

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ratiograstim 30 MIE injektions - eller infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml injektions- eller infusionsvätska innehåller 60 miljoner internationella enheter [MIE] (600 mikrog) filgrastim.

En förfylld spruta innehåller 30 MIE (300 mikrog) filgrastim i 0,5 ml injektions- eller infusionsvätska, lösning.

Filgrastim (rekombinant metionyl human granulocytkolonistimulerande faktor) framställt med rekombinant DNA-teknik i *Escherichia coli* K802.

Hjälpämne med känd effekt

En ml lösning innehåller 50 mg sorbitol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektions- eller infusionsvätska, lösning

Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ratiograstim är indicerad för att reducera durationen av neutropeni och incidensen av febril neutropeni hos patienter som behandlats med etablerad cytotoxisk kemoterapi för malignitet (med undantag för kronisk myeloisk leukemi och myelodysplastiska syndrom) och för att reducera durationen av neutropeni hos patienter som genomgår myeloablativ terapi följd av benmärgstransplantation och som bedöms utsättas för ökad risk av förlängd svår neutropeni. Säkerheten och effekten av filgrastim är densamma för vuxna och barn som får cytotoxisk kemoterapi.

Ratiograstim är indicerad för mobilisering av perifera stamceller (PBPC).

Hos patienter, barn eller vuxna, med svår kongenital, cyklisk eller idiopatisk neutropeni med ett absolut antal neutrofila granulocyter (ANC) på $\leq 0,5 \times 10^9/l$ och som tidigare haft svåra eller återkommande infektioner, är långtidsadministrering av Ratiograstim indicerad för att öka antalet neutrofila granulocyter och för att minska incidensen och durationen av infektionsrelaterade händelser.

Ratiograstim är indicerad vid behandling av persisterande neutropeni (ANC färre eller lika med $1,0 \times 10^9/l$) hos patienter med avancerad HIV-infektion för att reducera risken för bakteriella infektioner då annan behandling av neutropeni är olämplig.

4.2 Dosering och administreringsätt

Särskilda krav

Behandling med filgrastim bör endast ske i samarbete med en onkologklinik som har erfarenhet av behandling med granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF) och hematologi och har tillgång till nödvändiga diagnostiska hjälpmedel. Mobilisering och aferes bör utföras i samarbete med en onkolog-hematologklinik med godtagbar erfarenhet inom detta område och där kontroll av utbytet av hematopoetiska stamceller kan göras på ett korrekt sätt.

Etablerad cytotoxisk kemoterapi

Rekommenderad dos av filgrastim är 0,5 MIE (5 mikrog)/kg/dag. Den första dosen filgrastim får ges tidigast 24 timmar efter cytotoxisk kemoterapi. Filgrastim får ges som en daglig subkutan injektion eller som en daglig intravenös infusion utspädd i 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för infusion given under 30 minuter (se avsnitt 6.6 för spädningsinstruktion).

Den subkutana administreringen föredras i de flesta fall. Det finns belägg från en studie med singeldosadministrering att intravenös tillförsel kan förkorta durationen av effekten. Den kliniska relevansen av dessa fynd vid upprepad dosering är inte säker. Val av administreringsätt ska göras med tanke på individuella kliniska omständigheter. I randomiserade kliniska studier har en subkutan dos på 23 MIE (230 mikrog)/m²/dag (4,0 till 8,4 mikrog/kg/dag) använts.

Daglig behandling med filgrastim bör fortsätta tills förväntat nadir för neutrofila granulocyter är över och antalet neutrofila granulocyter har normaliserats. Efter etablerad kemoterapi av solida tumörer, lymfom och lymfoida leukemier förväntas durationen av den behandling som krävs för att uppfylla dessa kriterier vara upp till ca 14 dagar. Efter induktions- och konsolideringsbehandling av akut myeloisk leukemi kan durationen av behandlingen vara avsevärt längre (upp till 38 dagar) beroende på typ, dos och schema för den aktuella cytotoxiska kemoterapin.

Hos patienter som får cytotoxisk kemoterapi ser man en kortvarig ökning av antalet neutrofila granulocyter 1 till 2 dagar efter påbörjad filgrastimbehandling. För ett bestående terapisvar bör filgrastimbehandlingen dock inte avbrytas före förväntat nadir och innan antalet neutrofila granulocyter har normaliserats. Det rekommenderas inte att behandlingen med filgrastim avslutas innan tiden för förväntat nadir för neutrofila granulocyter har passerat.

Till patienter behandlade med myeloablativ terapi följt av benmärgstransplantation

Rekommenderad startdos filgrastim är 1,0 MIE (10 mikrog)/kg/dag given som 30 minuters eller 24 timmars intravenös infusion eller 1,0 MIE (10 mikrog)/kg/dag given genom kontinuerlig 24 timmars subkutan infusion. Filgrastim bör spädas i 20 ml glukoslösning 50 mg/ml (5 %) för infusion (se avsnitt 6.6 för spädningsinstruktion).

Den första dosen filgrastim får ges tidigast 24 timmar efter cytotoxisk kemoterapi och inom 24 timmar efter benmärgsinfusion.

När nadir för neutrofila granulocyter har passerats, ska dagsdosen filgrastim titreras mot neutrofilsvaret enligt följande:

Antal neutrofila granulocyter	Dosjustering av filgrastim
> 1,0 x 10 ⁹ /l 3 dagar i följd	Reducera till 0,5 MIE (5 mikrog)/kg/dag
Om ANC är > 1,0 x 10 ⁹ /l ytterligare 3 dagar i följd	Avsluta filgrastim
Om ANC sjunker till < 1,0 x 10 ⁹ /l under behandlingsperioden bör filgrastimdosen höjas igen enligt stegen ovan	

För mobilisering av perifera stamceller hos patienter som genomgår myelosuppressiv eller myeloablative terapi följt av transplantation av autologa perifera stamceller

Rekommenderad dos filgrastim vid mobilisering av perifera stamceller med enbart filgrastim: 1,0 MIE (10 mikrog)/kg/dag som 24 timmars kontinuerlig subkutan infusion eller som en daglig subkutan singelinjektion 5 till 7 dagar i följd. Filgrastim bör spädas i 20 ml glukoslösning 50 mg/ml (5 %) för infusion (se avsnitt 6.6 för spädningsinstruktion). Tidpunkt för leukaferes: en eller två leukafereser på dag 5 och 6 är ofta tillräckligt. Under andra omständigheter kan ytterligare leukafereser vara nödvändiga. Filgrastimbehandlingen bör fortsätta till den sista leukaferesen.

Rekommenderad dos filgrastim vid mobilisering av perifera stamceller efter myelosuppressiv kemoterapi är 0,5 MIE (5 mikrog)/kg/dag given som daglig subkutan injektion från första dagen efter avslutad kemoterapi tills förväntat nadir för neutrofila granulocyter har passerats och antalet neutrofila granulocyter har återgått till normalintervallet. Leukaferes bör göras under den period då ANC ökar från $< 0,5 \times 10^9/l$ till $> 5,0 \times 10^9/l$. För patienter som inte fått omfattande kemoterapi är oftast en leukaferes tillräcklig. Under andra omständigheter rekommenderas ytterligare leukafereser.

För mobilisering av perifera stamceller hos friska donatorer före allogen perifer stamcellstransplantation

För mobilisering av perifera stamceller hos friska donatorer bör filgrastim ges subkutant i 4 till 5 dagar i följd med en dos av 1,0 MIE (10 mikrog)/kg/dag. Leukaferes bör påbörjas dag 5 och fortsätta till dag 6 om det behövs för att samla 4×10^6 CD34⁺-celler/kg av mottagarens kroppsvikt.

Till patienter med svår kronisk neutropeni

Kongenital neutropeni

Rekommenderad startdos är 1,2 MIE (12 mikrog)/kg/dag subkutant som enkeldos eller uppdelat på flera doser.

Idiopatisk eller cyklisk neutropeni

Rekommenderad startdos är 0,5 MIE (5 mikrog)/kg/dag subkutant som enkeldos eller uppdelat på flera doser.

Dosjustering

Filgrastim bör administreras dagligen med subkutan injektion tills antalet neutrofila granulocyter har nått och kan bibehållas över $1,5 \times 10^9/l$. När svar på behandlingen erhållits bör minsta effektiva dos som krävs för att uppehålla denna nivå fastställas. Daglig långtidsbehandling krävs för att bibehålla ett adekvat antal neutrofila granulocyter. Efter en till två veckors behandling kan startdosen dubblas eller halveras beroende på patientens svar. Därefter kan dosen justeras individuellt varje eller varannan vecka för att bibehålla ett genomsnittligt antal neutrofila granulocyter mellan $1,5 \times 10^9/l$ och $10 \times 10^9/l$. En snabbare dosökning kan övervägas hos patienter med svåra infektioner. 97 % av de patienter som svarade på behandlingen i kliniska studier svarade fullständigt på doser om $\leq 2,4$ MIE (24 mikrog/kg/dag). Säkerheten av filgrastim vid långtidsbehandling med doser över 2,4 MIE (24 mikrog)/kg/dag till patienter med svår kronisk neutropeni (SCN) har inte fastställts.

Till patienter med HIV-infektion

För att upphäva neutropeni

Rekommenderad startdos filgrastim är 0,1 MIE (1 mikrog)/kg/dag given dagligen som subkutan injektion med en titring upp till maximalt 0,4 MIE (4 mikrog)/kg/dag tills antalet neutrofila granulocyter har normaliserats och kan bibehållas ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). I kliniska studier har mer än 90 % av patienterna svarat på dessa doser med upphävd neutropeni inom en median på 2 dagar.

Hos ett mindre antal patienter (< 10 %) krävdes doser på upp till 1,0 MIE (10 mikrog)/kg/dag för att upphäva neutropenin.

För att bibehålla normalt antal neutrofila granulocyter

När neutropeni är upphävd bör minsta effektiva dos för att bibehålla ett normalt antal neutrofila granulocyter fastställas. Initial dosjustering till alternerade dagliga doser med 30 MIE (300 mikrog)/dag via subkutan injektion rekommenderas. Beroende på patientens ANC kan ytterligare dosjustering vara nödvändig för att bibehålla antalet neutrofila granulocyter $> 2,0 \times 10^9/l$. I kliniska studier krävdes 30 MIE (300 mikrog)/dag i 1 till 7 dagar per vecka för att bibehålla ANC över $2,0 \times 10^9/l$. Frekvensen var i genomsnitt 3 dagar per vecka. Långtidsbehandling kan krävas för att bibehålla ANC över $2,0 \times 10^9/l$.

Speciella populationer

Äldre patienter

Kliniska studier med filgrastim har inkluderat ett litet antal äldre patienter, men särskilda studier har inte utförts på denna grupp och därför kan specifika dosrekommendationer inte ges.

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Studier av filgrastim hos patienter med svårt nedsatt njur- eller leverfunktion visar att det har en likartad farmakokinetisk och farmakodynamisk profil som hos normala individer. Dosjustering krävs inte under dessa omständigheter.

Användning till barn med svår kronisk neutropeni (SCN) och vid cancer

Sextiofem procent av patienterna med SCN, som ingått i kliniska studier, var under 18 år. Effekten av behandlingen var påtaglig hos denna åldersgrupp som främst omfattade patienter med kongenital neutropeni. Det fanns inga skillnader i säkerhetsprofilerna för pediatrika patienter som behandlats för svår kronisk neutropeni.

Data från kliniska studier av pediatrika patienter visar att säkerheten och effekten av filgrastim är densamma för vuxna och barn som behandlas med cytotoxisk kemoterapi.

Doseringsrekommendationer till barn är desamma som för vuxna som behandlas med myelosuppressiv cytotoxisk kemoterapi.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar

Filgrastim ska inte användas för att öka dosen av cytotoxisk kemoterapi utöver fastställda doseringsanvisningar (se nedan).

Filgrastim bör inte ges till patienter med svår kongenital neutropeni (Kostmans syndrom) med onormal cytogenetik (se nedan).

Aortit har rapporterats hos friska personer och cancerpatienter efter administrering av G-CSF. De upplevda symtomen inbegriper feber, buksmärta, sjukdomskänsla, ryggsmärta och ökade inflammatoriska markörer (t.ex. C-reaktivt protein och antalet vita blodkroppar). I de flesta fall diagnostiserades aortit med hjälp av datortomografi och gick i allmänhet över efter utsättning av G-CSF. Se även avsnitt 4.8.

Försiktighet hos patienter med akut myeloid leukemi

Malign celltillväxt

Granulocytolonistimulerande faktor kan aktivera tillväxt av maligna myeloida celler *in vitro* och liknande effekter kan också ses hos vissa icke-myeloida celler *in vitro*.

Säkerheten och effekten av filgrastimadministrering hos patienter med myelodysplastiskt syndrom eller kronisk myelogen leukemi har inte fastställts. Därför är filgrastim inte indicerat för användning vid dessa tillstånd. Särskild försiktighet bör iakttas för att skilja diagnosen blasttransformation vid kronisk myeloisk leukemi från akut myeloisk leukemi.

Då säkerhets- och effektdata är begränsade hos patienter med sekundär AML bör försiktighet iakttas vid administrering av filgrastim.

Säkerheten och effekten av filgrastimadministrering hos *de novo* AML patienter < 55 år med god cytogenetik [t(8;21), t(15;17) och inv(16)] har inte fastställts.

Övrig försiktighet

Monitorering av skelettdensiteten kan vara indicerat hos patienter som har underliggande osteoporotiska skelettsjukdomar och genomgår kontinuerlig behandling med filgrastim i mer än 6 månader.

Sällsynta pulmonella biverkningar, framförallt interstitiell pneumoni, har rapporterats efter administrering av G-CSF. Hos patienter som nyligen haft lunginfiltrat eller pneumoni kan risken vara större. Debut av pulmonella symtom som hosta, feber och dyspné i kombination med radiologiska tecken på lunginfiltrat eller nedsatt lungfunktion kan vara begynnande tecken på akut andningssviktsyndrom hos vuxna (ARDS). Administrering av filgrastim bör avbrytas och lämplig behandling ges i dessa fall.

Kapillärläckagesyndrom har rapporterats efter administrering av G-CSF. Det utmärks av hypotoni, hypoalbuminemi, ödem och hemokonzentration. Patienter som utvecklar symtom på kapillärläckagesyndrom ska övervakas noga och deras symtom behandlas rutinmässigt, vilket kan innebära intensivvård (se avsnitt 4.8).

Speciell försiktighet hos cancerpatienter

Leukocytos

Leukocytvärden på $100 \times 10^9/l$ eller högre har observerats hos färre än 5 % av patienter som har behandlats med filgrastimdoser över 0,3 MIE (3 mikrog)/kg/dag. Inga biverkningar som direkt kan hänföras till denna grad av leukocytos har rapporterats. Mot bakgrund av de potentiella risker svår leukocytos kan innebära bör leukocytantalet dock kontrolleras regelbundet under behandlingen med filgrastim. Om antalet leukocyter överstiger $50 \times 10^9/l$ efter förväntat nadir bör filgrastimbehandlingen omedelbart avbrytas. När filgrastim används för mobilisering av perifera stamceller bör behandlingen dock avbrytas eller dosen minskas när leukocytantalet ökar till $> 70 \times 10^9/l$.

Risker associerade med ökade kemoterapidoser

Speciell försiktighet bör iakttas vid behandling av patienter som får höga doser kemoterapi eftersom förbättrade tumörresultat inte har visats och ökade doser av kemoterapeutiska medel kan leda till ökad toxicitet, inklusive kardiella, pulmonella, neurologiska och dermatologiska effekter (se Produktresumé för respektive kemoterapeutiska medel som används).

Behandling med enbart filgrastim förhindrar inte trombocytopeni och anemi orsakad av myelosuppressiv kemoterapi. På grund av möjligheten att få högre doser kemoterapi (dvs. fulla doser enligt doseringsschemat) löper patienten större risk att utveckla trombocytopeni och anemi. Regelbunden kontroll av trombocytantalet och hematokritvärden rekommenderas. Särskild försiktighet bör iakttas vid administrering av kemoterapeutiska medel ensamma eller i kombination vilka är kända för att orsaka svår trombocytopeni.

Användning av perifera stamceller mobiliserade med filgrastim har visats reducera graden och durationen av den trombocytopeni som följer av myelosuppressiv eller myeloablativ kemoterapi.

Övrig försiktighet

Effekterna av filgrastim hos patienter med avsevärt reducerat antal myeloida stamceller har inte studerats. Filgrastim verkar primärt på neutrofila prekursorer så att ett förhöjt antal neutrofila granulocyter erhålls. Därför kan neutrofilsvaret vara nedsatt hos patienter med reducerat antal prekursorer (t.ex. de som behandlats med omfattande strålbehandling eller kemoterapi eller har tumörinfiltrat i benmärgen).

Det har kommit rapporter om graft versus host-reaktion (GvHD) och dödsfall hos patienter som fått G-CSF efter allogen benmärgstransplantation (se avsnitt 5.1).

En ökad hematopoetisk aktivitet i benmärgen vid behandling med tillväxthormoner kan associeras med en transient positiv benscanning. Detta måste tas i beaktning då benscanningsresultat analyseras.

Speciell försiktighet hos patienter som genomgår mobilisering av perifera stamceller

Mobilisering

Det finns ingen prospektiv randomiserad jämförelse mellan de två rekommenderade mobiliseringsmetoderna (filgrastim enbart eller i kombination med myelosuppressiv kemoterapi) inom samma patientpopulation. Graden av variation mellan enskilda patienter och mellan laboratorieanalyser av CD34⁺-celler gör att en direkt jämförelse mellan olika studier är svår. Det är därför svårt att rekommendera en optimal metod. Valet av mobiliseringsmetod bör därför övervägas i relation till de allmänna målen för behandling av en enskild patient.

Tidigare exponering för cytostatika

Patienter som har genomgått mycket omfattande myelosuppressiv behandling uppvisar eventuellt inte tillräcklig mobilisering av perifera stamceller för att åstadkomma rekommenderat minimiutbyte ($2,0 \times 10^6$ CD34⁺-celler/kg) eller påskyndad trombocytnormalisering i samma grad.

Vissa cytotoxiska medel uppvisar särskild toxicitet på den hematopoetiska stamcellspoolen och kan därför påverka mobiliseringen negativt. Substanser såsom melfalan, karmustin (BCNU) och karboplatin, administrerade under långa perioder före försök till stamcellsmobilisering, kan minska stamcellsutbytet. Administrering av melfalan, karboplatin eller BCNU tillsammans med filgrastim har däremot visats sig vara effektiv för mobilisering av stamceller. När transplantation av perifera stamceller förutses, bör man planera in mobiliseringen tidigt i patientens behandlingsplan. Speciell uppmärksamhet bör riktas på antalet mobiliserade stamceller hos dessa patienter innan administrering av högdoskemoterapi sker. Om utbytet enligt kriterierna ovan är otillräckligt bör andra behandlingsalternativ som inte kräver stamceller övervägas.

Bestämning av stamcellsutbytet

Vid bestämning av antalet perifera stamceller efter skörd hos patienter behandlade med filgrastim bör särskild uppmärksamhet riktas på kvantifieringsmetoden. Resultaten av flödescytometrianalyser av CD34⁺-celler varierar beroende på den exakta metod som används och därför behöver rekommendationer för antal baserade på studier i andra laboratorier tolkas med försiktighet.

Statistisk analys av förhållandet mellan det antal CD34⁺-celler som återförs till patienten och hastigheten för trombocytnormalisering efter högdoskemoterapi indikerar ett komplext men kontinuerligt samband.

Den rekommenderade minimimängden 2×10^6 CD34⁺-celler/kg baseras på publicerad erfarenhet som har resulterat i adekvat hematologisk återuppbyggnad. Ett utbyte högre än detta förefaller höra samman med en snabbare återhämtning, ett lägre utbyte med långsammare återhämtning.

Speciell försiktighet hos friska donatorer som genomgår mobilisering av perifera stamceller

Mobilisering av perifera stamceller ger inte en direkt klinisk fördel hos friska donatorer och bör endast övervägas i syftet allogen stamcellstransplantation.

Mobilisering av perifera stamceller bör endast övervägas hos donatorer som uppfyller kliniska och laboratoriemässiga kriterier för stamcellsdonation. Speciell uppmärksamhet bör riktas på hematologiska värden och infektionssjukdomar.

Säkerheten och effekten av filgrastim har inte utvärderats hos friska donatorer < 16 år eller > 60 år.

Övergående trombocytopeni (antal trombocyter < $100 \times 10^9/l$) efter filgrastimbehandling och leukaferes observerades hos 35 % av undersökta personer. Av dessa rapporterades två fall där antalet trombocyter var < $50 \times 10^9/l$ och tillskrevs leukaferesen.

Om mer än en leukaferes krävs bör speciell uppmärksamhet ägnas åt donatorer med trombocytantal < $100 \times 10^9/l$ före leukaferesen. Generellt bör inte aferes utföras när antalet trombocyter är < $75 \times 10^9/l$.

Leukaferes bör inte utföras hos donatorer som behandlas med antikoagulantia eller som har kända defekter i hemostasen.

Administrering av filgrastim bör avbrytas eller dosen minskas när leukocytantalet ökar till > $70 \times 10^9/l$.

Donatorer som behandlas med G-CSF för mobilisering av perifera stamceller bör kontrolleras tills hematologiska värden återgår till normala.

Övergående cytogena förändringar har observerats hos friska donatorer efter G-CSF-behandling. Betydelsen av dessa förändringar gällande utveckling av hematologisk malignitet är okänd. Långtidsuppföljning avseende säkerhet hos donatorer pågår. Emellertid kan inte risk för aktivering av en malign myeloid klon uteslutas. Det rekommenderas att aferescentrum utför en systematisk registrering och följer stamcellsdonatorer i minst 10 år för att försäkra sig om uppföljning avseende långtidssäkerheten.

Vanliga men normalt asymtomatiska fall av splenomegali och mycket sällsynta fall av mjältruftur har rapporterats hos friska donatorer och patienter efter behandling med G-CSFs. Enstaka fall av mjältruftur var fatala. Därför skall mjältens storlek kontrolleras noggrant (t.ex. klinisk undersökning, ultraljud). En diagnos på mjältruftur bör övervägas hos donatorer och/eller patienter som rapporterar vänstersidig smärta i övre buken eller vid skuldran.

Pulmonella biverkningar (hemoptys, lungblödning, lunginfiltrat, dyspné och hypoxi) har i mycket sällsynta fall rapporterats hos friska donatorer efter marknadsföringen. Vid misstänkta eller bekräftade pulmonella biverkningar skall utsättande av behandlingen med filgrastim övervägas och lämplig medicinsk behandling ges.

Speciell försiktighet hos mottagare av allogena perifera stamceller mobiliserade med filgrastim

Nuvarande data tyder på att immunologiska interaktioner mellan allogent PBPC-transplantat och mottagaren kan vara förenat med en ökad risk för akut och kronisk GvHD jämfört med benmärgstransplantation.

Speciell försiktighet hos patienter med SCN

Blodbilden

Trombocyntalet bör kontrolleras noggrant, särskilt under de första veckorna av filgrastimbehandlingen. Tillfälligt behandlingsuppehåll eller dosreducering av filgrastim bör övervägas hos patienter som utvecklar trombocytopeni, dvs. trombocytantal konsekvent $< 100\ 000/\text{mm}^3$.

Även andra blodbildsförändringar förekommer så som anemi och övergående ökning av myeloida stamceller, vilka kräver noggrann kontroll av blodbilden.

Övergång till leukemi eller myelodysplastiskt syndrom

Speciell uppmärksamhet bör iakttas vid diagnosen svår kronisk neutropeni för att skilja denna från andra hematopoetiska störningar såsom aplastisk anemi, myelodysplasi och myeloid leukemi. Fullständig kontroll av blodbilden med differential- och trombocyträkning samt utredning av benmärgens morfologi och karyotyp bör utföras innan behandling startas.

Frekvensen av myelodysplastiska syndrom (MDS) eller leukemi var låg (ca 3 %) vid kliniska försök hos patienter med SCN som behandlats med filgrastim. Denna observation har bara gjorts hos patienter med kongenital neutropeni. MDS och leukemier är naturliga komplikationer av sjukdomen och sambandet med filgrastimbehandling är osäkert. En subgrupp med cirka 12 % av patienterna som hade normal cytogenetik vid utgångsläget utvecklade senare abnormiteter, inklusive monosomi 7, vid upprepad utvärdering. Om patienter med SCN utvecklar onormal cytogenetik bör nyttan av fortsatt filgrastimbehandling noggrant vägas mot riskerna. Behandlingen med filgrastim bör avbrytas om MDS eller leukemi uppkommer. Det är för närvarande oklart om långtidsbehandling av patienter med SCN predisponerar dessa patienter för onormal cytogenetik, MDS eller leukemi. Morfologisk och cytogenetisk benmärgsundersökning rekommenderas regelbundet (ca var 12:e månad) hos patienterna.

Övrig försiktighet

Orsaker till övergående neutropeni, så som virusinfektioner, bör uteslutas.

Splenomegali är en direkt effekt av behandling med filgrastim. Trettioen procent (31 %) av patienterna i studier dokumenterades med palperbar splenomegali. Ökning i volym (mätt med röntgen) uppkom tidigt under behandlingen med filgrastim och tenderade att plana ut. Dosreduktioner observerades bromsa eller hindra progressionen av mjältförstoring och hos 3 % av patienterna krävdes splenektomi. Mjältens storlek bör kontrolleras regelbundet. Abdominell palpation bör vara tillräckligt för att upptäcka onormal ökning av mjältens volym.

Hematuri/proteinuri förekom hos ett fåtal patienter. Regelbunden urinanalys bör utföras för kontroll av detta.

Säkerhet och effekt hos nyfödda och patienter med autoimmun neutropeni har inte fastställts.

Speciell försiktighet hos patienter med HIV-infektion

Blodbilden

ANC bör kontrolleras noggrant, särskilt under de första veckorna av filgrastimbehandlingen. En del patienter kan svara mycket snabbt på den första dosen filgrastim med en väsentlig ökning av antalet neutrofila granulocyter. Det rekommenderas att ANC kontrolleras dagligen under de 2 till 3 första dagarna av filgrastimbehandlingen. Därefter bör ANC kontrolleras minst två gånger per vecka de första två veckorna och därefter en gång per vecka eller en gång varannan vecka vid underhållsbehandling. Vid oregelbunden dosering med 30 MIE (300 mikrog)/dag av filgrastim kan en stor variation i patientens ANC förekomma över tiden. För att bestämma patientens nadir-ANC rekommenderas det att blodprov tas för mätning av ANC omedelbart före en planerad filgrastimbehandling.

Risk associerad med ökade doser av myelosuppressiva läkemedel

Behandling med enbart filgrastim utesluter inte trombocytopeni och anemi orsakad av myelosuppressiva läkemedel. Ett resultat av möjligheten att få högre doser eller ett större antal av

dessa läkemedel tillsammans med filgrastimbehandling är att patienten kan löpa större risk att utveckla trombocytopeni och anemi. Regelbunden kontroll av blodvärden rekommenderas (se ovan).

Myelosuppression orsakad av infektioner och maligniteter

Påverkan av benmärgen vid opportunistiska infektioner så som komplex av *Mycobacterium avium* eller av maligniteter så som lymfom kan orsaka neutropeni. Hos patienter med känd benmärgspåverkan på grund av infektion eller malignitet ska behandling av den underliggande orsaken övervägas som komplement till administrering av filgrastim för behandling av neutropeni. Effekterna av filgrastim på neutropeni som orsakats genom benmärgspåverkan på grund av infektion eller malignitet är inte fastställd.

Speciell försiktighet hos patienter med sicklecellsjukdom

Sicklecellkriser, i vissa fall fatal, har rapporterats vid användning av filgrastim hos patienter med sicklecellsjukdom. Läkare skall iaktta försiktighet vid bedömning om filgrastim skall användas av patienter med sicklecellsjukdom. Filgrastim skall endast ges efter noggrann bedömning av potentiella risker och fördelar.

Hjälpämnen

Ratiograstim innehåller sorbitol. Patienter med följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: fruktosintolerans.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per förfylld spruta, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Säkerheten och effekten av filgrastimbehandling given samma dag som myelosuppressiv cytotoxisk kemoterapi har inte fastställts definitivt. Administrering av filgrastim rekommenderas inte i intervallet 24 timmar före till 24 timmar efter kemoterapi p.g.a. snabbt delande myeloida cellers känslighet för myelosuppressiv cytotoxisk kemoterapi. Preliminära resultat från ett litet antal patienter, vilka behandlats samtidigt med filgrastim och 5-fluorouracil visar att svårighetsgraden av neutropenin kan förvärras.

Möjliga interaktioner med andra hematopoetiska tillväxtfaktorer och cytokiner har inte undersökts i kliniska studier.

Då litium påverkar frisättningen av neutrofila granulocyter är det troligt att litium kan förstärka effekten av filgrastim. Fastän denna interaktion inte har studerats formellt finns det inga bevis för att en sådan interaktion är skadlig.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata data från användningen av filgrastim i gravida kvinnor. Rapporter från litteraturen har påvisat att filgrastim passerar över placenta hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är inte känd. Filgrastim skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Amning

Det är okänt om filgrastim utsöndras i bröstmjolk. Utsöndring av filgrastim i mjolk har inte studerats på djur. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med filgrastim efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Filgrastim har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Ifall patienten upplever trötthet skall patienten rådas vara försiktig vid bilkörning och vid användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska studier exponerades 541 cancerpatienter och 188 friska frivilliga för Ratiograstim. Den säkerhetsprofil av Ratiograstim som observerades i dessa kliniska studier stämde överens med den som rapporterades med referensprodukten i dessa studier.

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) fall av kapillärläckagesyndrom, som kan vara livshotande om inte behandling sätts in omedelbart, har rapporterats hos cancerpatienter som behandlas med kemoterapi och friska donatorer som genomgår mobilisering av perifera stamceller efter det att de fått G-CSF, se avsnitt 4.4 och delavsnittet "Beskrivning av valda biverkningar" i avsnitt 4.8.

Följande biverkningar och frekvenser har observerats vid behandling med filgrastim baserat på publicerad information.

Utvärderingen av biverkningar baserar sig på följande frekvenser:

Mycket vanliga:	$\geq 1/10$
Vanliga:	$\geq 1/100$, $< 1/10$
Mindre vanliga:	$\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$
Sällsynta:	$\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$
Mycket sällsynta:	$< 1/10\ 000$
Ingen känd frekvens:	kan inte beräknas från tillgängliga data

Inom varje frekvens presenteras biverkningarna enligt fallande svårighetsgrad

Cancerpatienter

De vanligaste biverkningarna av filgrastim i kliniska studier med rekommenderad dos var mild eller måttlig muskel- och skelettvärk (hos 10 % av patienterna) och svår muskel- och skelettvärk (hos 3 % av patienterna). Muskel- och skelettvärk kan vanligen kontrolleras med vanliga analgetika. Mindre vanliga biverkningar var påverkan på urinvägarna, främst mild eller måttlig dysuri.

I randomiserade, placebokontrollerade kliniska studier, ökade inte filgrastim incidensen av biverkningar förknippade med cytotoxisk kemoterapi. De biverkningar som rapporterats, med samma frekvens hos patienter behandlade med filgrastim/kemoterapi och placebo/kemoterapi, inkluderade illamående och kräkningar, alopeci, diarré, trötthet, anorexi, inflammation i slemhinnorna, huvudvärk, hosta, hudutslag, bröstsmärta, allmän svaghet, ont i halsen, förstoppning och ospecifik smärta.

Reversibla, dosberoende och vanligen mildt eller måttligt förhöjda värden av laktatdehydrogenas (LDH), alkalisk fosfatas, serumurinsyra respektive gammaglutamyltransferas (GGT) förekom med filgrastim hos cirka 50 %, 35 %, 25 % respektive 10 % av patienterna vid rekommenderad dos

Övergående minskning av blodtrycket, som inte kräver medicinsk behandling, har rapporterats i enstaka fall.

Det har kommit rapporter om graft versus host-reaktion (GvHD) och dödsfall hos patienter som fått G-CSF efter allogen benmärgstransplantation (se avsnitt 5.1).

Vaskulära störningar, inkluderande veno-ocklusiv sjukdom och rubbningar i vätskevolym, har rapporterats i enstaka fall hos patienter som genomgår högdosbehandling med kemoterapi följt av autolog benmärgstransplantation. Orsakssambandet med filgrastim har inte fastställts.

Mycket sällsynta fall av kutan vaskulit har rapporterats hos patienter behandlade med filgrastim. Mekanismen för vaskulit hos patienter som behandlas med filgrastim är okänd.

Förekomst av Sweets syndrom (akut febril dermatos) har rapporterats i enstaka fall. Då en signifikant andel av dessa patienter led av leukemi, vilket kan vara förenat med Sweets syndrom, har ett orsakssamband med filgrastim inte fastställts.

Exacerbation av reumatoid artrit har observerats i enstaka fall.

Pseudogikt har rapporterats hos cancerpatienter som behandlats med filgrastim.

Sällsynta pulmonella biverkningar omfattande interstitiell pneumoni, lungödem och lunginfiltrat har rapporterats. I några fall resulterade detta i andningssvikt eller akut andningssviktsyndrom hos vuxna (ARDS) som kan vara fatalt (se avsnitt 4.4).

Allergiska reaktioner: allergiliknande reaktioner, inklusive anafylaxi, hudutslag, nässelutslag, angioödem, dyspné och hypotoni, som uppträdde vid initial eller upprepad behandling, har rapporterats hos patienter som fått filgrastim. Rapporteringen var totalt sett vanligare efter intravenös administrering. I en del fall har symptomen återkommit vid behandling, vilket antyder ett kausalt samband. Filgrastim skall avslutas permanent hos patienter som upplever en allvarlig allergisk reaktion.

Enstaka fall av sicklecellkriser har rapporterats hos patienter med sicklecellssjukdom (se avsnitt 4.4).

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
<i>Metabolism och nutrition</i>	Mycket vanliga	Förhöjt alkalisk fosfatas, förhöjt LDH, förhöjd urinsyra
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Vanliga	Huvudvärk
<i>Blodkärl</i>	Sällsynta	Vaskulära rubbningar, aortit
	Mindre vanliga	Kapillärläckagesyndrom*
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	Vanliga	Hosta, ont i halsen
	Mycket sällsynta	Lunginfiltrat
<i>Magtarmkanalen</i>	Mycket vanliga	Illamående/kräkningar
	Vanliga	Förstoppning, anorexi, diarré, inflammation i slemhinnorna
<i>Lever och gallvägar</i>	Mycket vanliga	förhöjt GGT-värde
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Vanliga	Alopeci, hudutslag
	Mycket sällsynta	Sweets syndrom, kutan vaskulit
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	Mycket vanliga	Bröstmärta, muskel- och skelettvärk
	Mycket sällsynta	Exacerbation av reumatoid artrit
<i>Njurar och urinvägar</i>	Mycket sällsynta	Påverkan på urinvägarna
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Vanliga	Trötthet, allmän svaghet
	Mindre vanliga	Ospecifik smärta
	Mycket sällsynta	Allergisk reaktion

*Se delavsnittet "Beskrivning av valda biverkningar" i avsnitt 4.8.

Mobilisering av perifera stamceller hos friska donatorer

Den vanligaste rapporterade biverkningen var mild till måttlig övergående muskel- och skelettvärk. Leukocytos (leukocyter > 50 x 10⁹/l) observerades hos 41 % av donatorerna och övergående trombocytopeni (trombocyter < 100 x 10⁹/l) hos 35 % av donatorerna efter administrering av filgrastim och leukaferes.

Övergående mindre höjningar av alkalisk fosfatas, LDH, ASAT (aspartataminotransferas i serum) och urinsyra har rapporterats hos friska donatorer som har behandlats med filgrastim. Dessa gav inga kliniska sequela.

Exacerbation av artritssymtom har observerats i mycket sällsynta fall.

Symtom som tyder på svåra allergiska reaktioner har rapporterats i mycket sällsynta fall.

Huvudvärk troligen orsakad av filgrastim har rapporterats i studier med perifera stamcellsdonatorer.

Vanliga men normalt asymtomatiska fall av splenomegali och mycket sällsynta fall av mjältruftur har rapporterats hos friska donatorer och patienter efter behandling med G-CSFs (se avsnitt 4.4). Pulmonella biverkningar (hemoptys, lungblödning, lunginfiltrat, dyspné och hypoxi) har i mycket sällsynta fall rapporterats hos friska donatorer efter marknadsföringen (se avsnitt 4.4).

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Mycket vanliga	Leukocytos, trombocytopeni
	Mindre vanliga	Mjältrubbning
<i>Metabolism och nutrition</i>	Vanliga	Förhöjt alkalisk fosfatas, förhöjt LDH
	Mindre vanliga	Förhöjt ASAT, hyperurikemi
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Mycket vanliga	Huvudvärk
<i>Blodkärl</i>	Mindre vanliga	Kapillärläckagesyndrom*
	Sällsynta	Aortit
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	Mycket vanliga	Muskel- och skelettvärk
	Mindre vanliga	Exacerbation av reumatoid artrit
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Mindre vanliga	Svår allergisk reaktion
*Se delavsnittet "Beskrivning av valda biverkningar" i avsnitt 4.8.		

Patienter med SCN

Biverkningar relaterade till filgrastimbehandling hos patienter med svår kronisk neutropeni har rapporterats och för några av dessa tycks frekvensen avta med tiden.

De vanligaste biverkningarna av filgrastim var bensmärta och allmän muskel- och skelettvärk.

Andra biverkningar som har observerats är mjälteförstoring, vilken kan vara progressiv i en minoritet av fallen, samt trombocytopeni. Huvudvärk och diarré har rapporterats kort efter filgrastimbehandlingens start hos färre än 10 % av patienterna. Anemi och näsblödning har också rapporterats.

Övergående förhöjda serumvärden av urinsyra i serum, laktatdehydrogenas och alkalisk fosfatas utan kliniska symtom observerades. Övergående måttlig nedgång i blodglukosvärde (icke-fastevärde) har också observerats.

Biverkningar som möjligen kan relateras till filgrastimbehandling och som förekom hos < 2 % av patienterna med svår kronisk neutropeni var reaktion vid injektionsstället, huvudvärk, hepatomegali, artralgi, alopeci, osteoporos och utslag.

Under långtidsbehandling har kutan vaskulit rapporterats hos 2 % av patienter med svår kronisk neutropeni. Proteinuri/hematuri har rapporterats i mycket sällsynta fall.

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Mycket vanliga	Anemi, splenomegali
	Vanliga	Trombocytopeni
	Mindre vanliga	Mjältrubbning
<i>Metabolism och nutrition</i>	Mycket vanliga	Sänkt glukos, förhöjt alkalisk fosfatas, förhöjt LDH, hyperurikemi
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Vanliga	Huvudvärk
<i>Blodkärl</i>	Sällsynta	Aortit
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	Mycket vanliga	Näsblödning
<i>Magtarmkanalen</i>	Vanliga	Diarré
<i>Lever och gallvägar</i>	Vanliga	Hepatomegali
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Vanliga	Alopeci, kutan vaskulit, smärta vid injektionsstället, utslag
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	Mycket vanliga	Muskel- och skelettvärk
	Vanliga	Osteoporos
<i>Njurar och urinvägar</i>	Mindre vanliga	Hematuri, proteinuri

Patienter med HIV

De enda biverkningar som i kliniska studier konsekvent ansågs vara relaterade till behandling med filgrastim var muskel- och skelettvärk, främst mild till måttlig bensmärta och myalgi. Incidensen liknade den som rapporterats för cancerpatienter.

Mjältförstoring rapporterades vara relaterat till behandling med filgrastim hos < 3 % av patienterna. I samtliga fall var den mild till måttlig vid palpation och förloppet var benign. Ingen patient hade diagnosen hypersplenism och ingen genomgick splenektomi. Orsakssambandet med filgrastim är oklart då mjältförstoring är ett vanligt fynd hos patienter med HIV-infektion och förekommer i olika grad hos de flesta AIDS-patienter.

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Vanliga	Mjältrubbning
<i>Blodkärl</i>	Sällsynta	Aortit
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	Mycket vanliga	Muskel- och skelettvärk

Beskrivning av valda biverkningar

Fall av kapillärläckagesyndrom har rapporterats efter marknadsintroduktionen i samband med användning av G-CSF. Dessa fall har normalt drabbat patienter med långt framskridna tumörsjukdomar, sepsis, som behandlas med flera kemoterapipreparat eller som genomgår aferes (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats.

Utsättning av filgrastimbehandling resulterar vanligen i en 50 % nedgång i antalet cirkulerande neutrofila granulocyter inom 1 till 2 dagar, med återgång till normalnivå inom 1 till 7 dagar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunstimulerande medel, kolonistimulerande faktorer, ATC-kod: L03AA02

Ratiograstim tillhör gruppen ”biosimilars”. Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Humant G-CSF är ett glykoprotein som reglerar produktion och frisättning av funktionella neutrofila granulocyter från benmärg. Ratiograstim innehållande r-metHuG-CSF (filgrastim) orsakar en markant ökning av antalet neutrofila granulocyter i perifert blod inom 24 timmar efter administrering, samt en mindre ökning av antalet monocytter. I vissa fall av SCN kan filgrastim även inducera en mindre ökning av antalet cirkulerande eosinofila och basofila granulocyter i förhållande till basvärdet. En del av dessa patienter kan ha eosinofili eller basofili före behandlingen. Ökningen av antalet neutrofila granulocyter är dosberoende vid rekommenderad dos. Neutrofila granulocyter som produceras i samband med behandling med filgrastim uppvisar normal eller ökad funktion i tester av kemotaxi och fagocytos. Vid avslutad filgrastimbehandling minskar antalet cirkulerande neutrofila granulocyter med 50 % inom 1 till 2 dagar och återgår till normala värden inom 1 till 7 dagar.

Behandling med filgrastim till patienter som behandlas med cytotoxisk kemoterapi leder till en signifikant minskning av förekomst, svårighetsgrad och duration av neutropeni och febril neutropeni. Behandling med filgrastim minskar signifikant den febrila neutropenitiden, antibiotikaanvändningen och sjukhusvistelsen efter induktionskemoterapi vid akut myeloisk leukemi eller myeloablativ behandling följt av benmärgstransplantation. Incidensen av feber och dokumenterade infektioner minskade inte vid någon av dessa behandlingar. Durationen av feber minskade inte hos patienter som genomgick myeloablativ behandling följt av benmärgstransplantation.

Behandling med filgrastim, enbart eller efter kemoterapi, mobiliserar hematopoetiska stamceller till perifert blod. Dessa autologa perifera stamceller kan skördas och infunderas efter cytotoxisk kemoterapi i högdos, antingen istället för eller som tillägg till benmärgstransplantation. Infusion av perifera stamceller påskyndar hematopoiesens återhämtning och minskar durationen för risk för blödningskomplikationer och behovet av trombocytransfusioner.

Mottagare av allogena perifera stamceller mobiliserade med filgrastim erhöll signifikant snabbare hematologisk återhämtning, vilket gav en signifikant kortare tid för trombocytåterhämtning utan behandlingsstöd jämfört med vid allogen benmärgstransplantation.

En retrospektiv europeisk studie som utvärderade användningen av G-CSF efter allogen benmärgstransplantation hos patienter med akuta leukemier tydde på en ökad risk för GvHD, behandlingsrelaterad mortalitet (TRM) och mortalitet när G-CSF administrerades. I en separat retrospektiv internationell studie på patienter med akuta och kroniska myelogenous leukemier sågs ingen effekt på risken för GvHD, TRM och mortalitet. I en metaanalys av studier av allogen transplantation,

som inkluderade resultaten av nio prospektiva, randomiserade prövningar, 8 retrospektiva studier och 1 fall-kontrollstudie, påvisades ingen effekt på riskerna för akut GvHD, kronisk GvHD eller tidig behandlingsrelaterad mortalitet.

Relativ risk (95 % KI) för GvHD och TRM efter behandling med G-CSF efter benmärgstransplantation					
<i>Publikation</i>	<i>Studieperiod</i>	<i>N</i>	<i>Akut GvHD av grad II-IV</i>	<i>Kronisk GvHD</i>	<i>TRM</i>
Metaanalys (2003)	1986-2001 ^a	1 198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Europeisk retrospektiv studie (2004)	1992-2002 ^b	1 789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Internationell retrospektiv studie (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 Analysen inkluderade studier som inbegrep benmärgstransplantation under denna period; några studier använde GM-CSF (granulocyt-makrofagkolistimulerande faktor)					
^b Analysen inkluderar patienter som genomgick benmärgstransplantation under denna period					

Hos majoriteten av friska donatorer, som före allogen perifer stamcellstransplantation behandlas med filgrastim för mobilisering av perifera stamceller, fås en skörd av 4×10^6 CD34⁺-celler/kg av mottagarens kroppsvikt efter två leukafeser. Friska donatorer ges en subkutan dos om 10 mikrog/kg/dag under 4 till 5 dagar i följd.

Behandling med filgrastim till patienter, barn eller vuxna, med svår kronisk neutropeni (svår kongenital, cyklisk och idiopatisk neutropeni) inducerar en ihållande ökning av antalet neutrofila granulocyter i perifert blod och en reduktion av antalet infektioner och relaterade händelser.

Behandling med filgrastim normaliserar antalet neutrofila granulocyter hos patienter med HIV-infektion. Detta underlättar planerad dosering av antivirala och/eller andra myelosuppressiva läkemedel. Det finns inga belägg för att HIV-infekterade patienter som behandlas med filgrastim visar en ökning i HIV-replikation.

Som andra hematopoetiska tillväxtfaktorer har G-CSF visat *in vitro* stimulerande egenskaper på humana endotelceller.

Effekten och säkerheten av Ratiograstim har utvärderats i randomiserade, kontrollerade studier i fas III av bröstcancer, lungcancer och non-Hodgkinlymfom. Det fanns inga relevanta skillnader mellan Ratiograstim och referensprodukten avseende duration av svår neutropeni och incidens av febril neutropeni.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Randomiserade, singelblinda crossover-studier med singeldos på 196 friska frivilliga visade att Ratiograstims farmakokinetiska profil var jämförbar med referensproduktens efter subkutan och intravenös administrering.

Clearance av filgrastim har visats följa första ordningens farmakokinetik både efter subkutan och intravenös administrering. Halveringstiden för elimination av filgrastim i serum är cirka 3,5 timmar och clearance är ungefär 0,6 ml/min/kg. Kontinuerlig infusion av filgrastim över en period på upp till 28 dagar till patienter som återhämtar sig efter autolog benmärgstransplantation, visade inga tecken på läkemedelsackumulering och resulterade i jämförbara halveringstider. Det finns en positiv linjär korrelation mellan dos och serumkoncentration av filgrastim både vid intravenös och subkutan administrering. Efter subkutan administrering av rekommenderade doser bibehölls

serumkoncentrationer över 10 ng/ml under 8 till 16 timmar. Distributionsvolymen i blod är cirka 150 ml/kg.

Hos cancerpatienter var den farmakokinetiska profilen för Ratiograstim och referensprodukten jämför efter engångsdos och upprepad dos vid subkutan administrering.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, gentoxicitet och lokal tolerans visade inte några särskilda risker för människa.

Prekliniska data från gängse studier avseende allmäntoxicitet visade förväntade farmakologiska effekter inklusive ökat antal leukocyter, myeloid hyperplasi i benmärg, extramedullär hematopoies och mjältförstoring.

Ingen effekt observerades varken på fertiliteten eller dräktigheten hos råttor. Det finns inga bevis från studier på råttor och kaniner att filgrastim är teratogent. En ökad förekomst av embryoförlust har observerats hos kaniner, men inga missbildningar har setts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Ättiksyra
Natriumhydroxid
Sorbitol (E420)
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ratiograstim skall inte spädas i natriumkloridlösning.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

Utspädd filgrastim kan adsorberas till glas- och plastmaterial utom när det är utspätt som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

30 månader.

Efter utspädning: Den spädda lösningen för infusion har visat kemisk och fysikalisk stabilitet i 24 timmar vid 2 °C till 8 °C. Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden och förvaringsbetingelser användarens ansvar. Förvaringstiden skall normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C till 8 °C såvida inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förfylld spruta av typ I glas med en permanent fastsatt kanyl av rostfritt stål med eller utan säkerhetsanordning för att förhindra nålstick och återanvändning.

Förpackning innehållande 1, 5 eller 10 förfyllda sprutor med 0,5 ml vätska, eller multiförpackningar innehållande 10 (2 förpackningar med 5) förfyllda sprutor med 0,5 ml vätska.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Vid behov kan Ratiograstim spädas i 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för infusion.

Spädning till en slutkoncentration mindre än 0,2 MIE (2 mikrog) per ml rekommenderas aldrig.

Lösningen skall inspekteras visuellt före användning. Bara klara lösningar utan partiklar skall användas.

För patienter som behandlas med filgrastim spätt till en koncentration lägre än 1,5 MIE (15 mikrog) per ml bör humant serumalbumin (HSA) tillföras till en slutkoncentration av 2 mg/ml.

Exempel: Vid en slutlig injektionsvolym av 20 ml då totaldosen av filgrastim är lägre än 30 MIE (300 mikrog) skall man tillsätta 0,2 ml 20 % human serumalbuminlösning.

Utspädd i 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för infusion är Ratiograstim kompatibelt med glas och flera olika plaster, så som PVC, polyolefin (kopolymer av polypropen och polyeten) och polypropen.

Ratiograstim innehåller inget konserveringsmedel. Beroende på risken för mikrobiell kontaminering är Ratiograstim i förfyllda sprutor endast avsedda för engångsbruk.

Oavsiktlig nedfrysning påverkar inte stabiliteten hos Ratiograstim negativt.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15 september 2008

Datum för det första godkännandet: 19 juli 2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ratiograstim 48 MIE injektions- eller infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml injektions- eller infusionsvätska innehåller 60 miljoner internationella enheter [MIE] (600 mikrog) filgrastim.

En förfylld spruta innehåller 48 MIE (480 mikrog) filgrastim i 0,8 ml injektions- eller infusionsvätska, lösning.

Filgrastim (rekombinant metionyl human granulocytkolonistimulerande faktor) framställt med rekombinant DNA-teknik i *Escherichia coli* K802.

Hjälpämne med känd effekt

En ml lösning innehåller 50 mg sorbitol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions- eller infusionsvätska, lösning

Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ratiograstim är indicerad för att reducera durationen av neutropeni och incidensen av febril neutropeni hos patienter som behandlats med etablerad cytotoxisk kemoterapi för malignitet (med undantag för kronisk myeloisk leukemi och myelodysplastiska syndrom) och för att reducera durationen av neutropeni hos patienter som genomgår myeloablativ terapi följd av benmärgstransplantation och som bedöms utsättas för ökad risk av förlängd svår neutropeni. Säkerheten och effekten av filgrastim är densamma för vuxna och barn som får cytotoxisk kemoterapi.

Ratiograstim är indicerad för mobilisering av perifera stamceller (PBPC).

Hos patienter, barn eller vuxna, med svår kongenital, cyklisk eller idiopatisk neutropeni med ett absolut antal neutrofila granulocyter (ANC) på $\leq 0,5 \times 10^9/l$ och som tidigare haft svåra eller återkommande infektioner, är långtidsadministrering av Ratiograstim indicerad för att öka antalet neutrofila granulocyter och för att minska incidensen och durationen av infektionsrelaterade händelser.

Ratiograstim är indicerad vid behandling av persisterande neutropeni (ANC färre eller lika med $1,0 \times 10^9/l$) hos patienter med avancerad HIV-infektion för att reducera risken för bakteriella infektioner då annan behandling av neutropeni är olämplig.

4.2 Dosering och administreringsätt

Särskilda krav

Behandling med filgrastim bör endast ske i samarbete med en onkologklinik som har erfarenhet av behandling med granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF) och hematologi och har tillgång till nödvändiga diagnostiska hjälpmedel. Mobilisering och aferes bör utföras i samarbete med en onkolog-hematologklinik med godtagbar erfarenhet inom detta område och där kontroll av utbytet av hematopoetiska stamceller kan göras på ett korrekt sätt.

Etablerad cytotoxisk kemoterapi

Rekommenderad dos av filgrastim är 0,5 MIE (5 mikrog)/kg/dag. Den första dosen filgrastim får ges tidigast 24 timmar efter cytotoxisk kemoterapi. Filgrastim får ges som en daglig subkutan injektion eller som en daglig intravenös infusion utspädd i 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för infusion given under 30 minuter (se avsnitt 6.6 för spädningsinstruktion).

Den subkutana administreringen föredras i de flesta fall. Det finns belägg från en studie med singeldosadministrering att intravenös tillförsel kan förkorta durationen av effekten. Den kliniska relevansen av dessa fynd vid upprepad dosering är inte säker. Val av administreringssätt ska göras med tanke på individuella kliniska omständigheter. I randomiserade kliniska studier har en subkutan dos på 23 MIE (230 mikrog)/m²/dag (4,0 till 8,4 mikrog/kg/dag) använts.

Daglig behandling med filgrastim bör fortsätta tills förväntat nadir för neutrofila granulocyter är över och antalet neutrofila granulocyter har normaliserats. Efter etablerad kemoterapi av solida tumörer, lymfom och lymfoida leukemier förväntas durationen av den behandling som krävs för att uppfylla dessa kriterier vara upp till ca 14 dagar. Efter induktions- och konsolideringsbehandling av akut myeloisk leukemi kan durationen av behandlingen vara avsevärt längre (upp till 38 dagar) beroende på typ, dos och schema för den aktuella cytotoxiska kemoterapin.

Hos patienter som får cytotoxisk kemoterapi ser man en kortvarig ökning av antalet neutrofila granulocyter 1 till 2 dagar efter påbörjad filgrastimbehandling. För ett bestående terapisvar bör filgrastimbehandlingen dock inte avbrytas före förväntat nadir och innan antalet neutrofila granulocyter har normaliserats. Det rekommenderas inte att behandlingen med filgrastim avslutas innan tiden för förväntat nadir för neutrofila granulocyter har passerat.

Till patienter behandlade med myeloablativ terapi följt av benmärgstransplantation

Rekommenderad startdos filgrastim är 1,0 MIE (10 mikrog)/kg/dag given som 30 minuters eller 24 timmars intravenös infusion eller 1,0 MIE (10 mikrog)/kg/dag given genom kontinuerlig 24 timmars subkutan infusion. Filgrastim bör spädas i 20 ml glukoslösning 50 mg/ml (5 %) för infusion (se avsnitt 6.6 för spädningsinstruktion).

Den första dosen filgrastim får ges tidigast 24 timmar efter cytotoxisk kemoterapi och inom 24 timmar efter benmärgsinfusion.

När nadir för neutrofila granulocyter har passerats, ska dagsdosen filgrastim titreras mot neutrofilsvaret enligt följande:

Antal neutrofila granulocyter	Dosjustering av filgrastim
> 1,0 x 10 ⁹ /l 3 dagar i följd	Reducera till 0,5 MIE (5 mikrog)/kg/dag
Om ANC är > 1,0 x 10 ⁹ /l ytterligare 3 dagar i följd	Avsluta filgrastim
Om ANC sjunker till < 1,0 x 10 ⁹ /l under behandlingsperioden bör filgrastimdosen höjas igen enligt stegen ovan	

För mobilisering av perifera stamceller hos patienter som genomgår myelosuppressiv eller myeloablativ terapi följt av transplantation av autologa perifera stamceller

Rekommenderad dos filgrastim vid mobilisering av perifera stamceller med enbart filgrastim: 1,0 MIE (10 mikrog)/kg/dag som 24 timmars kontinuerlig subkutan infusion eller som en daglig subkutan singelinjektion 5 till 7 dagar i följd. Filgrastim bör spädas i 20 ml glukoslösning 50 mg/ml (5 %) för infusion (se avsnitt 6.6 för spädningsinstruktion). Tidpunkt för leukaferes: en eller två leukafereser på dag 5 och 6 är ofta tillräckligt. Under andra omständigheter kan ytterligare leukafereser vara nödvändiga. Filgrastimbehandlingen bör fortsätta till den sista leukaferesen.

Rekommenderad dos filgrastim vid mobilisering av perifera stamceller efter myelosuppressiv kemoterapi är 0,5 MIE (5 mikrog)/kg/dag given som daglig subkutan injektion från första dagen efter avslutad kemoterapi tills förväntat nadir för neutrofila granulocyters har passerats och antalet neutrofila granulocyter har återgått till normalintervallet. Leukaferes bör göras under den period då ANC ökar från $< 0,5 \times 10^9/l$ till $> 5,0 \times 10^9/l$. För patienter som inte fått omfattande kemoterapi är oftast en leukaferes tillräcklig. Under andra omständigheter rekommenderas ytterligare leukafereser.

För mobilisering av perifera stamceller hos friska donatorer före allogen perifer stamcellstransplantation

För mobilisering av perifera stamceller hos friska donatorer bör filgrastim ges subkutant i 4 till 5 dagar i följd med en dos av 1,0 MIE (10 mikrog)/kg/dag. Leukaferes bör påbörjas dag 5 och fortsätta till dag 6 om det behövs för att samla 4×10^6 CD34⁺-celler/kg av mottagarens kroppsvikt.

Till patienter med svår kronisk neutropeni

Kongenital neutropeni

Rekommenderad startdos är 1,2 MIE (12 mikrog)/kg/dag subkutant som enkeldos eller uppdelat på flera doser.

Idiopatisk eller cyklisk neutropeni

Rekommenderad startdos är 0,5 MIE (5 mikrog)/kg/dag subkutant som enkeldos eller uppdelat på flera doser.

Dosjustering

Filgrastim bör administreras dagligen med subkutan injektion tills antalet neutrofila granulocyter har nått och kan bibehållas över $1,5 \times 10^9/l$. När svar på behandlingen erhållits bör minsta effektiva dos som krävs för att uppehålla denna nivå fastställas. Daglig långtidsbehandling krävs för att bibehålla ett adekvat antal neutrofila granulocyter. Efter en till två veckors behandling kan startdosen dubblas eller halveras beroende på patientens svar. Därefter kan dosen justeras individuellt varje eller varannan vecka för att bibehålla ett genomsnittligt antal neutrofila granulocyter mellan $1,5 \times 10^9/l$ och $10 \times 10^9/l$. En snabbare dosökning kan övervägas hos patienter med svåra infektioner. 97 % av de patienter som svarade på behandlingen i kliniska studier svarade fullständigt på doser om $\leq 2,4$ MIE (24 mikrog/kg/dag). Säkerheten av filgrastim vid långtidsbehandling med doser över 2,4 MIE (24 mikrog)/kg/dag till patienter med svår kronisk neutropeni (SCN) har inte fastställts.

Till patienter med HIV-infektion

För att upphäva neutropeni

Rekommenderad startdos filgrastim är 0,1 MIE (1 mikrog)/kg/dag given dagligen som subkutan injektion med en titrering upp till maximalt 0,4 MIE (4 mikrog)/kg/dag tills antalet neutrofila granulocyter har normaliserats och kan bibehållas ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). I kliniska studier har mer än 90 % av patienterna svarat på dessa doser med upphävd neutropeni inom en median på 2 dagar.

Hos ett mindre antal patienter (< 10 %) krävdes doser på upp till 1,0 MIE (10 mikrog)/kg/dag för att upphäva neutropenin.

För att bibehålla normalt antal neutrofila granulocyter

När neutropeni är upphävd bör minsta effektiva dos för att bibehålla ett normalt antal neutrofila granulocyter fastställas. Initial dosjustering till alternerade dagliga doser med 30 MIE (300 mikrog)/dag via subkutan injektion rekommenderas. Beroende på patientens ANC kan ytterligare dosjustering vara nödvändig för att bibehålla antalet neutrofila granulocyter $> 2,0 \times 10^9/l$. I kliniska studier krävdes 30 MIE (300 mikrog)/dag i 1 till 7 dagar per vecka för att bibehålla ANC över $2,0 \times 10^9/l$. Frekvensen var i genomsnitt 3 dagar per vecka. Långtidsbehandling kan krävas för att bibehålla ANC över $2,0 \times 10^9/l$.

Speciella populationer

Äldre patienter

Kliniska studier med filgrastim har inkluderat ett litet antal äldre patienter, men särskilda studier har inte utförts på denna grupp och därför kan specifika dosrekommendationer inte ges.

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Studier av filgrastim hos patienter med svårt nedsatt njur- eller leverfunktion visar att det har en likartad farmakokinetisk och farmakodynamisk profil som hos normala individer. Dosjustering krävs inte under dessa omständigheter.

Användning till barn med svår kronisk neutropeni (SCN) och vid cancer

Sextiofem procent av patienterna med SCN, som ingått i kliniska studier, var under 18 år. Effekten av behandlingen var påtaglig hos denna åldersgrupp som främst omfattade patienter med kongenital neutropeni. Det fanns inga skillnader i säkerhetsprofilerna för pediatrika patienter som behandlats för svår kronisk neutropeni.

Data från kliniska studier av pediatrika patienter visar att säkerheten och effekten av filgrastim är densamma för vuxna och barn som behandlas med cytotoxisk kemoterapi.

Doseringsrekommendationer till barn är desamma som för vuxna som behandlas med myelosuppressiv cytotoxisk kemoterapi.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar

Filgrastim ska inte användas för att öka dosen av cytotoxisk kemoterapi utöver fastställda doseringsanvisningar (se nedan).

Filgrastim bör inte ges till patienter med svår kongenital neutropeni (Kostmans syndrom) med onormal cytogenetik (se nedan).

Aortit har rapporterats hos friska personer och cancerpatienter efter administrering av G-CSF. De upplevda symtomen inbegriper feber, buksmärta, sjukdomskänsla, ryggsmärta och ökade inflammatoriska markörer (t.ex. C-reaktivt protein och antalet vita blodkroppar). I de flesta fall diagnostiserades aortit med hjälp av datortomografi och gick i allmänhet över efter utsättning av G-CSF. Se även avsnitt 4.8.

Försiktighet hos patienter med akut myeloid leukemi

Malign celltillväxt

Granulocytkolonistimulerande faktor kan aktivera tillväxt av maligna myeloida celler *in vitro* och liknande effekter kan också ses hos vissa icke-myeloida celler *in vitro*.

Säkerheten och effekten av filgrastimadministrering hos patienter med myelodysplastiskt syndrom eller kronisk myelogen leukemi har inte fastställts. Därför är filgrastim inte indicerat för användning vid dessa tillstånd. Särskild försiktighet bör iakttas för att skilja diagnosen blasttransformation vid kronisk myeloisk leukemi från akut myeloisk leukemi.

Då säkerhets- och effektdata är begränsade hos patienter med sekundär AML bör försiktighet iakttas vid administrering av filgrastim.

Säkerheten och effekten av filgrastimadministrering hos *de novo* AML patienter < 55 år med god cytogenetik [t(8;21), t(15;17) och inv(16)] har inte fastställts.

Övrig försiktighet

Monitorering av skelettdensiteten kan vara indicerat hos patienter som har underliggande osteoporotiska skelettsjukdomar och genomgår kontinuerlig behandling med filgrastim i mer än 6 månader.

Sällsynta pulmonella biverkningar, framförallt interstitiell pneumoni, har rapporterats efter administrering av G-CSF. Hos patienter som nyligen haft lunginfiltrat eller pneumoni kan risken vara större. Debut av pulmonella symtom som hosta, feber och dyspné i kombination med radiologiska tecken på lunginfiltrat eller nedsatt lungfunktion kan vara begynnande tecken på akut andningssviktsyndrom hos vuxna (ARDS). Administrering av filgrastim bör avbrytas och lämplig behandling ges i dessa fall.

Kapillärläckagesyndrom har rapporterats efter administrering av G-CSF. Det utmärks av hypotoni, hypoalbuminemi, ödem och hemokoncentration. Patienter som utvecklar symtom på kapillärläckagesyndrom ska övervakas noga och deras symtom behandlas rutinmässigt, vilket kan innebära intensivvård (se avsnitt 4.8).

Speciell försiktighet hos cancerpatienter

Leukocyttos

Leukocytvärden på $100 \times 10^9/l$ eller högre har observerats hos färre än 5 % av patienter som har behandlats med filgrastimdoser över 0,3 MIE (3 mikrog)/kg/dag. Inga biverkningar som direkt kan hänföras till denna grad av leukocytos har rapporterats. Mot bakgrund av de potentiella risker svår leukocytos kan innebära bör leukocytantalet dock kontrolleras regelbundet under behandlingen med filgrastim. Om antalet leukocyter överstiger $50 \times 10^9/l$ efter förväntat nadir bör filgrastimbehandlingen omedelbart avbrytas. När filgrastim används för mobilisering av perifera stamceller bör behandlingen dock avbrytas eller dosen minskas när leukocytantalet ökar till $> 70 \times 10^9/l$.

Risker associerade med ökade kemoterapidoser

Speciell försiktighet bör iakttas vid behandling av patienter som får höga doser kemoterapi eftersom förbättrade tumörresultat inte har visats och ökade doser av kemoterapeutiska medel kan leda till ökad toxicitet, inklusive kardiella, pulmonella, neurologiska och dermatologiska effekter (se Produktresumé för respektive kemoterapeutiska medel som används).

Behandling med enbart filgrastim förhindrar inte trombocytopeni och anemi orsakad av myelosuppressiv kemoterapi. På grund av möjligheten att få högre doser kemoterapi (dvs. fulla doser enligt doseringsschemat) löper patienten större risk att utveckla trombocytopeni och anemi. Regelbunden kontroll av trombocytantalet och hematokritvärden rekommenderas. Särskild försiktighet bör iakttas vid administrering av kemoterapeutiska medel ensamma eller i kombination vilka är kända för att orsaka svår trombocytopeni.

Användning av perifera stamceller mobiliserade med filgrastim har visats reducera graden och durationen av den trombocytopeni som följer av myelosuppressiv eller myeloablativ kemoterapi.

Övrig försiktighet

Effekterna av filgrastim hos patienter med avsevärt reducerat antal myeloida stamceller har inte studerats. Filgrastim verkar primärt på neutrofila prekursorer så att ett förhöjt antal neutrofila granulocyter erhålls. Därför kan neutrofilsvaret vara nedsatt hos patienter med reducerat antal prekursorer (t.ex. de som behandlats med omfattande strålbehandling eller kemoterapi eller har tumörinfiltrat i benmärgen).

Det har kommit rapporter om graft versus host-reaktion (GvHD) och dödsfall hos patienter som fått G-CSF efter allogen benmärgstransplantation (se avsnitt 5.1).

En ökad hematopoetisk aktivitet i benmärgen vid behandling med tillväxthormoner kan associeras med en transient positiv benscanning. Detta måste tas i beaktning då benscanningsresultat analyseras.

Speciell försiktighet hos patienter som genomgår mobilisering av perifera stamceller

Mobilisering

Det finns ingen prospektiv randomiserad jämförelse mellan de två rekommenderade mobiliseringsmetoderna (filgrastim enbart eller i kombination med myelosuppressiv kemoterapi) inom samma patientpopulation. Graden av variation mellan enskilda patienter och mellan laboratorieanalyser av CD34⁺-celler gör att en direkt jämförelse mellan olika studier är svår. Det är därför svårt att rekommendera en optimal metod. Valet av mobiliseringsmetod bör därför övervägas i relation till de allmänna målen för behandling av en enskild patient.

Tidigare exponering för cytostatika

Patienter som har genomgått mycket omfattande myelosuppressiv behandling uppvisar eventuellt inte tillräcklig mobilisering av perifera stamceller för att åstadkomma rekommenderat minimiutbyte ($2,0 \times 10^6$ CD34⁺-celler/kg) eller påskyndad trombocytnormalisering i samma grad.

Vissa cytotoxiska medel uppvisar särskild toxicitet på den hematopoetiska stamcellspoolen och kan därför påverka mobiliseringen negativt. Substanser såsom melfalan, karmustin (BCNU) och karboplatin, administrerade under långa perioder före försök till stamcellsmobilisering, kan minska stamcellsutbytet. Administrering av melfalan, karboplatin eller BCNU tillsammans med filgrastim har däremot visats sig vara effektiv för mobilisering av stamceller. När transplantation av perifera stamceller förutses, bör man planera in mobiliseringen tidigt i patientens behandlingsplan. Speciell uppmärksamhet bör riktas på antalet mobiliserade stamceller hos dessa patienter innan administrering av högdoskemoterapi sker. Om utbytet enligt kriterierna ovan är otillräckligt bör andra behandlingsalternativ som inte kräver stamceller övervägas.

Bestämning av stamcellsutbytet

Vid bestämning av antalet perifera stamceller efter skörd hos patienter behandlade med filgrastim bör särskild uppmärksamhet riktas på kvantifieringsmetoden. Resultaten av flödescytopetrianalyser av CD34⁺-celler varierar beroende på den exakta metod som används och därför behöver rekommendationer för antal baserade på studier i andra laboratorier tolkas med försiktighet.

Statistisk analys av förhållandet mellan det antal CD34⁺-celler som återförs till patienten och hastigheten för trombocytnormalisering efter högdoskemoterapi indikerar ett komplext men kontinuerligt samband.

Den rekommenderade minimimängden 2×10^6 CD34⁺-celler/kg baseras på publicerad erfarenhet som har resulterat i adekvat hematologisk återuppbyggnad. Ett utbyte högre än detta förefaller höra samman med en snabbare återhämtning, ett lägre utbyte med långsammare återhämtning.

Speciell försiktighet hos friska donatorer som genomgår mobilisering av perifera stamceller

Mobilisering av perifera stamceller ger inte en direkt klinisk fördel hos friska donatorer och bör endast övervägas i syftet allogen stamcellstransplantation.

Mobilisering av perifera stamceller bör endast övervägas hos donatorer som uppfyller kliniska och laboriemässiga kriterier för stamcellsdonation. Speciell uppmärksamhet bör riktas på hematologiska värden och infektionssjukdomar.

Säkerheten och effekten av filgrastim har inte utvärderats hos friska donatorer < 16 år eller > 60 år.

Övergående trombocytopeni (antal trombocyter < $100 \times 10^9/l$) efter filgrastimbehandling och leukaferes observerades hos 35 % av undersökta personer. Av dessa rapporterades två fall där antalet trombocyter var < $50 \times 10^9/l$ och tillskrevs leukaferesen.

Om mer än en leukaferes krävs bör speciell uppmärksamhet ägnas åt donatorer med trombocytantal < $100 \times 10^9/l$ före leukaferesen. Generellt bör inte aferes utföras när antalet trombocyter är < $75 \times 10^9/l$.

Leukaferes bör inte utföras hos donatorer som behandlas med antikoagulantia eller som har kända defekter i hemostasen.

Administrering av filgrastim bör avbrytas eller dosen minskas när leukocytantalet ökar till > $70 \times 10^9/l$.

Donatorer som behandlas med G-CSF för mobilisering av perifera stamceller bör kontrolleras tills hematologiska värden återgår till normala.

Övergående cytogena förändringar har observerats hos friska donatorer efter G-CSF-behandling. Betydelsen av dessa förändringar gällande utveckling av hematologisk malignitet är okänd. Långtidsuppföljning avseende säkerhet hos donatorer pågår. Emellertid kan inte risk för aktivering av en malign myeloid klon uteslutas. Det rekommenderas att aferescentrum utför en systematisk registrering och följer stamcellsdonatorer i minst 10 år för att försäkra sig om uppföljning avseende långtidssäkerheten.

Vanliga men normalt asymtomatiska fall av splenomegali och mycket sällsynta fall av mjältruftur har rapporterats hos friska donatorer och patienter efter behandling med G-CSFs. Enstaka fall av mjältruftur var fatala. Därför skall mjältens storlek kontrolleras noggrant (t.ex. klinisk undersökning, ultraljud). En diagnos på mjältruftur bör övervägas hos donatorer och/eller patienter som rapporterar vänstersidig smärta i övre buken eller vid skuldran.

Pulmonella biverkningar (hemoptys, lungblödning, lunginfiltrat, dyspné och hypoxi) har i mycket sällsynta fall rapporterats hos friska donatorer efter marknadsföringen. Vid misstänkta eller bekräftade pulmonella biverkningar skall utsättande av behandlingen med filgrastim övervägas och lämplig medicinsk behandling ges.

Speciell försiktighet hos mottagare av allogena perifera stamceller mobiliserade med filgrastim

Nuvarande data tyder på att immunologiska interaktioner mellan allogent PBPC-transplantat och mottagaren kan vara förenat med en ökad risk för akut och kronisk GvHD jämfört med benmärgstransplantation.

Speciell försiktighet hos patienter med SCN

Blodbilden

Trombocytantalet bör kontrolleras noggrant, särskilt under de första veckorna av filgrastimbehandling. Tillfälligt behandlingssuppehåll eller dosreducering av filgrastim bör övervägas hos patienter som utvecklar trombocytopeni, dvs. trombocytantal konsekvent < $100\,000/mm^3$.

Även andra blodbildsförändringar förekommer så som anemi och övergående ökning av myeloida stamceller, vilka kräver noggrann kontroll av blod bilden.

Övergång till leukemi eller myelodysplastiskt syndrom

Speciell uppmärksamhet bör iakttas vid diagnosen svår kronisk neutropeni för att skilja denna från andra hematopoetiska störningar såsom aplastisk anemi, myelodysplasi och myeloid leukemi. Fullständig kontroll av blod bilden med differential- och trombocyträkning samt utredning av benmärgens morfologi och karyotyp bör utföras innan behandling startas.

Frekvensen av myelodysplastiska syndrom (MDS) eller leukemi var låg (ca 3 %) vid kliniska försök hos patienter med SCN som behandlats med filgrastim. Denna observation har bara gjorts hos patienter med kongenital neutropeni. MDS och leukemier är naturliga komplikationer av sjukdomen och sambandet med filgrastimbehandling är osäkert. En subgrupp med cirka 12 % av patienterna som hade normal cytogenetik vid utgångsläget utvecklade senare abnormiteter, inklusive monosomi 7, vid upprepade utvärdering. Om patienter med SCN utvecklar onormal cytogenetik bör nyttan av fortsatt filgrastimbehandling noggrant vägas mot riskerna. Behandlingen med filgrastim bör avbrytas om MDS eller leukemi uppkommer. Det är för närvarande oklart om långtidsbehandling av patienter med SCN predisponerar dessa patienter för onormal cytogenetik, MDS eller leukemi. Morfologisk och cytogenetisk benmärgsundersökning rekommenderas regelbundet (ca var 12:e månad) hos patienterna.

Övrig försiktighet

Orsaker till övergående neutropeni, så som virusinfektioner, bör uteslutas.

Splenomegali är en direkt effekt av behandling med filgrastim. Trettioen procent (31 %) av patienterna i studier dokumenterades med palperbar splenomegali. Ökning i volym (mätt med röntgen) uppkom tidigt under behandlingen med filgrastim och tenderade att plana ut. Dosreduktioner observerades bromsa eller hindra progressionen av mjältförstoring och hos 3 % av patienterna krävdes splenektomi. Mjältens storlek bör kontrolleras regelbundet. Abdominell palpation bör vara tillräckligt för att upptäcka onormal ökning av mjältens volym.

Hematuri/proteinuri förekom hos ett fåtal patienter. Regelbunden urinanalys bör utföras för kontroll av detta.

Säkerhet och effekt hos nyfödda och patienter med autoimmun neutropeni har inte fastställts.

Speciell försiktighet hos patienter med HIV-infektion

Blod bilden

ANC bör kontrolleras noggrant, särskilt under de första veckorna av filgrastimbehandling. En del patienter kan svara mycket snabbt på den första dosen filgrastim med en väsentlig ökning av antalet neutrofila granulocyter. Det rekommenderas att ANC kontrolleras dagligen under de 2 till 3 första dagarna av filgrastimbehandling. Därefter bör ANC kontrolleras minst två gånger per vecka de första två veckorna och därefter en gång per vecka eller en gång varannan vecka vid underhållsbehandling. Vid oregelbunden dosering med 30 MIE (300 mikrog)/dag av filgrastim kan en stor variation i patientens ANC förekomma över tiden. För att bestämma patientens nadir-ANC rekommenderas det att blodprov tas för mätning av ANC omedelbart före en planerad filgrastimbehandling.

Risk associerad med ökade doser av myelosuppressiva läkemedel

Behandling med enbart filgrastim utesluter inte trombocytopeni och anemi orsakad av myelosuppressiva läkemedel. Ett resultat av möjligheten att få högre doser eller ett större antal av dessa läkemedel tillsammans med filgrastimbehandling är att patienten kan löpa större risk att utveckla trombocytopeni och anemi. Regelbunden kontroll av blodvärden rekommenderas (se ovan).

Myelosuppression orsakad av infektioner och maligniteter

Påverkan av benmärgen vid opportunistiska infektioner så som komplex av *Mycobacterium avium* eller av maligniteter så som lymfom kan orsaka neutropeni. Hos patienter med känd benmärgspåverkan på grund av infektion eller malignitet ska behandling av den underliggande orsaken övervägas som komplement till administrering av filgrastim för behandling av neutropeni. Effekterna av filgrastim på neutropeni som orsakats genom benmärgspåverkan på grund av infektion eller malignitet är inte fastställd.

Speciell försiktighet hos patienter med sicklecellsjukdom

Sicklecellkriser, i vissa fall fatal, har rapporterats vid användning av filgrastim hos patienter med sicklecellsjukdom. Läkare skall iaktta försiktighet vid bedömning om filgrastim skall användas av patienter med sicklecellsjukdom. Filgrastim skall endast ges efter noggrann bedömning av potentiella risker och fördelar.

Hjälpämnen

Ratiograstim innehåller sorbitol. Patienter med följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: fruktosintolerans.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per förfylld spruta, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Säkerheten och effekten av filgrastimbehandling given samma dag som myelosuppressiv cytotoxisk kemoterapi har inte fastställts definitivt. Administrering av filgrastim rekommenderas inte i intervallet 24 timmar före till 24 timmar efter kemoterapi p.g.a. snabbt delande myeloida cellers känslighet för myelosuppressiv cytotoxisk kemoterapi. Preliminära resultat från ett litet antal patienter, vilka behandlats samtidigt med filgrastim och 5-fluorouracil visar att svårighetsgraden av neutropenin kan förvärras.

Möjliga interaktioner med andra hematopoetiska tillväxtfaktorer och cytokiner har inte undersökts i kliniska studier.

Då litium påverkar frisättningen av neutrofila granulocyter är det troligt att litium kan förstärka effekten av filgrastim. Fastän denna interaktion inte har studerats formellt finns det inga bevis för att en sådan interaktion är skadlig.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata data från användningen av filgrastim i gravida kvinnor. Rapporter från litteraturen har påvisat att filgrastim passerar över placenta hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är inte känd. Filgrastim skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Amning

Det är okänt om filgrastim utsöndras i bröstmjolk. Utsöndring av filgrastim i mjölk har inte studerats på djur. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med filgrastim efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Filgrastim har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Ifall patienten upplever trötthet skall patienten rådas vara försiktig vid bilkörning och vid användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska studier exponerades 541 cancerpatienter och 188 friska frivilliga för Ratiograstim. Den säkerhetsprofil av Ratiograstim som observerades i dessa kliniska studier stämde överens med den som rapporterades med referensprodukten i dessa studier.

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) fall av kapillärläckagesyndrom, som kan vara livshotande om inte behandling sätts in omedelbart, har rapporterats hos cancerpatienter som behandlas med kemoterapi och friska donatorer som genomgår mobilisering av perifera stamceller efter det att de fått G-CSF, se avsnitt 4.4 och delavsnittet "Beskrivning av valda biverkningar" i avsnitt 4.8.

Följande biverkningar och frekvenser har observerats vid behandling med filgrastim baserat på publicerad information.

Utvärderingen av biverkningar baserar sig på följande frekvenser:

Mycket vanliga:	$\geq 1/10$
Vanliga:	$\geq 1/100$, $< 1/10$
Mindre vanliga:	$\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$
Sällsynta:	$\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$
Mycket sällsynta:	$< 1/10\ 000$
Ingen känd frekvens:	kan inte beräknas från tillgängliga data

Inom varje frekvens presenteras biverkningarna enligt fallande svårighetsgrad

Cancerpatienter

De vanligaste biverkningarna av filgrastim i kliniska studier med rekommenderad dos var mild eller måttlig muskel- och skelettvärk (hos 10 % av patienterna) och svår muskel- och skelettvärk (hos 3 % av patienterna). Muskel- och skelettvärk kan vanligen kontrolleras med vanliga analgetika. Mindre vanliga biverkningar var påverkan på urinvägarna, främst mild eller måttlig dysuri.

I randomiserade, placebokontrollerade kliniska studier, ökade inte filgrastim incidensen av biverkningar förknippade med cytotoxisk kemoterapi. De biverkningar som rapporterats, med samma frekvens hos patienter behandlade med filgrastim/kemoterapi och placebo/kemoterapi, inkluderade illamående och kräkningar, alopeci, diarré, trötthet, anorexi, inflammation i slemhinnorna, huvudvärk, hosta, hudutslag, bröstsmärta, allmän svaghet, ont i halsen, förstoppning och ospecifik smärta.

Reversibla, dosberoende och vanligen mildt eller måttligt förhöjda värden av laktatdehydrogenas (LDH), alkalisk fosfatas, serumurinsyra respektive gammaglutamyltransferas (GGT) förekom med filgrastim hos cirka 50 %, 35 %, 25 % respektive 10 % av patienterna vid rekommenderad dos

Övergående minskning av blodtrycket, som inte kräver medicinsk behandling, har rapporterats i enstaka fall.

Det har kommit rapporter om graft versus host-reaktion (GvHD) och dödsfall hos patienter som fått G-CSF efter allogen benmärgstransplantation (se avsnitt 5.1).

Vaskulära störningar, inkluderande veno-ocklusiv sjukdom och rubbningar i vätskevolym, har rapporterats i enstaka fall hos patienter som genomgår högdosbehandling med kemoterapi följd av autolog benmärgstransplantation. Orsakssambandet med filgrastim har inte fastställts.

Mycket sällsynta fall av kutan vaskulit har rapporterats hos patienter behandlade med filgrastim. Mekanismen för vaskulit hos patienter som behandlas med filgrastim är okänd.

Förekomst av Sweets syndrom (akut febril dermatos) har rapporterats i enstaka fall. Då en signifikant andel av dessa patienter led av leukemi, vilket kan vara förenat med Sweets syndrom, har ett orsakssamband med filgrastim inte fastställts.

Exacerbation av reumatoid artrit har observerats i enstaka fall.

Pseudogikt har rapporterats hos cancerpatienter som behandlats med filgrastim.

Sällsynta pulmonella biverkningar omfattande interstitiell pneumoni, lungödem och lunginfiltrat har rapporterats. I några fall resulterade detta i andningssvikt eller akut andningssviktsyndrom hos vuxna (ARDS) som kan vara fatalt (se avsnitt 4.4).

Allergiska reaktioner: allergiliknande reaktioner, inklusive anafylaxi, hudutslag, nässelutslag, angioödem, dyspné och hypotoni, som uppträdde vid initial eller upprepad behandling, har rapporterats hos patienter som fått filgrastim. Rapporteringen var totalt sett vanligare efter intravenös administrering. I en del fall har symptomen återkommit vid behandling, vilket antyder ett kausalt samband. Filgrastim skall avslutas permanent hos patienter som upplever en allvarlig allergisk reaktion.

Enstaka fall av sicklecellkriser har rapporterats hos patienter med sicklecellssjukdom (se avsnitt 4.4).

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
<i>Metabolism och nutrition</i>	Mycket vanliga	Förhöjt alkalisk fosfatas, förhöjt LDH, förhöjd urinsyra
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Vanliga	Huvudvärk
<i>Blodkärl</i>	Sällsynta	Vaskulära rubbningar, aortit
	Mindre vanliga	Kapillärläckagesyndrom*
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	Vanliga	Hosta, ont i halsen
	Mycket sällsynta	Lunginfiltrat
<i>Magtarmkanalen</i>	Mycket vanliga	Illamående/kräkningar
	Vanliga	Förstoppning, anorexi, diarré, inflammation i slemhinnorna
<i>Lever och gallvägar</i>	Mycket vanliga	förhöjt GGT-värde
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Vanliga	Alopeci, hudutslag
	Mycket sällsynta	Sweets syndrom, kutan vaskulit
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	Mycket vanliga	Bröstmärta, muskel- och skelettvärk
	Mycket sällsynta	Exacerbation av reumatoid artrit
<i>Njurar och urinvägar</i>	Mycket sällsynta	Påverkan på urinvägarna
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Vanliga	Trötthet, allmän svaghet
	Mindre vanliga	Ospecifik smärta
	Mycket sällsynta	Allergisk reaktion
*Se delavsnittet "Beskrivning av valda biverkningar" i avsnitt 4.8.		

Mobilisering av perifera stamceller hos friska donatorer

Den vanligaste rapporterade biverkningen var mild till måttlig övergående muskel- och skelettvärk. Leukocyten (leukocyter > 50 x 10⁹/l) observerades hos 41 % av donatorerna och övergående

trombocytopeni (trombocyter < 100 x 10⁹/l) hos 35 % av donatorerna efter administrering av filgrastim och leukaferes.

Övergående mindre höjningar av alkalisk fosfatas, LDH, ASAT (aspartataminotransferas i serum) och urinsyra har rapporterats hos friska donatorer som har behandlats med filgrastim. Dessa gav inga kliniska sequela.

Exacerbation av artritssymtom har observerats i mycket sällsynta fall.

Symtom som tyder på svåra allergiska reaktioner har rapporterats i mycket sällsynta fall.

Huvudvärk troligen orsakad av filgrastim har rapporterats i studier med perifera stamcellsdonatorer.

Vanliga men normalt asymtomatiska fall av splenomegali och mycket sällsynta fall av mjältruftur har rapporterats hos friska donatorer och patienter efter behandling med G-CSFs (se avsnitt 4.4).

Pulmonella biverkningar (hemoptys, lungblödning, lunginfiltrat, dyspné och hypoxi) har i mycket sällsynta fall rapporterats hos friska donatorer efter marknadsföringen (se avsnitt 4.4).

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Mycket vanliga	Leukocytos, trombocytopeni
	Mindre vanliga	Mjältrubning
<i>Metabolism och nutrition</i>	Vanliga	Förhöjt alkalisk fosfatas, förhöjt LDH
	Mindre vanliga	Förhöjt ASAT, hyperurikemi
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Mycket vanliga	Huvudvärk
<i>Blodkärl</i>	Mindre vanliga	Kapillärläckagesyndrom*
	Sällsynta	Aortit
<i>Muskuloskeletal systemet och bindväv</i>	Mycket vanliga	Muskel- och skelettvärk
	Mindre vanliga	Exacerbation av reumatoid artrit
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Mindre vanliga	Svår allergisk reaktion
*Se delavsnittet "Beskrivning av valda biverkningar" i avsnitt 4.8.		

Patienter med SCN

Biverkningar relaterade till filgrastimbehandling hos patienter med svår kronisk neutropeni har rapporterats och för några av dessa tycks frekvensen avta med tiden.

De vanligaste biverkningarna av filgrastim var bensmärta och allmän muskel- och skelettvärk.

Andra biverkningar som har observerats är mjälteförstoring, vilken kan vara progressiv i en minoritet av fallen, samt trombocytopeni. Huvudvärk och diarré har rapporterats kort efter filgrastimbehandlingens start hos färre än 10 % av patienterna. Anemi och näsblödning har också rapporterats.

Övergående förhöjda serumvärden av urinsyra i serum, laktatdehydrogenas och alkalisk fosfatas utan kliniska symtom observerades. Övergående måttlig nedgång i blodglukosvärde (icke-fastevärde) har också observerats.

Biverkningar som möjligen kan relateras till filgrastimbehandling och som förekom hos < 2 % av patienterna med svår kronisk neutropeni var reaktion vid injektionsstället, huvudvärk, hepatomegali, artralgi, alopeci, osteoporos och utslag.

Under långtidsbehandling har kutan vaskulit rapporterats hos 2 % av patienter med svår kronisk neutropeni. Proteinuri/hematuri har rapporterats i mycket sällsynta fall.

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Mycket vanliga	Anemi, splenomegali
	Vanliga	Trombocytopeni
	Mindre vanliga	Mjältrubbning
<i>Metabolism och nutrition</i>	Mycket vanliga	Sänkt glukos, förhöjt alkalisk fosfatas, förhöjt LDH, hyperurikemi
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Vanliga	Huvudvärk
<i>Blodkärl</i>	Sällsynta	Aortit
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	Mycket vanliga	Näsblödning
<i>Magtarmkanalen</i>	Vanliga	Diarré
<i>Lever och gallvägar</i>	Vanliga	Hepatomegali
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Vanliga	Alopeci, kutan vaskulit, smärta vid injektionsstället, utslag
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	Mycket vanliga	Muskel- och skelettvärk
	Vanliga	Osteoporos
<i>Njurar och urinvägar</i>	Mindre vanliga	Hematuri, proteinuri

Patienter med HIV

De enda biverkningar som i kliniska studier konsekvent ansågs vara relaterade till behandling med filgrastim var muskel- och skelettvärk, främst mild till måttlig bensmärta och myalgi. Incidensen liknade den som rapporterats för cancerpatienter.

Mjältförstoring rapporterades vara relaterat till behandling med filgrastim hos < 3 % av patienterna. I samtliga fall var den mild till måttlig vid palpation och förloppet var benign. Ingen patient hade diagnosen hypersplenism och ingen genomgick splenektomi. Orsakssambandet med filgrastim är oklart då mjältförstoring är ett vanligt fynd hos patienter med HIV-infektion och förekommer i olika grad hos de flesta AIDS-patienter.

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Vanliga	Mjältrubbning
<i>Blodkärl</i>	Sällsynta	Aortit
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	Mycket vanliga	Muskel- och skelettvärk

Beskrivning av valda biverkningar

Fall av kapillärläckagesyndrom har rapporterats efter marknadsintroduktionen i samband med användning av G-CSF. Dessa fall har normalt drabbat patienter med långt framskridna tumörsjukdomar, sepsis, som behandlas med flera kemoterapipreparat eller som genomgår aferes (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats.

Utsättning av filgrastimbehandling resulterar vanligen i en 50 % nedgång i antalet cirkulerande neutrofila granulocyter inom 1 till 2 dagar, med återgång till normalnivå inom 1 till 7 dagar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunstimulerande medel, kolonistimulerande faktorer, ATC-kod: L03AA02

Ratiograstim tillhör gruppen ”biosimilars”. Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Humant G-CSF är ett glykoprotein som reglerar produktion och frisättning av funktionella neutrofila granulocyter från benmärg. Ratiograstim innehållande r-metHuG-CSF (filgrastim) orsakar en markant ökning av antalet neutrofila granulocyter i perifert blod inom 24 timmar efter administrering, samt en mindre ökning av antalet monocytter. I vissa fall av SCN kan filgrastim även inducera en mindre ökning av antalet cirkulerande eosinofila och basofila granulocyter i förhållande till basvärdet. En del av dessa patienter kan ha eosinofili eller basofili före behandlingen. Ökningen av antalet neutrofila granulocyter är dosberoende vid rekommenderad dos. Neutrofila granulocyter som produceras i samband med behandling med filgrastim uppvisar normal eller ökad funktion i tester av kemotaxi och fagocytos. Vid avslutad filgrastimbehandling minskar antalet cirkulerande neutrofila granulocyter med 50 % inom 1 till 2 dagar och återgår till normala värden inom 1 till 7 dagar.

Behandling med filgrastim till patienter som behandlas med cytotoxisk kemoterapi leder till en signifikant minskning av förekomst, svårighetsgrad och duration av neutropeni och febril neutropeni. Behandling med filgrastim minskar signifikant den febrila neutropenitiden, antibiotikaanvändningen och sjukhusvistelsen efter induktionskemoterapi vid akut myeloisk leukemi eller myeloablativ behandling följt av benmärgstransplantation. Incidensen av feber och dokumenterade infektioner minskade inte vid någon av dessa behandlingar. Durationen av feber minskade inte hos patienter som genomgick myeloablativ behandling följt av benmärgstransplantation.

Behandling med filgrastim, enbart eller efter kemoterapi, mobiliserar hematopoetiska stamceller till perifert blod. Dessa autologa perifera stamceller kan skördas och infunderas efter cytotoxisk kemoterapi i högdos, antingen istället för eller som tillägg till benmärgstransplantation. Infusion av perifera stamceller påskyndar hematopoiesens återhämtning och minskar durationen för risk för blödningskomplikationer och behovet av trombocytransfusioner.

Mottagare av allogena perifera stamceller mobiliserade med filgrastim erhöll signifikant snabbare hematologisk återhämtning, vilket gav en signifikant kortare tid för trombocytåterhämtning utan behandlingsstöd jämfört med vid allogen benmärgstransplantation.

En retrospektiv europeisk studie som utvärderade användningen av G-CSF efter allogen benmärgstransplantation hos patienter med akuta leukemier tydde på en ökad risk för GvHD, behandlingsrelaterad mortalitet (TRM) och mortalitet när G-CSF administrerades. I en separat retrospektiv internationell studie på patienter med akuta och kroniska myelogenous leukemier sågs ingen effekt på risken för GvHD, TRM och mortalitet. I en metaanalys av studier av allogen transplantation,

som inkluderade resultaten av nio prospektiva, randomiserade prövningar, 8 retrospektiva studier och 1 fall-kontrollstudie, påvisades ingen effekt på riskerna för akut GvHD, kronisk GvHD eller tidig behandlingsrelaterad mortalitet.

Relativ risk (95 % KI) för GvHD och TRM efter behandling med G-CSF efter benmärgstransplantation					
<i>Publikation</i>	<i>Studieperiod</i>	<i>N</i>	<i>Akut GvHD av grad II-IV</i>	<i>Kronisk GvHD</i>	<i>TRM</i>
Metaanalys (2003)	1986-2001 ^a	1 198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Europeisk retrospektiv studie (2004)	1992-2002 ^b	1 789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Internationell retrospektiv studie (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 Analysen inkluderade studier som inbegrep benmärgstransplantation under denna period; några studier använde GM-CSF (granulocyt-makrofagkolistimulerande faktor)					
^b Analysen inkluderar patienter som genomgick benmärgstransplantation under denna period					

Hos majoriteten av friska donatorer, som före allogena perifer stamcellstransplantation behandlas med filgrastim för mobilisering av perifera stamceller, fås en skörd av 4×10^6 CD34⁺-celler/kg av mottagarens kroppsvikt efter två leukafeser. Friska donatorer ges en subkutan dos om 10 mikrog/kg/dag under 4 till 5 dagar i följd.

Behandling med filgrastim till patienter, barn eller vuxna, med svår kronisk neutropeni (svår kongenital, cyklisk och idiopatisk neutropeni) inducerar en ihållande ökning av antalet neutrofila granulocyter i perifert blod och en reduktion av antalet infektioner och relaterade händelser.

Behandling med filgrastim normaliserar antalet neutrofila granulocyter hos patienter med HIV-infektion. Detta underlättar planerad dosering av antivirala och/eller andra myelosuppressiva läkemedel. Det finns inga belägg för att HIV-infekterade patienter som behandlas med filgrastim visar en ökning i HIV-replikation.

Som andra hematopoetiska tillväxtfaktorer har G-CSF visat *in vitro* stimulerande egenskaper på humana endotelceller.

Effekten och säkerheten av Ratiograstim har utvärderats i randomiserade, kontrollerade studier i fas III av bröstcancer, lungcancer och non-Hodgkinlymfom. Det fanns inga relevanta skillnader mellan Ratiograstim och referensprodukten avseende duration av svår neutropeni och incidens av febril neutropeni.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Randomiserade, singelblinda crossover-studier med singeldos på 196 friska frivilliga visade att Ratiograstims farmakokinetiska profil var jämförbar med referensproduktens efter subkutan och intravenös administrering.

Clearance av filgrastim har visats följa första ordningens farmakokinetik både efter subkutan och intravenös administrering. Halveringstiden för elimination av filgrastim i serum är cirka 3,5 timmar och clearance är ungefär 0,6 ml/min/kg. Kontinuerlig infusion av filgrastim över en period på upp till 28 dagar till patienter som återhämtar sig efter autolog benmärgstransplantation, visade inga tecken på läkemedelsackumulering och resulterade i jämförbara halveringstider. Det finns en positiv linjär korrelation mellan dos och serumkoncentration av filgrastim både vid intravenös och subkutan administrering. Efter subkutan administrering av rekommenderade doser bibehölls

serumkoncentrationer över 10 ng/ml under 8 till 16 timmar. Distributionsvolymen i blod är cirka 150 ml/kg.

Hos cancerpatienter var den farmakokinetiska profilen för Ratiograstim och referensprodukten jämför efter engångsdos och upprepad dos vid subkutan administrering.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, gentoxicitet och lokal tolerans visade inte några särskilda risker för människa.

Prekliniska data från gängse studier avseende allmäntoxicitet visade förväntade farmakologiska effekter inklusive ökat antal leukocyter, myeloid hyperplasi i benmärg, extramedullär hematopoies och mjältförstoring.

Ingen effekt observerades varken på fertiliteten eller dräktigheten hos råttor. Det finns inga bevis från studier på råttor och kaniner att filgrastim är teratogent. En ökad förekomst av embryoförlust har observerats hos kaniner, men inga missbildningar har setts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Ättiksyra
Natriumhydroxid
Sorbitol (E420)
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ratiograstim skall inte spädas i natriumkloridlösning.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

Utspädd filgrastim kan adsorberas till glas- och plastmaterial utom när det är utspätt som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

30 månader.

Efter utspädning: Den spädda lösningen för infusion har visat kemisk och fysikalisk stabilitet i 24 timmar vid 2 °C till 8 °C. Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden och förvaringsbetingelser användarens ansvar. Förvaringstiden skall normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C till 8 °C såvida inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förfylld spruta av typ I glas med en permanent fastsatt kanyl av rostfritt stål med eller utan säkerhetsanordning för att förhindra nålstick och återanvändning.

Förpackning innehållande 1, 5 eller 10 förfyllda sprutor med 0,8 ml vätska , eller multiförpackningar innehållande 10 (2 förpackningar med 5) förfyllda sprutor med 0,8 ml vätska.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Vid behov kan Ratiograstim spädas i 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för infusion.

Spädning till en slutkoncentration mindre än 0,2 MIE (2 mikrog) per ml rekommenderas aldrig.

Lösningen skall inspekteras visuellt före användning. Bara klara lösningar utan partiklar skall användas.

För patienter som behandlas med filgrastim spätt till en koncentration lägre än 1,5 MIE (15 mikrog) per ml bör humant serumalbumin (HSA) tillföras till en slutkoncentration av 2 mg/ml.

Exempel: Vid en slutlig injektionsvolym av 20 ml då totaldosen av filgrastim är lägre än 30 MIE (300 mikrog) skall man tillsätta 0,2 ml 20 % human serumalbuminlösning.

Utspädd i 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för infusion är Ratiograstim kompatibelt med glas och flera olika plaster, så som PVC, polyolefin (kopolymer av polypropen och polyeten) och polypropen.

Ratiograstim innehåller inget konserveringsmedel. Beroende på risken för mikrobiell kontaminering är Ratiograstim i förfyllda sprutor endast avsedda för engångsbruk.

Oavsiktlig nedfrysning påverkar inte stabiliteten hos Ratiograstim negativt.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/444/005
EU/1/08/444/006
EU/1/08/444/007
EU/1/08/444/008
EU/1/08/444/011
EU/1/08/444/012

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15 september 2008

Datum för den senaste förnyelsen: 19 juli 2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

SICOR Biotech UAB
Molėtų pl. 5
08409 Vilnius
Litauen

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Teva Biotech GmbH
Dornierstraße 10
89079 Ulm
Tyskland

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Yttre förpackning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ratiograstim 30 MIE/0,5 ml injektions- eller infusionsvätska, lösning

filgrastim

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En förfylld spruta innehåller 30 miljoner internationella enheter (MIE) (300 mikrogram) filgrastim i 0,5 ml (60 MIE/ml, 600 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumhydroxid, ättiksyra, sorbitol, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor. Läs bipacksedeln före användning.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektions- eller infusionsvätska, lösning

1 förfylld spruta med 0,5 ml

1 förfylld spruta med säkerhetsanordning med 0,5 ml

5 förfyllda sprutor med 0,5 ml

5 förfyllda sprutor med säkerhetsanordning med 0,5 ml

10 förfyllda sprutor med 0,5 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning och intravenös användning.

Endast för engångsbruk.

Ta enligt följande:

Ruta för förskrivna dos

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

Efter utspädning är hållbarheten 24 timmar.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/444/001 1 förfylld spruta
EU/1/08/444/002 5 förfyllda sprutor
EU/1/08/444/004 10 förfyllda sprutor
EU/1/08/444/009 1 förfylld spruta med säkerhetsanordning
EU/1/08/444/010 5 förfyllda sprutor med säkerhetsanordning

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ratiograstim 30 MIE/0,5 ml

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Yttre förpackning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ratiograstim 48 MIE/0,8 ml injektions- eller infusionsvätska, lösning

filgrastim

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En förfylld spruta innehåller 48 miljoner internationella enheter (MIE) (480 mikrogram) filgrastim i 0,8 ml (60 MIE/ml, 600 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumhydroxid, ättiksyra, sorbitol, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor. Läs bipacksedeln före användning.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektions- eller infusionsvätska, lösning.

1 förfylld spruta med 0,8 ml

1 förfylld spruta med säkerhetsanordning med 0,8 ml

5 förfyllda sprutor med 0,8 ml

5 förfyllda sprutor med säkerhetsanordning med 0,8 ml

10 förfyllda sprutor med 0,8 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning och intravenös användning.

Endast för engångsbruk.

Ta enligt följande:

Ruta för förskrivna dos

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

Efter utspädning är hållbarheten 24 timmar.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/444/005 1 förfylld spruta
EU/1/08/444/006 5 förfyllda sprutor
EU/1/08/444/008 10 förfyllda sprutor
EU/1/08/444/011 1 förfylld spruta med säkerhetsanordning
EU/1/08/444/012 5 förfyllda sprutor med säkerhetsanordning

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ratiograstim 48 MIE/0,8 ml

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:

SN:

NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Yttre etikett till multipelförpackning med blue box

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Ratiograstim 30 MIE/0,5 ml injektions- eller infusionsvätska.

Filgrastim

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje förfylld spruta innehåller 30 miljoner internationella enheter [MIE] (300 mikrogram) filgrastim i 0,5 ml (60 MIE/ml, 600 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumhydroxid, ättiksyra, sorbitol, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor. Läs bipacksedeln före användning.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektions- eller infusionsvätska, lösning.

Multipelförpackning: 10 (2 förpackningar med 5) förfyllda sprutor med 0,5 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning och intravenös användning.

Endast för engångsbruk.

Ta enligt följande:

Ruta för förskrivna dos

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDINGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

Efter utspädning är hållbarheten 24 timmar.

9. SÄRSKILDA FÖRVARNINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

ratiopharm GmbH
Graf-Arco Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/444/003 2 x 5 förfyllda sprutor.

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Yttre etikett till multipelförpackning med blue box

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ratiograstim 48 MIE/0,8 ml injektions- eller infusionsvätska.

Filgrastim

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje förfylld spruta innehåller 48 miljoner internationella enheter [MIE] (480 mikrogram) filgrastim i 0,8 ml (60 MIE/ml, 600 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumhydroxid, ättiksyra, sorbitol, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor. Läs bipacksedeln före användning.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektions- eller infusionsvätska, lösning.

Multipelförpackning: 10 (2 förpackningar med 5) förfyllda sprutor med 0,8 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning och intravenös användning.

Endast för engångsbruk.

Ta enligt följande:

Ruta för förskrivna dos

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDINGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

Efter utspädning är hållbarheten 24 timmar.

9. SÄRSKILDA FÖRVARNINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

ratiopharm GmbH
Graf-Arco Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/444/007 2 x 5 förfyllda sprutor.

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:

SN:

NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ MELLANKARTONGEN

Multipelförpackning – utan blue box

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ratiograstim 30 MIE/0,5 ml injektions- eller infusionsvätska.

Filgrastim

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje förfylld spruta innehåller 30 miljoner internationella enheter [MIE] (300 mikrogram) filgrastim i 0,5 ml (60 MIE/ml, 600 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumhydroxid, ättiksyra, sorbitol, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor. Läs bipacksedeln före användning.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektions- eller infusionsvätska, lösning.

5 förfyllda sprutor med 0,5 ml. Del av multipelförpackning, kan inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning och intravenös användning.

Endast för engångsbruk.

Ta enligt följande:

Ruta för förskrivna dos

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

Efter utspädning är hållbarheten 24 timmar.

9. SÄRSKILDA FÖRVARNINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

ratiopharm GmbH
Graf-Arco Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/444/003 2 x 5 förfyllda sprutor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ratiograstim 30 MIE/0,5 ml

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ MELLANKARTONGEN

Multipelförpackning – utan blue box

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Ratiograstim 48 MIE/0,8 ml injektions- eller infusionsvätska.

Filgrastim

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje förfylld spruta innehåller 48 miljoner internationella enheter [MIE] (480 mikrogram) filgrastim i 0,8 ml (60 MIE/ml, 600 mikrogram/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumhydroxid, ättiksyra, sorbitol, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor. Läs bipacksedeln före användning.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektions- eller infusionsvätska, lösning.

5 förfyllda sprutor med 0,8 ml. Del av multipelförpackning, kan inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning och intravenös användning.

Endast för engångsbruk.

Ta enligt följande:

Ruta för förskrivna dos

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDINGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

Efter utspädning är hållbarheten 24 timmar.

9. SÄRSKILDA FÖRVARNINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

ratiopharm GmbH
Graf-Arco Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/444/007 2 x 5 förfyllda sprutor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ratiograstim 48 MIE/0,8 ml

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Förfylld spruta

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ratiograstim 30 MIE/0,5 ml injektions- eller infusionsvätska, lösning

Filgrastim

SC

IV

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,5 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Förfylld spruta

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ratiograstim 48 MIE/0,8 ml injektions- eller infusionsvätska, lösning

Filgrastim

SC

IV

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,8 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Ratiograstim 30 MIE/0,5 ml injektions- eller infusionsvätska, lösning

Ratiograstim 48 MIE/0,8 ml injektions- eller infusionsvätska, lösning

filgrastim

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande

1. Vad Ratiograstim är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Ratiograstim
3. Hur du använder Ratiograstim
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Ratiograstim ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
7. Information om hur du ger dig själv en injektion
8. Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal

1. Vad Ratiograstim är och vad det används för

Vad Ratiograstim är

Ratiograstim innehåller den aktiva substansen filgrastim. Filgrastim är ett protein framställt genom bioteknologi i bakterier som kallas *Escherichia coli*. Det tillhör en grupp av proteiner som kallas cytokiner och liknar i mycket hög grad ett naturligt protein (granulocytkolonistimulerande faktor [G-CSF]) som produceras i kroppen. Filgrastim stimulerar benmärgen (den vävnad där nya blodceller bildas) att producera fler blodceller, särskilt en viss typ av vita blodkroppar. Vita blodkroppar är viktiga eftersom de hjälper kroppen att bekämpa infektioner.

Vad Ratiograstim används för

Din läkare har ordinerat Ratiograstim för att hjälpa din kropp att producera flera vita blodkroppar.

Din läkare kommer att berätta varför du behandlas med Ratiograstim.

Ratiograstim används vid

- behandling med cytostatika;
- benmärgstransplantation ;
- svår kronisk neutropeni (lågt antal vita blodkroppar);
- neutropeni hos HIV-patienter;
- perifer stamcellsmobilisering (för stamcellsdonation).

2. Vad du behöver veta innan du använder Ratiograstim

Använd inte Ratiograstim

- om du är allergisk mot filgrastim eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Ratiograstim

- om du får hosta, feber och svårt att andas, vilket kan bero på en lungsjukdom (se avsnitt ”4. Eventuella biverkningar”).
- om du har sicklecellsjukdom (en ärftlig sjukdom som kännetecknas av sickleformade röda blodkroppar).
- om du får smärta till vänster i övre buken eller vid skuldran, vilket kan bero på problem med mjälten (se avsnitt ”4. Eventuella biverkningar”).
- om du har särskilda blodsjukdomar (t.ex. Kostmans syndrom, myelodysplastiskt syndrom, olika typer av leukemi).
- om du har osteoporos. Läkaren kan kontrollera bentätheten regelbundet.
- om du har någon annan sjukdom, speciellt om du tror att du har en infektion.

Inflammation i aortan (det stora blodkärl som transporterar blod från hjärtat och ut i kroppen) har rapporterats med frekvensen ”sällsynt” hos cancerpatienter och friska donatorer. Symtomen kan innefatta feber, buksmärta, sjukdomskänsla, ryggsmärta och ökade inflammatoriska markörer. Tala om för din läkare om du upplever dessa symtom.

Tala om för läkaren eller sjuksköterskan att du behandlas med Ratiograstim om du ska genomgå en benscanning.

Du kommer att behöva lämna blodprov regelbundet under behandlingen med Ratiograstim för att kontroll av antalet neutrofila granulocyter och andra vita blodkroppar i blodet. Detta ger läkaren information om hur bra behandlingen fungerar och visar även om behandlingen behöver fortsätta.

Andra läkemedel och Ratiograstim

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Använd inte Ratiograstim inom 24 timmar före eller 24 timmar efter din kemoterapi.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Ratiograstim har inte undersökts på gravida kvinnor. Därför kan läkaren besluta att du inte bör ta denna medicin.

Det är okänt om filgrastim passerar över till bröstmjölk. Därför kan läkaren besluta att du inte bör ta denna medicin om du ammar.

Körförmåga och användning av maskiner

Ifall du känner dig trött skall du inte köra eller använda farliga verktyg eller maskiner.

Ratiograstim innehåller sorbitol och natrium

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per förfylld spruta, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du använder Ratiograstim

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos är...

Den mängd Ratiograstim du behöver beror på vilket tillstånd du tar Ratiograstim för och på din kroppsvikt. Läkaren talar om för dig när du ska sluta ta Ratiograstim. Det är helt normalt att genomgå flera behandlingsperioder med Ratiograstim.

Ratiograstim och behandling med cytostatika

Vanlig dos är 0,5 miljoner internationella enheter (MIE) per kilogram kroppsvikt dagligen. Till exempel om du väger 60 kg kommer din dagliga dos att vara 30 miljoner internationella enheter (MIE). Vanligtvis får du första dosen Ratiograstim tidigast 24 timmar efter cytostatikabehandling. Behandlingen pågår vanligtvis i 14 dagar. Vid vissa sjukdomstyper kan emellertid längre behandling upp till ungefär en månad behövas.

Ratiograstim och benmärgstransplantation

Vanlig startdos är 1 miljon internationella enheter (MIE) per kilogram kroppsvikt dagligen. Till exempel om du väger 60 kg kommer din dagliga dos att vara 60 miljoner internationella enheter (MIE). Vanligtvis får du första dosen Ratiograstim tidigast 24 timmar efter cytostatikabehandling men inom 24 timmar efter att du har fått din benmärgstransfusion. Efter detta undersöker läkaren ditt blod dagligen för att få veta hur bra behandlingen fungerar och vilken dos som är lämplig för dig. Behandlingen pågår tills mängden vita blodkroppar i ditt blod når ett visst värde.

Ratiograstim och svår kronisk neutropeni

Vanlig startdos ligger mellan 0,5 miljoner och 1,2 miljoner internationella enheter (MIE) per kilogram kroppsvikt dagligen som engångsdos eller fördelat på flera doser. Efter detta undersöker läkaren ditt blod för att få veta hur bra behandlingen fungerar och för att hitta den dos som passar dig bäst. Långtidsbehandling med Ratiograstim krävs för neutropeni.

Ratiograstim och HIV-infektion

Vanlig startdos ligger mellan 0,1 och 0,4 miljoner internationella enheter (MIE) per kilogram kroppsvikt dagligen. Läkaren kommer att undersöka ditt blod regelbundet för att få veta hur bra behandlingen fungerar. När antalet vita blodkroppar i blodet har återgått till det normala kan dosfrekvensen eventuellt minskas till färre än en per dag. Läkaren fortsätter att undersöka ditt blod regelbundet och rekommenderar den bästa dosen för dig. Långtidsbehandling med Ratiograstim kan krävas för att uppehålla normalt antal vita blodkroppar i blodet.

Ratiograstim och perifer stamcellstransplantation

Om du donerar stamceller till dig själv ligger vanlig dos mellan 0,5 miljoner och 1 miljon internationella enheter (MIE) per kilogram kroppsvikt dagligen. Ratiograstimbehandlingen kommer att pågå upp till 2 veckor och i exceptionella fall längre. Läkaren kontrollerar ditt blod för att avgöra när det är den bästa tiden att samla stamceller.

Om du donerar stamceller till en annan person är vanlig dos 1 miljon internationella enheter (MIE) per kilogram kroppsvikt dagligen. Ratiograstimbehandlingen kommer att pågå i 4 till 5 dagar.

Administreringsätt

Denna medicin ges med injektion, antingen genom intravenös (IV) infusion (dropp) eller en subkutan (SC) injektion (i vävnaden strax under huden). Om du får denna medicin genom subkutan injektion kan läkaren föreslå att du lär dig att ge dig själv injektionerna. Läkaren eller sköterskan ger dig instruktioner om hur du ska göra. Försök inte ge injektioner själv utan denna träning. En del av informationen du behöver ges i slutet av denna bipacksedel, men korrekt behandling av din sjukdom kräver nära och ständigt samarbete med läkaren.

Om du har använt för stor mängd av Ratiograstim

Om du använt för stor mängd av Ratiograstim ska du kontakta din läkare eller apotekspersonal så snart som möjligt.

Om du har glömt att använda Ratiograstim

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd injektion.

Om du slutar att använda Ratiograstim

Tala med din läkare innan du slutar ta Ratiograstim.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Viktiga biverkningar

- Allergiska reaktioner som hudutslag, upphöjda och kliande områden på huden och allvarliga allergiska reaktioner med svaghet, blodtrycksfall, svårigheter att andas och svullnad av ansiktet har rapporterats. Om du tror du har en sådan reaktion ska du sluta injicera Ratiograstim och söka läkarvård omedelbart.
- Ökad mjältstorlek och mycket sällsynta fall av mjältbristningar har rapporterats. Enstaka fall av mjältbristning orsakade dödsfall. Det är viktigt att kontakta läkare omedelbart om du får **ont i övre vänstra sidan av buken eller vid vänster skuldra** eftersom detta kan tyda på problem med mjälten.
- Hosta, feber, svårigheter eller smärtor när du andas kan vara tecken på ett allvarligt problem som lunginflammation och akut andnödssyndrom, som kan vara orsaka dödsfall. Om du har feber eller något av dessa symtom, är det viktigt att du omedelbart kontaktar läkare.
- Det är viktigt att du kontaktar läkare omedelbart om du får någon av följande eller en kombination av följande biverkningar:
svullnader eller vätskeansamlingar, vilket kan vara förknippat med att urinering sker mer sällan än vanligt, andningssvårigheter, svullen buk och en känsla av övermättnad, samt en allmän trötthetskänsla. Dessa symtom utvecklas ofta i snabb takt.
Dessa symtom kan vara tecken på ett mindre vanligt tillstånd (kan drabba upp till 1 av 100 personer) som kallas "kapillärläckagesyndrom" och som gör att blod läcker från små blodkärl ut i kroppen. Detta tillstånd måste behandlas omedelbart.
- Ifall du lider av sickel cell anemi är det viktigt att du informerar din läkare innan du börjar injicera Ratiograstim. Filgrastim kan i vissa fall förvärra sjukdomen.
- Det är mycket vanligt (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer) att filgrastim ger skelett- och muskelvärk. Fråga din läkare vilken medicin du kan ta för att lindra värken.

Du kan dessutom uppleva följande biverkningar:

Hos cancerpatienter

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- förhöjda värden av vissa lever- eller blodzymer; höga värden av urinsyra i blodet
- illamående; kräkningar
- värk i bröstet.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- huvudvärk
- hosta; ont i halsen
- förstoppning; förlorad aptit; diarré; sår och smärtsam inflammation i munslemhinnan (mukosit)

- håravfall; utslag
- trötthet; allmän svaghet.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- odefinierbar smärta.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer):

- **blodkärlsrubbnings** som kan orsaka smärta, rodnad och uppsvällning i extremiteterna
- inflammation i aortan (det stora blodkärl som transporterar blod från hjärtat och ut i kroppen), se avsnitt 2.

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer):

- plommonfärgade, upphöjda, smärtsamma förändringar på armar och ben (ibland i ansiktet och på halsen) tillsammans med feber (Sweets syndrom); inflammerade blodkärl, ofta med utslag
- försämrad reumatisk värk
- smärta vid urinering eller svårighet att urinera.

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):

- avstötning av transplanterad benmärg
- tillfälligt lågt blodtryck
- värkande och svullna leder som vid gikt.

Hos friska stamcellsdonatorer

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- ökning av vita blodkroppar; lågt antal blodplättar som kan öka risken för blödningar och blåmärken
- huvudvärk.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- förhöjda värden av vissa blodenzymmer.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- förhöjda värden av vissa leverenzymmer; höga värden av urinsyra i blodet
- försämrad reumatisk värk.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer):

- inflammation i aortan (det stora blodkärl som transporterar blod från hjärtat och ut i kroppen), se avsnitt 2.

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):

- hosta; feber och andningssvårigheter eller blodiga upphostningar.

Hos patienter med svår kronisk neutropeni

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- lågt antal röda blodkroppar som kan göra huden blek och orsaka en känsla av svaghet eller andnöd
- låga glukosvärden i blodet; förhöjda värden av vissa blodenzymmer; höga värden av urinsyra i blodet
- näsblod.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- lågt antal blodplättar som kan öka risken för blödningar och blåmärken
- huvudvärk
- diarré

- förstorad lever
- håravfall; inflammation i blodkärl, ofta med utslag; smärta vid injektionsstället; utslag
- minskad mängd kalcium i benvävnaden; ledvärk.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- blod i urinen; protein i urinen.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer):

- inflammation i aortan (det stora blodkärl som transporterar blod från hjärtat och ut i kroppen), se avsnitt 2.

Hos patienter med HIV-infektion

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer):

- inflammation i aortan (det stora blodkärl som transporterar blod från hjärtat och ut i kroppen), se avsnitt 2.

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Ratiograstim ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på yttre förpackningen och den förfyllda sprutan efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Använd inte detta läkemedel om det är grumligt eller innehåller partiklar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är filgrastim. En ml injektions- eller infusionsvätska innehåller 60 miljoner internatinella enheter [MIE] (600 mikrogram) filgrastim
Ratiograstim 30 MIE/0,5 ml: En förfylld spruta innehåller 30 miljoner internationella enheter [MIE] (300 mikrogram) filgrastim i 0,5 ml vätska.
Ratiograstim 48 MIE/0,8 ml: En förfylld spruta innehåller 48 miljoner internationella enheter [MIE] (480 mikrogram) filgrastim i 0,8 ml vätska.
- Övriga innehållsämnen är natriumhydroklorid, ättiksyra, sorbitol, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Ratiograstim är en injektions- eller infusionsvätska, lösning, i en förfylld spruta med eller utan säkerhetsanordning. Ratiograstim är en klar och färglös lösning. Varje förfylld spruta innehåller antingen 0,5 ml eller 0,8 ml vätska.

Ratiograstim levereras i förpackningar med 1, 5 eller 10 förfyllda sprutor eller i multipelförpackningar med 10 (2 paket med 5) förfyllda sprutor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

Tillverkare

Teva Biotech GmbH
Dornierstraße 10
89079 Ulm
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 0203

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 731 402 02

Nederland

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

Eesti

UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E., Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā
Tel: +371 673 23 666

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

7. Information om hur du ger dig själv en injektion

Detta avsnitt innehåller information om hur du ger dig själv en injektion med Ratiograstim. Det är viktigt att du inte försöker ge dig själv en injektion utan att först ha fått särskild träning av din läkare eller sköterska. Om du inte är säker på hur du ger dig själv en injektion, eller om du har frågor, kontakta din läkare eller sköterska för att få hjälp.

Det är viktigt att du kastar använda sprutor i en punkteringssäker behållare.

Hur ger jag mig själv en injektion med Ratiograstim?

Injektionen ska ges i vävnaden strax under huden. Detta kallas en subkutan injektion. Injektionerna ska tas ungefär samma tid varje dag.

Utrustning som du behöver

För att ge dig själv en subkutan injektion behöver du följande:

- en förfylld spruta med Ratiograstim
- spritkompresser eller liknande
- en punkteringssäker behållare (plastbehållare från sjukhuset eller apoteket) så att du kan kasta använda sprutor säkert.

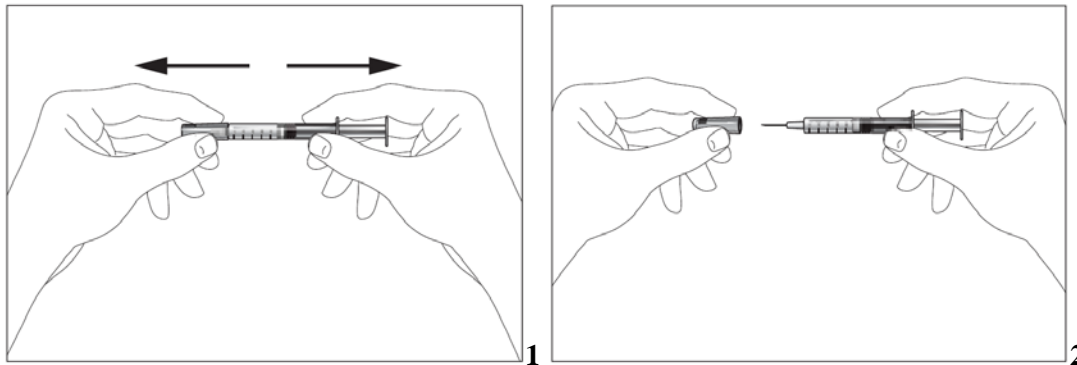
Vad bör jag göra innan jag ger mig själv en subkutan injektion med Ratiograstim?

1. Försök att ta injektionen ungefär samma tid varje dag.
2. Ta din förfyllda spruta med Ratiograstim ur kylskåpet.
3. Kontrollera utgångsdatum på den förfyllda sprutans etikett (Utg.dat.). Använd den inte om datumet har passerat den sista dagen i den månad som anges.
4. Kontrollera utseendet hos Ratiograstim. Det måste vara en klar och färglös vätska. Om den innehåller partiklar ska du inte använda den.
5. Injektionen känns behagligare om du låter den förfyllda sprutan ligga i 30 minuter för att uppnå rumstemperatur eller håller den försiktigt i din hand under några minuter. Värm inte upp Ratiograstim på något annat sätt (värm t.ex. inte upp sprutan i mikrovågsugn eller i hett vatten).
6. **Ta inte** bort skyddet på sprutan förrän du är färdig att injicera.
7. **Tvätta händerna noggrant.**
8. Sök upp en bekväm och väl upplyst plats och ställ allt du behöver inom räckhåll (den förfyllda sprutan med Ratiograstim, spritkompresser och den punkteringssäkra behållaren).

Hur förbereder jag min injektion med Ratiograstim?

Innan du injicerar Ratiograstim skall du göra följande:

1. Håll i sprutan och ta varsamt skyddet av nålen utan att vrida. Dra rakt ut på det sätt som visas i bild 1 och bild 2. Rör inte nålen och tryck inte på sprutkolven.

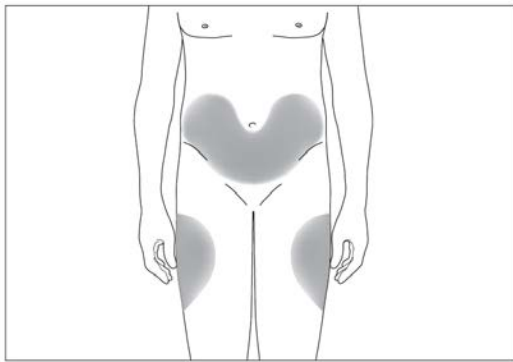


2. Du kan se en liten luftbubbla i den förfyllda sprutan. Om det finns luftbubblor i sprutan knackar du försiktigt på sprutan med fingrarna tills luftbubblorna stiger till sprutans spets. Håll sprutan så att nålen pekar uppåt och ta ut all luft från sprutan genom att trycka kolven uppåt.
3. Sprutan har en skala på cylinderbehållaren. Tryck in kolven till den siffran (ml) på sprutan som motsvarar den dos av Ratiograstim som din läkare har ordinerat.
4. Kontrollera igen för att förvissa dig om att sprutan innehåller rätt dos Ratiograstim.
5. Nu kan du använda den förfyllda sprutan.

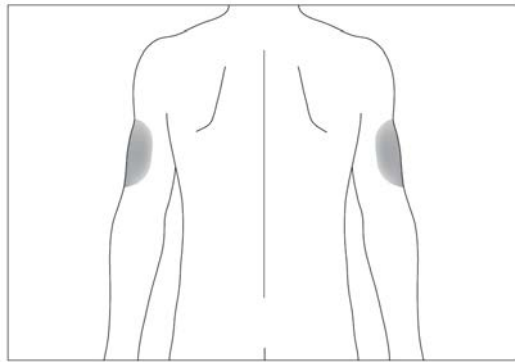
Var skall jag ta injektionen?

De lämpligaste injektionsställena är följande:

- högst upp på låren
- buken, utom området kring naveln (se bild 3).



3



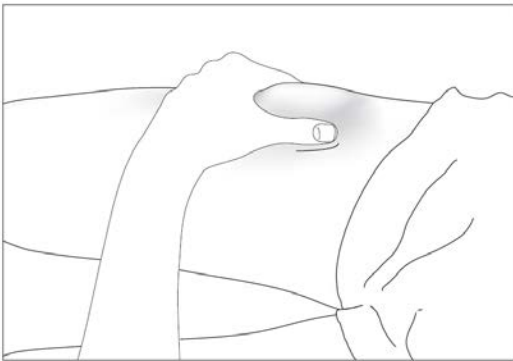
4

Om någon annan ger dig injektionen kan hon eller han också använda baksidan på dina armar (se bild 4).

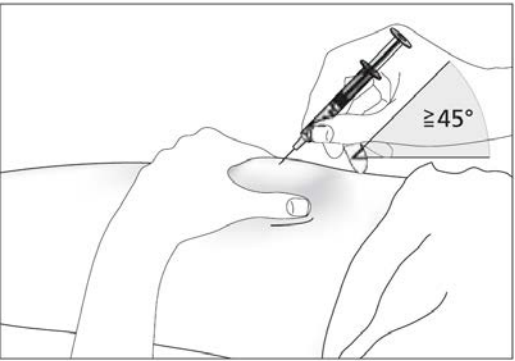
Det är bättre att växla injektionsställe varje dag för att undvika risken för smärtor på ett ställe.

Hur ger jag mig själv injektionen?

1. Desinficera huden med en spritkompress och nyp ihop huden mellan tummen och pekfingeret, utan att klämma (se bild 5).
2. Stick in nålen helt genom huden så som visats av din sköterska eller läkare (se bild 6).
3. Dra ut kolven lite för att kontrollera att nålen inte har punkterat ett blodkärl. Om du ser blod i sprutan, ta ut nålen och stick in den på ett nytt ställe.
4. Injicera vätskan långsamt och jämnt utan att släppa greppet om huden.
5. Injicera endast den dos din läkare har ordinerat.
6. När du har injicerat vätskan, ta ut nålen och släpp huden.
7. En spruta skall endast användas till en injektion. Använd inte Ratiograstim som eventuellt blivit kvar i sprutan.



5



6

Kom ihåg

Om du får problem, tveka inte att be din läkare eller sköterska om hjälp och råd.

Destruktion av använda sprutor

- Sätt inte tillbaka skyddet på använda nålar.
- Sätt använda sprutor i den punkteringssäkra behållaren och håll den utom syn- och räckhåll för barn.
- Kasta den fulla punkteringssäkra behållaren enligt föreskrifterna från läkaren, sköterskan eller apotekspersonalen.
- Kasta aldrig använda sprutor bland vanligt hushållsavfall.

8. Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal

Ratiograstim innehåller inget konserveringsmedel. Beroende på risken för mikrobiell kontaminering är Ratiograstim i förfyllda sprutor endast avsedda för engångsbruk.

Oavsiktlig nedfrysning påverkar inte stabiliteten hos Ratiograstim negativt.

Ratiograstim bör inte spädas ut i natriumkloridlösning. Detta läkemedel bör inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns nedan. Ifall filgrastim späds ut på annat sätt än de nedannämnda kan det absorberas av glas och plast.

Vid behov kan Ratiograstim spädas i 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för infusion. Spädning till en slutkoncentration mindre än 0,2 MIE (2 mikrog) per ml rekommenderas aldrig. Lösningen skall inspekteras visuellt före användning. Bara klara lösningar utan partiklar skall användas. För patienter som behandlas med filgrastim spätt till en koncentration lägre än 1,5 MIE (15 mikrog) per ml bör humant serumalbumin (HSA) tillföras till en slutkoncentration av 2 mg/ml. Exempel: Vid en slutlig injektionsvolym av 20 ml då totaldosen av filgrastim är lägre än 30 MIE (300 mikrog) skall man tillsätta 0,2 ml 20 % human serumalbuminlösning. Utspädd i 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för infusion är Ratiograstim kompatibelt med glas och flera olika plaster, så som PVC, polyolefin (kopolymer av polypropen och polyeten) och polypropen.

Efter utspädning: Kemiska och fysiska hållbarhetsstudier för den utspädda lösningen har gjorts för 24 timmar i 2 °C till 8 °C. För att undvika risken för mikrobiell kontaminering bör produkten användas omedelbart. Ifall den inte används omedelbart är användaren ansvarig för förhållanden innan användningen och hållbarhetstiden, som vanligen inte är längre än 24 timmar i 2 °C till 8 °C, om inte utspädningen gjorts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Bipacksedel: Information till användaren

Ratiograstim 30 MIE/0,5 ml injektions- eller infusionsvätska, lösning

Ratiograstim 48 MIE/0,8 ml injektions- eller infusionsvätska, lösning

filgrastim

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande

1. Vad Ratiograstim är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Ratiograstim
3. Hur du använder Ratiograstim
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Ratiograstim ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
7. Information om hur du ger dig själv en injektion
8. Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal

1. Vad Ratiograstim är och vad det används för

Vad Ratiograstim är

Ratiograstim innehåller den aktiva substansen filgrastim. Filgrastim är ett protein framställt genom bioteknologi i bakterier som kallas *Escherichia coli*. Det tillhör en grupp av proteiner som kallas cytokiner och liknar i mycket hög grad ett naturligt protein (granulocytkolonistimulerande faktor [G-CSF]) som produceras i kroppen. Filgrastim stimulerar benmärgen (den vävnad där nya blodceller bildas) att producera fler blodceller, särskilt en viss typ av vita blodkroppar. Vita blodkroppar är viktiga eftersom de hjälper kroppen att bekämpa infektioner.

Vad Ratiograstim används för

Din läkare har ordinerat Ratiograstim för att hjälpa din kropp att producera flera vita blodkroppar.

Din läkare kommer att berätta varför du behandlas med Ratiograstim.

Ratiograstim används vid

- behandling med cytostatika;
- benmärgstransplantation ;
- svår kronisk neutropeni (lågt antal vita blodkroppar);
- neutropeni hos HIV-patienter;
- perifer stamcellsmobilisering (för stamcellsdonation).

2. Vad du behöver veta innan du använder Ratiograstim

Använd inte Ratiograstim

- om du är allergisk mot filgrastim eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Ratiograstim

- om du får hosta, feber och svårt att andas, vilket kan bero på en lungsjukdom (se avsnitt ”4. Eventuella biverkningar”).
- om du har sicklecellsjukdom (en ärftlig sjukdom som kännetecknas av sickle-formade röda blodkroppar).
- om du får smärta till vänster i övre buken eller vid skuldran, vilket kan bero på problem med mjälten (se avsnitt ”4. Eventuella biverkningar”).
- om du har en särskild blodsjukdom (t.ex. Kostmans syndrom, myelodysplastiskt syndrom, olika typer av leukemi).
- om du har osteoporos. Läkaren kan kontrollera bentätheten regelbundet.
- om du har någon annan sjukdom, speciellt om du tror att du har en infektion.

Inflammation i aortan (det stora blodkärl som transporterar blod från hjärtat och ut i kroppen) har rapporterats med frekvensen ”sällsynt” hos cancerpatienter och friska donatorer. Symtomen kan innefatta feber, buksmärta, sjukdomskänsla, ryggsmärta och ökade inflammatoriska markörer. Tala om för din läkare om du upplever dessa symtom.

Tala om för läkaren eller sjuksköterskan att du behandlas med Ratiograstim om du ska genomgå en bescanning.

Du kommer att behöva lämna blodprov regelbundet under behandlingen med Ratiograstim för att kontroll av antalet neutrofila granulocyter och andra vita blodkroppar i blodet. Detta ger läkaren information om hur bra behandlingen fungerar och visar även om behandlingen behöver fortsätta.

Andra läkemedel och Ratiograstim

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Använd inte Ratiograstim inom 24 timmar före eller 24 timmar efter din kemoterapi.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Ratiograstim har inte undersökts på gravida kvinnor. Därför kan läkaren besluta att du inte bör ta denna medicin.

Det är okänt om filgrastim passerar över till bröstmjölk. Därför kan läkaren besluta att du inte bör ta denna medicin om du ammar.

Körförmåga och användning av maskiner

Ifall du känner dig trött skall du inte köra eller använda farliga verktyg eller maskiner.

Ratiograstim innehåller sorbitol och natrium

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per förfylld spruta, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du använder Ratiograstim

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos är...

Den mängd Ratiograstim du behöver beror på vilket tillstånd du tar Ratiograstim för och på din kroppsvikt. Läkaren talar om för dig när du ska sluta ta Ratiograstim. Det är helt normalt att genomgå flera behandlingsperioder med Ratiograstim.

Ratiograstim och behandling med cytostatika

Vanlig dos är 0,5 miljoner internationella enheter (MIE) per kilogram kroppsvikt dagligen. Till exempel om du väger 60 kg kommer din dagliga dos att vara 30 miljoner internationella enheter (MIE). Vanligtvis får du första dosen Ratiograstim tidigast 24 timmar efter cytostatikabehandling. Behandlingen pågår vanligtvis i 14 dagar. Vid vissa sjukdomstyper kan emellertid längre behandling upp till ungefär en månad behövas.

Ratiograstim och benmärgstransplantation

Vanlig startdos är 1 miljon internationella enheter (MIE) per kilogram kroppsvikt dagligen. Till exempel om du väger 60 kg kommer din dagliga dos att vara 60 miljoner internationella enheter (MIE). Vanligtvis får du första dosen Ratiograstim tidigast 24 timmar efter cytostatikabehandling men inom 24 timmar efter att du har fått din benmärgstransfusion. Efter detta undersöker läkaren ditt blod dagligen för att få veta hur bra behandlingen fungerar och vilken dos som är lämplig för dig. Behandlingen pågår tills mängden vita blodkroppar i ditt blod når ett visst värde.

Ratiograstim och svår kronisk neutropeni

Vanlig startdos ligger mellan 0,5 miljoner och 1,2 miljoner internationella enheter (MIE) per kilogram kroppsvikt dagligen som engångsdos eller fördelat på flera doser. Efter detta undersöker läkaren ditt blod för att få veta hur bra behandlingen fungerar och för att hitta den dos som passar dig bäst. Långtidsbehandling med Ratiograstim krävs för neutropeni.

Ratiograstim och HIV-infektion

Vanlig startdos ligger mellan 0,1 och 0,4 miljoner internationella enheter (MIE) per kilogram kroppsvikt dagligen. Läkaren kommer att undersöka ditt blod regelbundet för att få veta hur bra behandlingen fungerar. När antalet vita blodkroppar i blodet har återgått till det normala kan dosfrekvensen eventuellt minska till färre än en per dag. Läkaren fortsätter att undersöka ditt blod regelbundet och rekommenderar den bästa dosen för dig. Långtidsbehandling med Ratiograstim kan krävas för att uppehålla normalt antal vita blodkroppar i blodet.

Ratiograstim och perifer stamcellstransplantation

Om du donerar stamceller till dig själv ligger vanlig dos mellan 0,5 miljoner och 1 miljon internationella enheter (MIE) per kilogram kroppsvikt dagligen. Ratiograstimbehandlingen kommer att pågå upp till 2 veckor och i exceptionella fall längre. Läkaren kontrollerar ditt blod för att avgöra när det är den bästa tiden att samla stamceller.

Om du donerar stamceller till en annan person är vanlig dos 1 miljon internationella enheter (MIE) per kilogram kroppsvikt dagligen. Ratiograstimbehandlingen kommer att pågå i 4 till 5 dagar.

Administreringsätt

Denna medicin ges med injektion, antingen genom intravenös (IV) infusion (dropp) eller en subkutan (SC) injektion (i vävnaden strax under huden). Om du får denna medicin genom subkutan injektion kan läkaren föreslå att du lär dig att ge dig själv injektionerna. Läkaren eller sköterskan ger dig instruktioner om hur du ska göra. Försök inte ge injektioner själv utan denna träning. En del av informationen du behöver ges i slutet av denna bipacksedel, men korrekt behandling av din sjukdom kräver nära och ständigt samarbete med läkaren.

Om du har använt för stor mängd av Ratiograstim

Om du använt för stor mängd av Ratiograstim ska du kontakta din läkare eller apotekspersonal så snart som möjligt.

Om du har glömt att använda Ratiograstim

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd injektion.

Om du slutar att använda Ratiograstim

Tala med din läkare innan du slutar ta Ratiograstim.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Viktiga biverkningar

- Allergiska reaktioner som hudutslag, upphöjda och kliande områden på huden och allvarliga allergiska reaktioner med svaghet, blodtrycksfall, svårigheter att andas och svullnad av ansiktet har rapporterats. Om du tror du har en sådan reaktion ska du sluta injicera Ratiograstim och söka läkarvård omedelbart.
- Ökad mjältstorlek och mycket sällsynta fall av mjältbristningar har rapporterats. Enstaka fall av mjältbristning orsakade dödsfall. Det är viktigt att kontakter läkare omedelbart om du får **ont i övre vänstra sidan av buken eller vid vänster skuldra** eftersom detta kan tyda på problem med mjälten.
- Hosta, feber, svårigheter eller smärtor när du andas kan vara tecken på ett allvarligt problem som lunginflammation och akut andnödssyndrom, som kan vara orsaka dödsfall. Om du har feber eller något av dessa symtom, är det viktigt att du omedelbart kontakter läkare.
- Det är viktigt att du kontakter läkare omedelbart om du får någon av följande eller en kombination av följande biverkningar:
svullnader eller vätskeansamlingar, vilket kan vara förknippat med att urinering sker mer sällan än vanligt, andningssvårigheter, svullen buk och en känsla av övermättnad, samt en allmän trötthetskänsla. Dessa symtom utvecklas ofta i snabb takt.
Dessa symtom kan vara tecken på ett mindre vanligt tillstånd (kan drabba upp till 1 av 100 personer) som kallas "kapillärläckagesyndrom" och som gör att blod läcker från små blodkärl ut i kroppen. Detta tillstånd måste behandlas omedelbart.
- Ifall du lider av sickel cell anemi är det viktigt att du informerar din läkare innan du börjar injicera Ratiograstim. Filgrastim kan i vissa fall förvärra sjukdomen.
- Det är mycket vanligt(kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer) att filgrastim ger skelett- och muskelvärk. Fråga din läkare vilken medicin du kan ta för att lindra värken.

Du kan dessutom uppleva följande biverkningar:

Hos cancerpatienter

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- förhöjda värden av vissa lever- eller blodzymer; höga värden av urinsyra i blodet
- illamående; kräkningar
- värk i bröstet.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- huvudvärk
- hosta; ont i halsen
- förstoppning; förlorad aptit; diarré; sår och smärtsam inflammation i munslemhinnan (mukosit)

- håravfall; utslag
- trötthet; allmän svaghet.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- odefinierbar smärta.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer):

- blodkärlsrubbingar som kan orsaka smärta, rodnad och uppsvällning i extremiteterna
- inflammation i aortan (det stora blodkärl som transporterar blod från hjärtat och ut i kroppen), se avsnitt 2.

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer):

- plommonfärgade, upphöjda, smärtsamma förändringar på armar och ben (ibland i ansiktet och på halsen) tillsammans med feber (Sweets syndrom); inflammerade blodkärl, ofta med utslag
- försämrad reumatisk värk
- smärta vid urinering eller svårighet att urinera.

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):

- avstötning av transplanterad benmärg
- tillfälligt lågt blodtryck
- värkande och svullna leder som vid gikt.

Hos friska stamcellsdonatorer

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- ökning av vita blodkroppar; lågt antal blodplättar som kan öka risken för blödningar och blåmärken
- huvudvärk.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- förhöjda värden av vissa blodenzymmer.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- förhöjda värden av vissa leverenzymmer; höga värden av urinsyra i blodet
- försämrad reumatisk värk.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer):

- inflammation i aortan (det stora blodkärl som transporterar blod från hjärtat och ut i kroppen), se avsnitt 2.

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):

- hosta; feber och andningssvårigheter eller blodiga upphostningar.

Hos patienter med svår kronisk neutropeni

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- lågt antal röda blodkroppar som kan göra huden blek och orsaka en känsla av svaghet eller andnöd
- låga glukosvärden i blodet; förhöjda värden av vissa blodenzymmer; höga värden av urinsyra i blodet
- näsblod.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- lågt antal blodplättar som kan öka risken för blödningar och blåmärken
- huvudvärk
- diarré

- förstorad lever
- håravfall; inflammation i blodkärl, ofta med utslag; smärta vid injektionsstället; utslag
- minskad mängd kalcium i benvävnaden; ledvärk.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- blod i urinen; protein i urinen.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer):

- inflammation i aortan (det stora blodkärl som transporterar blod från hjärtat och ut i kroppen), se avsnitt 2.

Hos patienter med HIV-infektion

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer):

- inflammation i aortan (det stora blodkärl som transporterar blod från hjärtat och ut i kroppen), se avsnitt 2.

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Ratiograstim ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på yttre förpackningen och den förfyllda sprutan efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Använd inte detta läkemedel om det är grumligt eller innehåller partiklar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är filgrastim. En ml injektions- eller infusionsvätska innehåller 60 miljoner internatinella enheter [MIE] (600 mikrogram) filgrastim
Ratiograstim 30 MIE/0,5 ml: En förfylld spruta innehåller 30 miljoner internationella enheter [MIE] (300 mikrogram) filgrastim i 0,5 ml vätska.
Ratiograstim 48 MIE/0,8 ml: En förfylld spruta innehåller 48 miljoner internationella enheter [MIE] (480 mikrogram) filgrastim i 0,8 ml vätska.
- Övriga innehållsämnen är natriumhydroklorid, ättiksyra, sorbitol, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Ratiograstim är en injektions- eller infusionsvätska, lösning, i en förfylld spruta med eller utan säkerhetsanordning. Ratiograstim är en klar och färglös lösning. Varje förfyllda spruta innehåller antingen 0,5 ml eller 0,8 ml vätska.

Ratiograstim levereras i förpackningar med 1, 5 eller 10 förfyllda sprutor eller i multipelförpackningar med 10 (2 paket med 5) förfyllda sprutor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

Tillverkare

Teva Biotech GmbH
Dornierstraße 10
89079 Ulm
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 0203

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 731 402 02

Nederland

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

Eesti

UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E., Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā
Tel: +371 673 23 666

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

7. Information om hur du ger dig själv en injektion

Detta avsnitt innehåller information om hur du ger dig själv en injektion med Ratiograstim. Det är viktigt att du inte försöker ge dig själv en injektion utan att först ha fått särskild träning av din läkare eller sköterska. Om du inte är säker på hur du ger dig själv en injektion, eller om du har frågor, kontakta din läkare eller sköterska för att få hjälp.

Hur ger jag mig själv en injektion med Ratiograstim?

Injektionen ska ges i vävnaden strax under huden. Detta kallas en subkutan injektion. Injektionerna ska tas ungefär samma tid varje dag.

Utrustning som du behöver

För att ge dig själv en subkutan injektion behöver du följande:

- en förfylld spruta med Ratiograstim
- spritkompresser eller liknande

Vad bör jag göra innan jag ger mig själv en subkutan injektion med Ratiograstim?

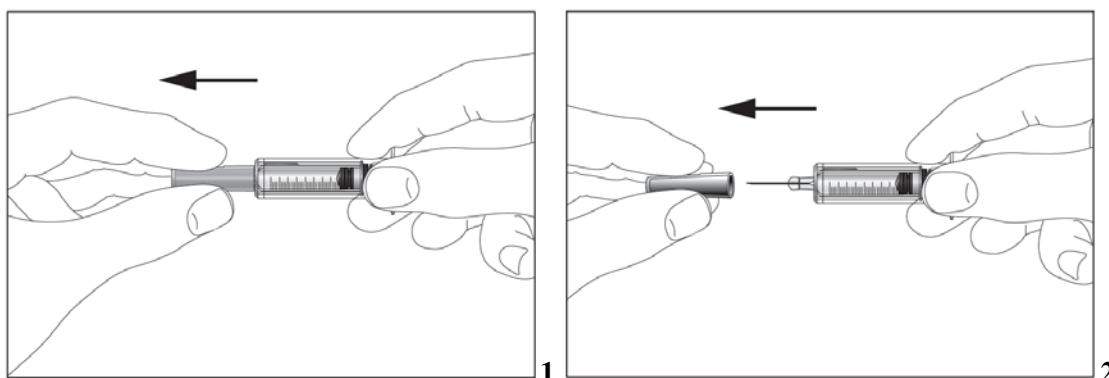
1. Försök att ta injektionen ungefär samma tid varje dag.
2. Ta din förfyllda spruta med Ratiograstim ur kylskåpet.

3. Kontrollera utgångsdatum på den förfyllda sprutans etikett (Utg.dat.). Använd den inte om datumet har passerat den sista dagen i den månad som anges.
4. Kontrollera utseendet hos Ratiograstim. Det måste vara en klar och färglös vätska. Om den innehåller partiklar ska du inte använda den.
5. Injektionen känns behagligare om du låter den förfyllda sprutan ligga i 30 minuter för att uppnå rumstemperatur eller håller den försiktigt i din hand under några minuter. Värm inte upp Ratiograstim på något annat sätt (värm t.ex. inte upp sprutan i mikrovågsugn eller i hett vatten).
6. **Ta inte** bort skyddet på sprutan förrän du är färdig att injicera.
7. **Tvätta händerna noggrant.**
8. Sök upp en bekväm och väl upplyst plats och ställ allt du behöver inom räckhåll (den förfyllda sprutan med Ratiograstim och spritkompresser).

Hur förbereder jag min injektion med Ratiograstim?

Innan du injicerar Ratiograstim skall du göra följande:

1. Håll i sprutan och ta varsamt skyddet av nålen utan att vrida. Dra rakt ut på det sätt som visas i bild 1 och bild 2. Rör inte nålen och tryck inte på sprutkolven.

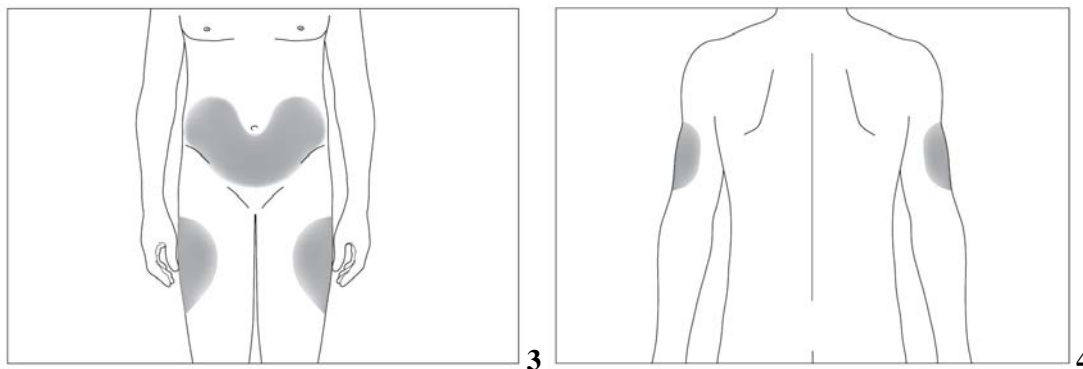


2. Du kan se en liten luftbubbla i den förfyllda sprutan. Om det finns luftbubblor i sprutan knackar du försiktigt på sprutan med fingrarna tills luftbubblorna stiger till sprutans spets. Håll sprutan så att nålen pekar uppåt och ta ut all luft från sprutan genom att trycka kolven uppåt.
3. Sprutan har en skala på cylinderbehållaren. Tryck in kolven till den siffran (ml) på sprutan som motsvarar den dos av Ratiograstim som din läkare har ordinerat.
4. Kontrollera igen för att förvissa dig om att sprutan innehåller rätt dos Ratiograstim.
5. Nu kan du använda den förfyllda sprutan.

Var skall jag ta injektionen?

De lämpligaste injektionsställena är följande:

- högst upp på låren
- buken, utom området kring naveln (se bild 3).

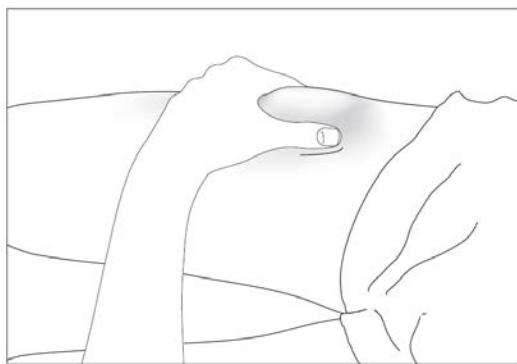


Om någon annan ger dig injektionen kan hon eller han också använda baksidan på dina armar (se bild 4).

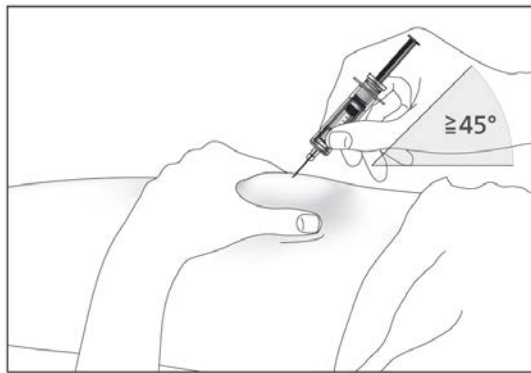
Det är bättre att växla injektionsställe varje dag för att undvika risken för smärtor på ett ställe.

Hur ger jag mig själv injektionen?

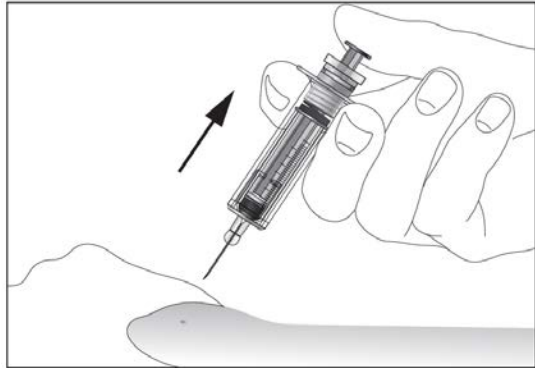
1. Desinficera huden med en spritkompress och nyp ihop huden mellan tummen och pekfingeret, utan att klämma (se bild 5).
2. Stick in nålen helt genom huden så som visats av din sköterska eller läkare (se bild 6).
3. Dra ut kolven lite för att kontrollera att nålen inte har punkterat ett blodkärl. Om du ser blod i sprutan, ta ut nålen och stick in den på ett nytt ställe.
4. Injicera vätskan långsamt och jämnt utan att släppa greppet om huden.
5. Injicera endast den dos din läkare har ordinerat.
6. Dra ut sprutan från injektionsstället samtidigt som du håller kvar fingret på kolven (se bild 7). Rikta nålen bort från dig själv och andra och aktivera säkerhetsanordningen genom att trycka in kolven (se bild 8). Du hör ett klickljud som bekräftar att säkerhetsanordningen har aktiverats. Nålen täcks av skyddshylsan så att du inte kan sticka dig på den.



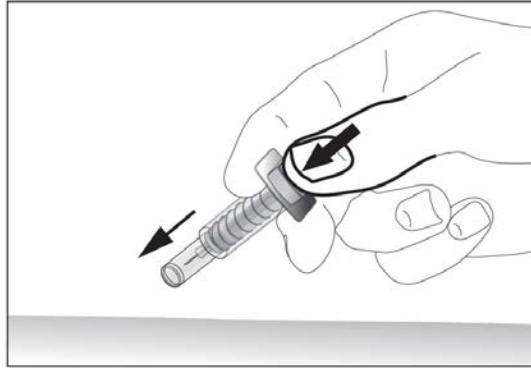
5



6



7



8

Kom ihåg

Om du får problem, tveka inte att be din läkare eller sköterska om hjälp och råd.

Destruktion av använda sprutor

- Säkerhetsanordningen förhindrar nålsticksskador efter användning och därför behövs inga särskilda försiktighetsåtgärder vid destruktion. Kasta sprutor med säkerhetsanordning enligt föreskrifterna från läkaren, sköterskan eller apotekspersonalen.

8. Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal

Ratiograstim innehåller inget konserveringsmedel. Beroende på risken för mikrobiell kontaminering är Ratiograstim i förfyllda sprutor endast avsedda för engångsbruk.

Oavsiktlig nedfrysning påverkar inte stabiliteten hos Ratiograstim negativt.

Ratiograstim bör inte spädas ut i natriumkloridlösning. Detta läkemedel bör inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns nedan. Ifall filgrastim späds ut på annat sätt än de nedannämnda kan det absorberas av glas och plast.

Vid behov kan Ratiograstim spädas i 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för infusion. Spädning till en slutkoncentration mindre än 0,2 MIE (2 mikrog) per ml rekommenderas aldrig. Lösningen skall inspekteras visuellt före användning. Bara klara lösningar utan partiklar skall användas. För patienter som behandlas med filgrastim spätt till en koncentration lägre än 1,5 MIE (15 mikrog) per ml bör humant serumalbumin (HSA) tillföras till en slutkoncentration av 2 mg/ml. Exempel: Vid en slutlig injektionsvolym av 20 ml då totaldosen av filgrastim är lägre än 30 MIE (300 mikrog) skall man tillsätta 0,2 ml 20 % human serumalbuminlösning. Utspädd i 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för infusion är Ratiograstim kompatibelt med glas och flera olika plaster, så som PVC, polyolefin (kopolymer av polypropen och polyeten) och polypropen.

Efter utspädning: Kemiska och fysiska hållbarhetsstudier för den utspädda lösningen har gjorts för 24 timmar i 2 °C till 8 °C. För att undvika risken för mikrobiell kontaminering bör produkten användas omedelbart. Ifall den inte används omedelbart är användaren ansvarig för förhållanden innan användningen och hållbarhetstiden, som vanligen inte är längre än 24 timmar i 2 °C till 8 °C, om inte utspädningen gjorts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.