości dotyczących samodzielnego wykonania wstrzyknięcia lub jakichkolwiek pytań należy zwrócić się o pomoc do lekarza lub pielęgniarki.

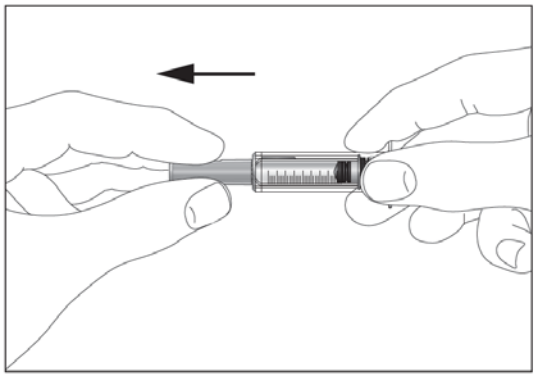
W jaki sposób samodzielnie wykonać wstrzyknięcie leku Ratiograstim?
Lek należy wstrzyknąć w tkankę znajdującą się tuż pod skórą. Taki sposób podania leku nazywa się wstrzyknięciem podskórnym. Wstrzyknięcie należy wykonywać o tej samej porze każdego dnia.

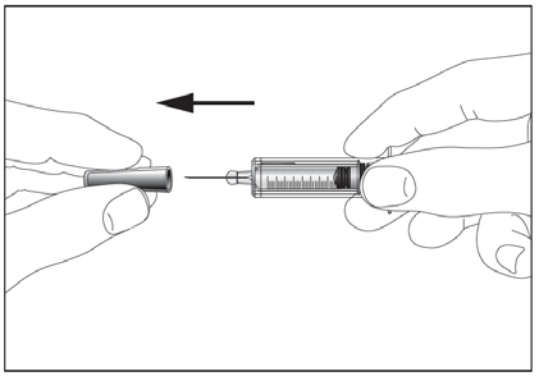
Potrzebny sprzęt
Aby samodzielnie wykonać wstrzykniecie leku, potrzebne będą:
- ampułko-strzykawka z lekiem Ratiograstim;
- wacik nasączony alkoholem lub innym środkiem dezynfekującym.

Co należy zrobić przed samodzielnym wstrzyknięciem leku Ratiograstim?
1. Należy starać się, by codzienne wstrzyknięcie było wykonywane w przybliżeniu o tej samej porze.
2. Wyjąć ampułko-strzykawkę z lekiem Ratiograstim z lodówki.
3. Sprawdzić datę ważności podaną na etykiecie ampułko-strzykawki (EXP). Nie należy używać leku po upływie ostatniego dnia miesiąca wskazanego na opakowaniu.
4. Sprawdzić wygląd leku Ratiograstim. Lek musi mieć postać klarownego, bezbarwnego płynu. Jeśli w roztworze widoczne są cząstki, nie wolno używać leku.
5. Dla większego komfortu użytkownika należy odstawić ampułko-strzykawkę na 30 minut, by roztwór osiągnął temperaturę pokojową lub potrzymać ampułko-strzykawkę w dłoni przez kilka minut. Nie należy stosować żadnych innych sposobów ogrzania leku Ratiograstim (np. leku nie należy podgrzewać w mikrofalówce ani w ciepłej wodzie).
6. ***Nie*** należy zdejmować osłonki z ampułko-strzykawki do chwili wykonania wstrzyknięcia.
7. ***Starannie umyć ręce.***
8. Umieścić wszystkie przedmioty niezbędne do wykonania wstrzyknięcia (ampułko-strzykawkę z lekiem i wacik nasączony alkoholem) w wygodnym, dobrze oświetlonym miejscu z dobrym dostępem.

Jak przygotować ampułko-strzykawkę z lekiem Ratiograstim do wstrzyknięcia?
Przed wstrzyknięciem leku Ratiograstim należy wykonać następujące czynności:

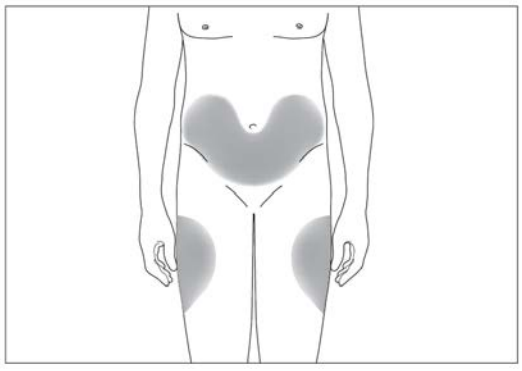
1. Trzymając strzykawkę delikatnie zdjąć osłonkę igły bez obracania nią. Należy pociągnąć za osłonkę ruchem po linii prostej, jak pokazano na rysunkach 1 i 2. Nie należy dotykać igły ani popychać tłoka strzykawki.

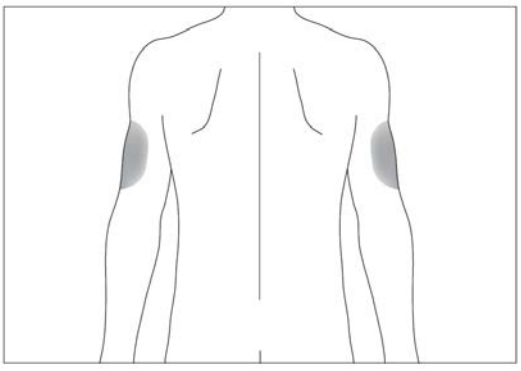

1


2

2. W ampułko-strzykawce mogą znajdować się pojedyncze pęcherzyki powietrza. W takim przypadku należy delikatnie opukać tłok strzykawki palcami, by pęcherzyki powietrza zebrały się w górnej części strzykawki. Trzymając strzykawkę skierowaną do góry należy usunąć zalegające w niej powietrze popychając tłok do góry.
3. Na tłoku strzykawki widoczna jest podziałka. Tłok strzykawki należy popchnąć do góry aż do liczby (mL) odpowiadającej dawce leku Ratiograstim przepisanej przez lekarza.
4. Należy ponownie upewnić się, że w strzykawce znajduje się prawidłowa dawka leku Ratiograstim.
5. Ampułko-strzykawka jest gotowa do użytku.

W jakie miejsca należy wstrzyknąć lek?
Najlepszymi miejscami do samodzielnego wykonania wstrzyknięcia są:
- górne części ud; i
- brzuch, z wyjątkiem okolicy pępka (patrz rysunek 3).


3

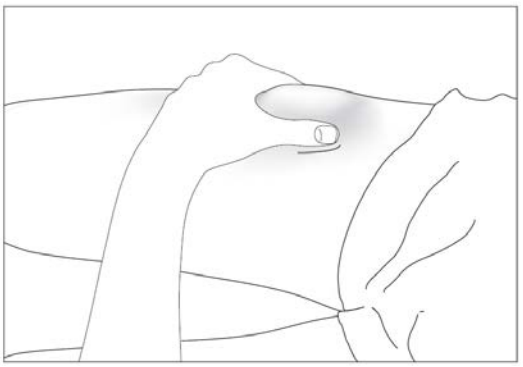

4

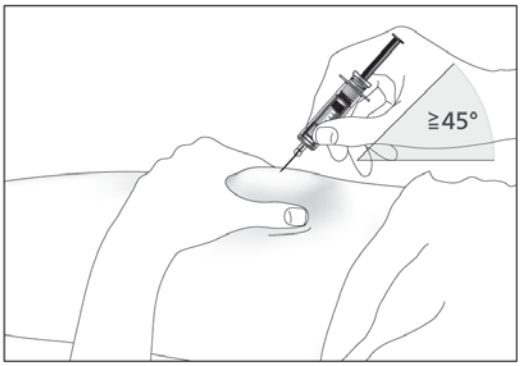
Jeśli wstrzyknięcie wykonuje inna osoba, może również wstrzyknąć lek w tylną część ramion (patrz rysunek 4).

Miejsce wstrzyknięcia leku należy codziennie zmieniać, by uniknąć bólu z powodu powtarzającego się wstrzyknięcia w jednym miejscu.

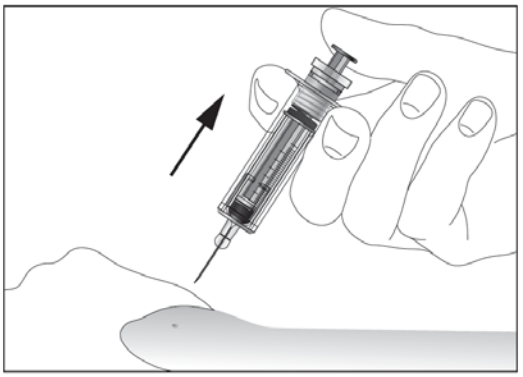
W jaki sposób wykonać wstrzyknięcie leku?
1. Zdezynfekować skórę wacikiem nasączonym alkoholem, a następnie uchwycić fałd skóry pomiędzy kciuk a palec wskazujący, bez nadmiernego uciskania go (patrz rysunek 5).
2. Wprowadzić igłę przez skórę, zgodnie z instrukcją pielęgniarki lub lekarza (patrz rysunek 6).
3. Delikatnie pociągnąć za tłok upewniając się, że nie doszło do przekłucia naczynia krwionośnego. Jeśli w strzykawce pojawi się krew, należy wyjąć igłę i wykonać ponowne wkłucie w innym miejscu.
4. Płyn wstrzykiwać wolno i równomiernie, cały czas utrzymując skórę pomiędzy palcami.

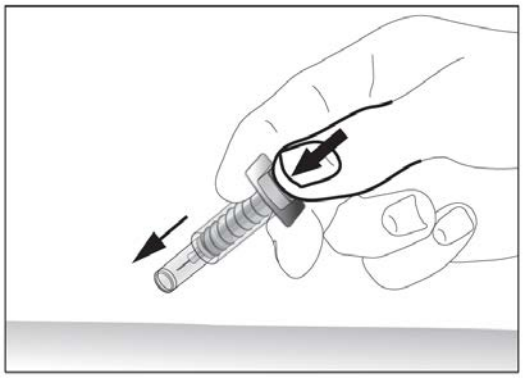
5. Należy wstrzyknąć tylko dawkę przepisaną przez lekarza.
6. Wyjąć strzykawkę z miejsca wstrzyknięcia, trzymając palec na tłoku (patrz rysunek 7). Skierować igłę z dala od siebie i innych i aktywować urządzenie zabezpieczające mocno naciskając tłok (patrz rysunek 8). Słyszalne będzie kliknięcie, które potwierdza aktywację urządzenia zabezpieczającego. Igła będzie przykryta tuleją ochronną, tak że pacjent nie może się ukłuć.


5



6


7


8

Uwaga
W przypadku jakichkolwiek pytań należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki po pomoc lub poradę.

Usuwanie zużytych strzykawek
- Urządzenie zabezpieczające zapobiega ukłuciom igłą po użyciu, tak że nie jest wymagane zachowanie specjalnych środków ostrożności dotyczących usuwania. Strzykawki z urządzeniem zabezpieczającym usunąć w sposób zgodny ze wskazówkami danymi przez lekarza, pielęgniarkę lub farmaceutę.

8. Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego

Ratiograstim nie zawiera żadnych środków konserwujących. Biorąc po uwagę możliwe ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego, strzykawki z produktem Ratiograstim są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użycia.

Przypadkowe narażenie na działanie temperatur zamrażania nie ma negatywnego wpływu na stabilność produktu Ratiograstim.

Ratiograstim nie powinien być rozcieńczany roztworami chlorku sodu. Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych poniżej. Rozcieńczony filgrastym może ulegać adsorpcji na szkle i tworzywach sztucznych, z wyjątkiem rozcieńczeń wymienionych poniżej.

W razie potrzeby Ratiograstim można rozcieńczyć roztworem glukozy do infuzji 50 mg/mL (5%). Nigdy nie zaleca się rozcieńczania do końcowego stężenia poniżej 0,2 mln IU (2 µg) na mL. Przed zastosowaniem należy obejrzeć roztwór. Tylko przezroczyste roztwory bez wytrąconych cząstek nadają się do użytku. W przypadku pacjentów leczonych filgrastymem rozcieńczonym do stężenia poniżej 1,5 mln IU na mL, do roztworu należy dodać ludzkiej albuminy osocza (HSA) tak, aby uzyskać stężenie końcowe 2 mg/mL. Przykład: w przypadku końcowej objętości wynoszącej 20 mL do całkowitej dawki filgrastymu mniejszej niż 30 mln IU (300 µg) należy dodać 0,2 mL roztworu ludzkiej albuminy 200 mg/mL (20%). Po rozcieńczeniu roztworem glukozy do infuzji 50 mg/mL (5%) Ratiograstim wykazuje zgodność ze szkłem i wieloma tworzywami sztucznymi, w tym PCW, poliolefiną (kopolimerem polipropylenu i polietylenu) i polipropylenem.

Po rozcieńczeniu: potwierdzono stabilność chemiczną i fizyczną gotowego do użycia rozcieńczonego roztworu do infuzji w ciągu 24 godzin w temperaturze od 2ºC do 8ºC. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt powinien zostać zużyty natychmiast. Jeżeli produkt nie zostanie zużyty bezpośrednio, pomimo aseptycznych i kontrolowanych warunków podczas rozcieńczania, użytkownik bierze odpowiedzialność za czas oraz warunki przechowywania gotowego do użycia produktu leczniczego, co standardowo nie powinno przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2ºC do 8ºC.