

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ratiograstim 30 Mio. I.E./0,5 ml Injektions-/Infusionslösung
Ratiograstim 48 Mio. I.E./0,8 ml Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Injektions-/Infusionslösung enthält 60 Millionen Internationale Einheiten [Mio. I.E.] (600 µg) Filgrastim.

Jede Fertigspritze enthält 30 Mio. I.E. (300 µg) Filgrastim in 0,5 ml Injektions-/Infusionslösung.
Jede Fertigspritze enthält 48 Mio. I.E. (480 µg) Filgrastim in 0,8 ml Injektions-/Infusionslösung.

Filgrastim (rekombinanter Methionin-Human-Granulozyten-koloniestimulierender Faktor) wird durch rekombinante DNA-Technologie in *Escherichia coli* K802 hergestellt.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jeder ml Lösung enthält 50 mg Sorbitol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung

Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ratiograstim ist angezeigt zur Verkürzung der Dauer von Neutropenien sowie zur Verminderung der Häufigkeit neutropenischen Fiebers bei Patienten, die wegen einer malignen Erkrankung (außer chronisch myeloischer Leukämie und myelodysplastischem Syndrom) mit üblicher zytotoxischer Chemotherapie behandelt werden und zur Verkürzung der Dauer von Neutropenien bei Patienten, die eine myeloablative Behandlung mit anschließender Knochenmarktransplantation erhalten, bei denen ein erhöhtes Risiko einer verlängerten schweren Neutropenie besteht. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Filgrastim ist bei Erwachsenen und bei Kindern, die eine zytotoxische Chemotherapie erhalten, vergleichbar.

Ratiograstim ist angezeigt zur Mobilisierung peripherer Blutstammzellen (PBPC).

Bei Patienten, Kinder und Erwachsene, mit schwerer kongenitaler, zyklischer oder idiopathischer Neutropenie mit einer Gesamtanzahl an neutrophilen Granulozyten (ANC) von bis zu $0,5 \times 10^9/l$ sowie einer Vorgeschichte von schwerwiegenden oder wiederkehrenden Infektionen, ist die Langzeitbehandlung mit Ratiograstim angezeigt, um die Anzahl von neutrophilen Granulozyten zu erhöhen und die Häufigkeit und Dauer von infektionsbedingten Symptomen zu vermindern.

Ratiograstim ist angezeigt zur Behandlung von andauernder Neutropenie (ANC kleiner oder gleich $1,0 \times 10^9/l$) bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion zur Verminderung des Risikos bakterieller Infektionen, falls andere therapeutische Maßnahmen unzureichend sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Eine Therapie mit Filgrastim sollte nur in enger Zusammenarbeit mit einem onkologischen Zentrum durchgeführt werden, das besondere Fachkenntnisse in der Therapie mit Granulozyten-koloniestimulierenden Faktoren (G-CSF) und in der Hämatologie besitzt und über entsprechende diagnostische Möglichkeiten verfügt. Die Mobilisierung und die Apherese-Prozesse sollten in Zusammenarbeit mit einem Onkologie-/Hämatologie-Zentrum erfolgen, das über angemessene Erfahrung auf diesem Gebiet verfügt und in dem eine entsprechende Kontrolle der Zellzahl hämatopoetischer Stammzellen durchgeführt werden kann.

Konventionelle zytotoxische Chemotherapie

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Filgrastim beträgt 0,5 Mio. I.E. (5 µg)/kg/Tag. Die erste Dosis Filgrastim sollte frühestens 24 Stunden nach der Anwendung einer zytotoxischen Chemotherapie verabreicht werden. In randomisierten klinischen Studien wurde eine subkutane Dosis von 23 Mio. I.E. (230 µg)/m²/Tag (4,0 bis 8,4 µg/kg/Tag) verwendet.

Die tägliche Therapie mit Filgrastim sollte so lange erfolgen, bis die Anzahl der neutrophilen Granulozyten nach dem tiefsten Absinken der Werte (Nadir) wieder den normalen Bereich erreicht hat. Nach konventioneller Chemotherapie solider Tumore, Lymphome und lymphatischer Leukämien kann mit einer Behandlungsdauer von bis zu 14 Tagen bis zum Erreichen dieser Kriterien gerechnet werden. Nach Induktions- und Konsolidierungstherapie einer akuten myeloischen Leukämie kann die Behandlungsdauer erheblich länger sein (bis zu 38 Tage), abhängig von Art, Dosierung und Behandlungsplan der verwendeten zytotoxischen Chemotherapie.

Bei Patienten, die eine zytotoxische Chemotherapie erhalten, wird eine vorübergehende Steigerung der Anzahl neutrophiler Granulozyten typischerweise 1 bis 2 Tage nach Beginn der Filgrastim-Behandlung beobachtet. Zur Erzielung eines anhaltenden Therapieerfolges sollte Filgrastim jedoch nicht abgesetzt werden, bevor der nach einer Chemotherapie zu erwartende Nadir überwunden ist und die Anzahl der neutrophilen Granulozyten wieder im normalen Bereich liegt. Ein vorzeitiger Abbruch der Behandlung mit Filgrastim, d. h. noch vor Erreichen des Nadirs, wird nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Filgrastim wird als tägliche subkutane Injektion oder als tägliche intravenöse Infusion über 30 Minuten nach Verdünnen mit 5 %iger Glucose-Lösung zur Infusion angewendet (siehe Abschnitt 6.6). Die subkutane Applikation ist in den meisten Fällen vorzuziehen. Eine Studie, in der Einzeldosen angewendet wurden, ergab Hinweise auf eine kürzere Wirkdauer bei intravenöser Applikation. Die klinische Relevanz dieser Erkenntnis für die Mehrfachdosierung ist nicht geklärt. Die Applikationsart sollte entsprechend der individuellen klinischen Situation gewählt werden.

Bei Patienten mit myeloablativer Behandlung und anschließender Knochenmarktransplantation

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis von Filgrastim beträgt 1,0 Mio. I.E. (10 µg)/kg/Tag. Die erste Behandlung mit Filgrastim sollte frühestens 24 Stunden nach Verabreichung der zytotoxischen Chemotherapie und frühestens 24 Stunden nach der Knochenmarktransplantation erfolgen.

Nachdem die Anzahl der neutrophilen Granulozyten den Nadir durchschritten hat, sollte die Tagesgabe von Filgrastim den Veränderungen im Blutbild wie folgt angepasst werden:

Anzahl neutrophiler Granulozyten	Filgrastim Dosisanpassung
> 1,0 x 10 ⁹ /l an 3 aufeinanderfolgenden Tagen	Reduktion auf 0,5 Mio. I.E. (5 µg)/kg/Tag
Danach, falls die ANC 3 weitere Tage > 1,0 x 10 ⁹ /l bleibt	Filgrastim absetzen
Falls die ANC im Verlauf der Behandlung wieder auf < 1,0 x 10 ⁹ /l abfällt, sollte die Dosis von Filgrastim wieder entsprechend der oben angegebenen Schritte erhöht werden.	

ANC = absolute Neutrophilenzahl (absolute neutrophil count)

Art der Anwendung

Filgrastim kann als intravenöse Infusion über 30 Minuten oder 24 Stunden oder als subkutane Dauerinfusion über 24 Stunden appliziert werden. Filgrastim sollte vor der Anwendung in 20 ml einer 5 %igen Glucose-Lösung zur Infusion verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6).

Zur Mobilisierung von PBPC bei Patienten, die sich einer myelosuppressiven oder myeloablativen Therapie mit nachfolgender PBPC-Transplantation unterziehen

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Filgrastim als Monotherapie zur Mobilisierung der PBPC beträgt 1 Mio. I.E. (10 µg)/kg/Tag an 5 bis 7 aufeinanderfolgenden Tagen. Oft sind 1 oder 2 Leukapheresen an den Tagen 5 und 6 ausreichend. Unter Umständen kann die Durchführung zusätzlicher Leukapheresen notwendig sein. Die Behandlung mit Filgrastim sollte bis zur letzten Leukapherese beibehalten werden.

Die empfohlene Dosis von Filgrastim zur Mobilisierung der PBPC nach vorangegangener myelosuppressiver Chemotherapie beträgt 0,5 Mio. I.E. (5 µg)/kg/Tag. Hierbei sollte die Behandlung am ersten Tag nach Abschluss der Chemotherapie beginnen und so lange fortgesetzt werden, bis der erwartete Nadir durchschritten ist und die Anzahl der Neutrophilen wieder im normalen Bereich liegt. Leukapheresen sollten während der Phase vorgenommen werden, in der die Gesamtzahl neutrophiler Granulozyten von < 0,5 x 10⁹/l auf > 5,0 x 10⁹/l ansteigt. Bei Patienten, die keine extensive Chemotherapie erhalten haben, ist eine einzelne Leukapherese oft ausreichend. Unter Umständen wird die Durchführung zusätzlicher Leukapheresen empfohlen.

Art der Anwendung

Filgrastim als Monotherapie zur Mobilisierung der PBPC:

Filgrastim kann als subkutane Dauerinfusion über 24 Stunden oder als subkutane Injektion appliziert werden. Für die Infusion sollte Filgrastim vor der Anwendung in 20 ml einer 5 %igen Glucose-Lösung zur Infusion verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6).

Filgrastim zur Mobilisierung der PBPC nach myelosuppressiver Chemotherapie:

Filgrastim wird als subkutane Injektion verabreicht.

Zur Mobilisierung der PBPC bei gesunden Spendern vor allogener PBPC-Transplantation

Dosierung

Zur Mobilisierung von PBPC bei gesunden Spendern sollte Filgrastim in einer Dosis von 1,0 Mio. I.E. (10 µg)/kg/Tag für 4 bis 5 aufeinanderfolgende Tage angewendet werden. Die Leukapherese sollte an Tag 5 begonnen und, wenn notwendig, an Tag 6 fortgeführt werden, um 4 x 10⁶ CD34⁺-Zellen/kg Körpergewicht des Empfängers zu gewinnen.

Art der Anwendung

Filgrastim wird als subkutane Injektion verabreicht.

Bei Patienten mit schwerer chronischer Neutropenie (SCN)

Dosierung

Kongenitale Neutropenie

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1,2 Mio. I.E. (12 µg)/kg/Tag als Einzeldosis oder in mehreren Dosen.

Idiopathische oder zyklische Neutropenie

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 0,5 Mio. I.E. (5 µg)/kg/Tag als Einzeldosis oder in mehreren Dosen.

Einstellung der Dosis

Filgrastim sollte mittels subkutaner Injektion täglich so lange angewendet werden, bis die Zahl der neutrophilen Granulozyten einen Wert von mehr als $1,5 \times 10^9/l$ erreicht hat und auf diesem Niveau gehalten werden kann. Nach Erreichen dieser Neutrophilenzahl sollte die erforderliche minimale Erhaltungsdosis ermittelt werden. Die tägliche Anwendung über längere Zeit ist erforderlich, um eine adäquate Anzahl der Neutrophilen aufrecht zu erhalten. Nach ein- bis zweiwöchiger Behandlung kann die Anfangsdosis verdoppelt oder halbiert werden, je nach Ansprechen des Patienten. Später kann die Dosis alle 1 bis 2 Wochen individuell angepasst werden, um die Anzahl der neutrophilen Granulozyten zwischen $1,5 \times 10^9/l$ und $10 \times 10^9/l$ zu halten. Eine schnellere Dosisanpassung kann bei Patienten mit schweren Infektionen erwogen werden. In klinischen Studien sprachen 97 % der Patienten auf Dosen bis einschließlich 2,4 Mio. I.E. (24 µg)/kg/Tag vollständig an. Die Sicherheit einer Langzeitbehandlung von Patienten mit SCN mit Dosen über 2,4 Mio. I.E. (24 µg)/kg/Tag ist nicht geklärt.

Art der Anwendung

Kongenitale, idiopathische oder zyklische Neutropenie:

Filgrastim wird als subkutane Injektion verabreicht.

Bei Patienten mit HIV-Infektion

Dosierung

Zur Behandlung einer bestehenden Neutropenie

Die empfohlene Anfangsdosis von Filgrastim beträgt 0,1 Mio. I.E. (1 µg)/kg/Tag. Die Dosis ist schrittweise auf bis zu maximal 0,4 Mio. I.E. (4 µg)/kg/Tag zu erhöhen, bis ein normaler Neutrophilenwert ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$) erreicht ist und auf diesem Niveau gehalten werden kann. In klinischen Studien sprachen mehr als 90 % der Patienten auf diese Dosierung an und erreichten im Median innerhalb von 2 Tagen einen normalen Neutrophilenwert.

Bei einer kleinen Patientengruppe (weniger als 10 %) waren Dosen von bis zu 1,0 Mio. I.E. (10 µg)/kg/Tag erforderlich, um die Neutropenie zu behandeln.

Zur Erhaltung normaler Neutrophilenwerte

Nach Behandlung der Neutropenie sollte die erforderliche minimale Erhaltungsdosis für einen normalen Neutrophilenwert ermittelt werden. Initial wird eine Dosisanpassung auf eine Gabe von 30 Mio. I.E. (300 µg)/Tag an jedem 2. Tag empfohlen. Um den Neutrophilenwert $> 2,0 \times 10^9/l$ zu halten, können weitere Dosisanpassungen in Abhängigkeit von der ANC des Patienten notwendig sein. In klinischen Studien war eine Dosierung von je 30 Mio. I.E. (300 µg)/Tag an 1 bis 7 Tagen pro Woche erforderlich, um eine ANC von $> 2,0 \times 10^9/l$ beizubehalten, wobei die mediane Dosierungsfrequenz 3 Tage pro Woche betrug. Zur Erhaltung einer ANC von $> 2,0 \times 10^9/l$ kann eine Langzeitanwendung erforderlich sein.

Art der Anwendung

Behandlung einer bestehenden Neutropenie oder Erhaltung normaler Neutrophilenwerte: Filgrastim wird als subkutane Injektion verabreicht.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Klinische Studien zu Filgrastim schlossen eine geringe Zahl älterer Patienten ein, allerdings wurden keine speziellen Studien in dieser Altersgruppe durchgeführt. Daher können keine speziellen Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion

Studien zu Filgrastim bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nieren- oder Leberfunktion zeigten ein vergleichbares pharmakokinetisches und pharmakodynamisches Profil des Arzneimittels, wie es bei gesunden Probanden beobachtet wird. Unter diesen Umständen ist eine Dosisanpassung daher nicht erforderlich.

Anwendung bei pädiatrischen Patienten mit SCN sowie bei Krebserkrankungen

Fünfundsechzig Prozent der im Rahmen von klinischen Studien zu SCN behandelten Patienten waren jünger als 18 Jahre. Die Wirksamkeit für diese Altersgruppe, die meist Patienten mit kongenitaler Neutropenie umfasste, wurde belegt. Für pädiatrische Patienten, die wegen SCN behandelt wurden, ergaben sich keine Unterschiede im Sicherheitsprofil des Arzneimittels im Vergleich zu Erwachsenen.

Daten aus klinischen Studien mit pädiatrischen Patienten zeigen, dass die Wirksamkeit und die Sicherheit von Filgrastim bei Erwachsenen und bei Kindern, die eine zytotoxische Chemotherapie erhalten, vergleichbar sind.

Die Dosierungsempfehlungen für pädiatrische Patienten sind dieselben wie für Erwachsene, die eine myelosuppressive zytotoxische Chemotherapie erhalten.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen nach Anwendungsgebieten

Überempfindlichkeit

Überempfindlichkeit, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, die während der initialen oder einer nachfolgenden Behandlung auftritt, wurde bei Patienten beobachtet, die mit Filgrastim behandelt wurden. Bei Patienten mit klinisch signifikanter Überempfindlichkeit muss Filgrastim dauerhaft abgesetzt werden. Wenden Sie Filgrastim nicht bei Patienten mit einer Vorgeschichte einer Überempfindlichkeit gegenüber Filgrastim oder Pegfilgrastim an.

Pulmonale Nebenwirkungen

Nach Gabe von G-CSF wurde über pulmonale Nebenwirkungen, insbesondere interstitielle Lungenerkrankung, berichtet. Das Risiko kann für Patienten mit einer kurz zurückliegenden Vorgeschichte von Lungeninfiltraten oder Pneumonie höher sein. Das Auftreten pulmonaler Beschwerden wie Husten, Fieber und Atemnot in Verbindung mit radiologischen Hinweisen auf pulmonale Infiltrate sowie die Verschlechterung der Lungenfunktion können erste Anzeichen für ein

akutes Atemnotsyndrom (ARDS) sein. Filgrastim sollte abgesetzt und eine angemessene Therapie eingeleitet werden.

Glomerulonephritis

Bei Patienten, die Filgrastim und Pegfilgrastim erhielten, wurde über Glomerulonephritis berichtet. Für gewöhnlich klangen Ereignisse einer Glomerulonephritis nach Dosisreduktion oder Absetzen von Filgrastim und Pegfilgrastim ab. Eine Überwachung mittels Urinalysen wird empfohlen.

Kapillarlecksyndrom

Nach Anwendung von G-CSF wurde über Kapillarlecksyndrom (capillary leak syndrome) berichtet, das bei einer verzögert stattfindenden Behandlung lebensbedrohlich sein kann. Ein Kapillarlecksyndrom ist durch Hypotonie, Hypoalbuminämie, Ödem und Hämokonzentration charakterisiert. Patienten, die Symptome des Kapillarlecksyndroms entwickeln, sollten engmaschig überwacht werden und eine symptomatische Standardbehandlung erhalten, welche die Notwendigkeit einer Behandlung auf der Intensivstation einschließen kann (siehe Abschnitt 4.8).

Splenomegalie und Milzruptur

Nach Gabe von Filgrastim wurde bei Patienten und bei gesunden Spendern über Fälle von Splenomegalie, die im Allgemeinen asymptomatisch verliefen, und über Fälle von Milzruptur berichtet. Einige Fälle der Milzrupturen verliefen letal. Aus diesem Grund sollte die Größe der Milz sorgfältig überwacht werden (z. B. klinische Untersuchung, Ultraschall). Die Diagnose einer Milzruptur sollte bei Spendern und/ oder Patienten in Betracht gezogen werden, die über linksseitige Oberbauchschmerzen oder Schmerzen in der Schulter Spitze berichten. Es wurde festgestellt, dass eine Dosisreduktion von Filgrastim das Fortschreiten der Milzvergrößerung bei Patienten mit schwerer chronischer Neutropenie verlangsamt oder verhindert. Bei 3 % der Patienten war eine Splenektomie notwendig.

Malignes Zellwachstum

Granulozyten-koloniestimulierender Faktor kann *in vitro* neben dem Wachstum von Zellen myeloischen Ursprungs in ähnlicher Weise *in vitro* auch das Wachstum von Zellen nicht-myeloischen Ursprungs fördern.

Myelodysplastisches Syndrom oder chronisch-myeloische Leukämie

Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Filgrastim an Patienten mit Myelodysplastischem Syndrom oder chronisch-myeloischer Leukämie ist nicht belegt. Filgrastim ist nicht zur Anwendung bei diesen Erkrankungen indiziert. Daher sollte die Unterscheidung einer Stammzelltransformation bei chronisch-myeloischer Leukämie von einer akuten myeloischen Leukämie sehr sorgfältig vorgenommen werden.

Akute myeloische Leukämie

Aufgrund limitierter Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten mit sekundärer AML sollte Filgrastim nur mit Vorsicht angewendet werden. Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Filgrastim bei Patienten mit *de novo* AML < 55 Jahre mit guter Zytogenetik (t (8; 21), t (15; 17) und inv (16)) sind nicht belegt.

Thrombozytopenie

Über Thrombozytopenie wurde bei Patienten berichtet, die Filgrastim erhielten. Die Thrombozytenwerte sollten engmaschig überwacht werden, vor allem in den ersten Wochen der Therapie mit Filgrastim. Eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung oder Dosisreduktion

von Filgrastim sollte bei Patienten mit einer schweren chronischen Neutropenie in Betracht gezogen werden, die eine Thrombozytopenie entwickeln (Thrombozytenwerte $< 100 \times 10^9/l$).

Leukozytose

Während der Behandlung mit Filgrastim in Dosen von mehr als 0,3 Mio. I.E./kg/Tag ($3 \mu\text{g/kg/Tag}$) wurden bei weniger als 5 % der onkologischen Patienten Leukozytenzahlen von $100 \times 10^9/l$ und mehr beobachtet. Keine direkt mit einem solchen Grad der Leukozytose in Verbindung zu bringende Nebenwirkungen sind berichtet worden. Jedoch sollten während einer Therapie mit Filgrastim wegen der mit einer schweren Leukozytose verbundenen möglichen Risiken regelmäßige Kontrollen der Leukozytenwerte erfolgen. Filgrastim sollte sofort abgesetzt werden, wenn die Leukozytenwerte nach Durchschreiten des zu erwartenden Nadirs $50 \times 10^9/l$ übersteigen. Wenn Filgrastim jedoch zur Mobilisierung der PBPC verabreicht wird, sollte es abgesetzt werden oder die Dosis reduziert werden, wenn die Leukozytenzahl auf $> 70 \times 10^9/l$ ansteigt.

Immunogenität

Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht die Möglichkeit einer Immunogenität. Die Entstehungsrate von Antikörpern gegen Filgrastim ist generell niedrig. Es treten, wie bei allen Biologika erwartet, bindende Antikörper auf, die derzeit jedoch nicht mit einer neutralisierenden Aktivität assoziiert sind.

Aortitis

Nach der Anwendung von G-CSF wurde bei gesunden Probanden und bei Krebspatienten Aortitis berichtet. Zu den Symptomen, die auftraten, zählten Fieber, abdominale Schmerzen, Unwohlsein, Rückenschmerzen und erhöhte Entzündungsmarker (z. B. C-reaktives Protein und Anzahl weißer Blutkörperchen). In den meisten Fällen wurde die Aortitis durch CT-Scan diagnostiziert und klang nach Absetzen von G-CSF im Allgemeinen wieder ab (siehe auch Abschnitt 4.8).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen in Verbindung mit Begleiterkrankungen

Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Sichelzell-Anlage und Sichelzellanämie

Bei der Anwendung von Filgrastim wurde bei Patienten mit Sichelzell-Anlage oder Sichelzellanämie über Sichelzellkrisen berichtet, die in einigen Fällen tödlich verliefen. Daher sollten Ärzte bei der Verschreibung von Filgrastim bei Patienten mit Sichelzell-Anlage oder Sichelzellanämie Vorsicht walten lassen.

Osteoporose

Bei Patienten mit vorbestehender Osteoporose wird eine Überwachung der Knochendichte empfohlen, wenn die Behandlung mit Filgrastim länger als 6 Monate dauert.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei onkologischen Patienten

Filgrastim darf nicht angewendet werden, um die Dosierung der zytotoxischen Chemotherapeutika über das empfohlene Dosierungsschema zu erhöhen.

Risiken bei hochdosierter Chemotherapie

Besondere Vorsicht sollte bei der Behandlung von Patienten mit hoch dosierter Chemotherapie angewendet werden, da zum einen ein verbessertes Ansprechen von Tumoren nicht nachgewiesen werden konnte, andererseits hohe Dosen an Chemotherapeutika zu verstärkten toxischen Wirkungen einschließlich kardialen, pulmonalen, neurologischen und dermatologischen Wirkungen führen können (vgl. hierzu auch die Fachinformationen der jeweils verwendeten Chemotherapeutika).

Auswirkungen einer Chemotherapie auf Erythrozyten und Thrombozyten

Das Auftreten einer durch myelosuppressive Chemotherapie bedingten Thrombozytopenie und Anämie kann durch eine Behandlung mit Filgrastim allein nicht verhindert werden. Wegen der Möglichkeit, dass der Patient mit höheren Dosen an Chemotherapeutika behandelt wird (z. B. die im Dosierungsschema vorgesehenen Höchstdosen), kann für ihn ein höheres Risiko für eine Thrombozytopenie und Anämie bestehen. Daher wird eine regelmäßige Überwachung der Thrombozytenwerte und des Hämatokrits empfohlen. Mit besonderer Sorgfalt sollte bei Gabe von Chemotherapeutika, ob als Mono- oder Kombinationstherapie, vorgegangen werden, die bekanntermaßen schwere Thrombozytopenien hervorrufen können.

Es konnte gezeigt werden, dass die Verwendung von durch Filgrastim mobilisierten PBPC den Schweregrad und die Dauer von Thrombozytopenien nach myelosuppressiver oder myeloablativer Chemotherapie verringert.

Weitere besondere Vorsichtsmaßnahmen

Die Wirkung von Filgrastim bei Patienten mit wesentlich verminderter Anzahl myeloischer Stammzellen ist noch nicht untersucht worden. Da Filgrastim hauptsächlich auf die Reifung der neutrophilen Vorläuferzellen wirkt, mit entsprechender Erhöhung der neutrophilen Granulozytenwerte im Blut, kann die Wirkung bei Patienten mit geringer Menge an Stammzellen vermindert sein (z. B. bei solchen, die mit extensiver Radio- oder Chemotherapie behandelt wurden oder bei einer Tumordinfiltration des Knochenmarks).

Gefäßerkrankungen, einschließlich Venenverschlusskrankheit und Flüssigkeitsverschiebungen, wurden gelegentlich bei Patienten unter Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender Knochenmarktransplantation beobachtet.

Bei Patienten, die G-CSF nach einer allogenen Knochenmarktransplantation erhalten hatten, wurde über Graft-versus-Host-Reaktionen (GvHD) und Todesfälle berichtet (siehe Abschnitt 4.8 und 5.1).

Eine erhöhte hämatopoetische Aktivität des Knochenmarks als Antwort auf eine Therapie mit Wachstumsfaktoren wurde mit vorübergehenden auffälligen Befunden in den Darstellungen der Knochen mittels bildgebender Verfahren in Verbindung gebracht. Dies sollte bei der Interpretation der Ergebnisse von Darstellungen der Knochen mittels bildgebender Verfahren berücksichtigt werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Patienten, die zur Mobilisierung von PBPC behandelt werden

Mobilisierung

Es gibt innerhalb desselben Patientenkollektivs keine prospektiv randomisierten Vergleichsuntersuchungen der beiden empfohlenen Methoden zur Mobilisierung peripherer Stammzellen (Filgrastim alleine oder in Kombination mit myelosuppressiver Chemotherapie). Der Grad der Unterschiede zwischen einzelnen Patienten und zwischen den Laborbestimmungen der CD34⁺-Zellmengen erschwert einen direkten Vergleich zwischen unterschiedlichen Studien. Da es aus diesem Grund schwierig ist, eine optimale Methode zu empfehlen, sollte die Wahl der geeigneten Mobilisierungsmethode jeweils unter Berücksichtigung der Gesamtbehandlungsziele für den einzelnen Patienten erfolgen.

Vorausgegangene Behandlung mit zellschädigenden Substanzen

Bei Patienten, die zuvor sehr exzessiv mit myelosuppressiven Therapien behandelt wurden, kann es vorkommen, dass die Mobilisierung der PBPC nicht ausreicht, um die empfohlene Minimalanzahl ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg) zu erzielen, oder die Beschleunigung der Thrombozytenregeneration weniger stark ausgeprägt sein als bei zuvor nicht oder weniger extensiv behandelten Patienten.

Einige zytotoxische Substanzen weisen eine besondere Toxizität auf die Blutstammzellen auf und können die Mobilisierung dieser Zellen negativ beeinflussen. Werden vor der beabsichtigten Mobilisierung der Stammzellen über längere Zeit Substanzen wie Melphalan, Carmustin (BCNU) und Carboplatin eingesetzt, so können diese die Ausbeute an Stammzellen vermindern. Dagegen hat sich die Gabe von Melphalan, Carboplatin oder BCNU in Kombination mit Filgrastim als förderlich für die Mobilisierung der Stammzellen erwiesen. Ist die Transplantation von PBPC beabsichtigt, so sollte die Mobilisierung der Stammzellen in einer frühen Behandlungsphase des Patienten erfolgen. Bei solchermaßen behandelten Patienten sollte die Anzahl mobilisierter Stammzellen vor Durchführung einer hochdosierten Chemotherapie besonders beachtet werden. Wenn die Ausbeuten den oben ausgeführten Kriterien zufolge nicht ausreichend sind, so sollten alternative Behandlungsformen in Erwägung gezogen werden, bei denen der Einsatz von Blutstammzellen nicht erforderlich ist.

Überprüfung der Ausbeute an Progenitorzellen

Bei der quantitativen Bestimmung der Progenitorzellen von mit Filgrastim behandelten Patienten sollte besondere Aufmerksamkeit auf die zu verwendende Methode gelegt werden. Die Ergebnisse der CD34⁺-Zellzahlbestimmung mittels Durchflusszytometrie hängen von der Genauigkeit der verwendeten Methodik ab. Empfehlungen von Zahlen, die auf den Untersuchungen anderer Laboratorien basieren, sollten daher mit Vorsicht interpretiert werden.

Statistische Auswertungen weisen auf eine zwar komplexe, jedoch in gleichbleibendem Verhältnis zueinander stehende Wechselbeziehung zwischen der Anzahl reinfundierter CD34⁺-Zellen und der Thrombozytenregenerationsrate nach hochdosierter Chemotherapie hin.

Die Empfehlung einer Minimalanzahl von $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg basiert auf veröffentlichten Erfahrungswerten, die zu einer angemessenen hämatologischen Regeneration führten. Über diesen Wert hinausgehende Mengen scheinen mit einer schnelleren, geringere Mengen mit einer langsameren Erholung zu korrelieren.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei gesunden Spendern, die zur Mobilisierung von PBPC behandelt werden

Die Mobilisierung von PBPC bietet keinen direkten klinischen Nutzen für gesunde Spender und sollte nur zum Zweck allogener Stammzelltransplantationen in Erwägung gezogen werden.

Die Mobilisierung von PBPC sollte nur bei Spendern in Betracht gezogen werden, die normale Einschlusskriterien bezüglich klinischer Daten und Laborwerte für die Stammzellspende erfüllen, wobei auf Blutbild und Infektionskrankheiten besonders zu achten ist.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Filgrastim wurde bei gesunden Spendern < 16 Jahre oder > 60 Jahre nicht untersucht.

Bei 35 % der untersuchten Spender wurde nach Filgrastimapplikation und Leukapherese eine vorübergehende Thrombozytopenie (Thrombozytenwerte < $100 \times 10^9/l$) beobachtet. Aus dieser Gruppe wurden zwei Fälle von Thrombozytenwerten < $50 \times 10^9/l$ berichtet, welche dem Leukaphereseverfahren zugeschrieben wurden.

Wenn mehr als eine Leukapherese durchgeführt werden muss, sollten Spender mit Thrombozytenwerten < $100 \times 10^9/l$ vor Leukapherese besonders engmaschig kontrolliert werden; im Allgemeinen sollte bei Thrombozytenwerten < $75 \times 10^9/l$ keine Apherese durchgeführt werden.

Bei Spendern, die mit Antikoagulantien behandelt werden oder die bekannte Störungen der Hämostase haben, sollte keine Leukapherese durchgeführt werden.

Spender, die G-CSF zur Mobilisierung von PBPC erhalten, sollten bis zur Normalisierung der Blutwerte beobachtet werden.

Vorübergehende zytogenetische Auffälligkeiten wurden bei normalen Spendern nach Anwendung von G-CSF beobachtet. Die Bedeutung dieser Veränderungen ist unbekannt. Trotzdem kann das Risiko einer Stimulation eines malignen myeloischen Klons nicht ausgeschlossen werden. Es wird empfohlen, dass die Apherese-Zentren eine systematische Erfassung und Beobachtung der Stammzellspender über mindestens 10 Jahre vornehmen, um die Überwachung der Langzeitsicherheit sicherzustellen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Empfängern allogener, durch Filgrastim mobilisierter PBPC

Derzeitige Daten weisen darauf hin, dass immunologische Wechselwirkungen zwischen dem allogenen peripheren Blutstammzell-Transplantat und dem Empfänger, im Vergleich zu einer Knochenmarktransplantation, mit einem erhöhten Risiko einer akuten und chronischen GvHD in Verbindung stehen können.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Patienten mit SCN

Filgrastim darf nicht angewendet werden bei Patienten mit schwerer kongenitaler Neutropenie, welche eine Leukämie entwickeln oder bei denen Anzeichen für eine leukämische Entwicklung bestehen.

Blutbild

Andere Blutbildveränderungen einschließlich Anämie und vorübergehender Anstieg von myeloiden Vorläuferzellen können auftreten und erfordern sorgfältige Blutbildkontrollen.

Übergang in Leukämie oder myelodysplastisches Syndrom

Besondere Sorgfalt sollte der Diagnose der SCN gelten, um sie von anderen hämatopoetischen Erkrankungen wie aplastischer Anämie, Myelodysplasie und myeloischer Leukämie zu unterscheiden. Das komplette Blutbild mit Differentialblutbild einschließlich Thrombozyten sowie Knochenmark-Morphologie und Karyogramm sollten vor der Behandlung kontrolliert werden.

Bei einer geringen Anzahl (ca. 3 %) der Patienten mit SCN, die in klinischen Studien mit Filgrastim behandelt wurden, traten myelodysplastische Syndrome (MDS) oder Leukämien auf. Diese Beobachtung erfolgte jedoch nur bei Patienten mit kongenitaler Neutropenie. MDS und Leukämien sind natürliche Komplikationen der Erkrankung. Ein Zusammenhang mit der Behandlung mit Filgrastim ist unsicher. Ein Kollektiv von ca. 12 % der Patienten, die bei einer zytogenetischen Untersuchung am Studienbeginn normale Werte aufwiesen, zeigte bei einer routinemäßigen Wiederholung der Untersuchung Abnormalitäten, einschließlich einer Monosomie 7. Es ist zurzeit nicht bekannt, ob eine Langzeitbehandlung von Patienten mit SCN das Auftreten von zytogenetischen Anomalien, MDS oder den Übergang der Krankheit in eine Leukämie begünstigt. Es wird empfohlen, bei diesen Patienten in regelmäßigen Zeitabständen (ungefähr alle 12 Monate) morphologische und zytogenetische Untersuchungen des Knochenmarks durchzuführen

Weitere besondere Vorsichtsmaßnahmen

Fälle von vorübergehender Neutropenie, wie z. B. virale Infektionen, sollten ausgeschlossen werden.

Hämaturie trat häufig auf, Proteinurie bei einer geringen Anzahl Patienten. Der Harn sollte regelmäßig dahingehend untersucht werden.

Erfahrungen über Sicherheit und Wirksamkeit bei Neugeborenen und bei Patienten mit Autoimmun-Neutropenie liegen nicht vor.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Patienten mit HIV-Infektion

Blutbild

Die ANC sollte engmaschig überwacht werden, vor allem in den ersten Wochen der Therapie mit Filgrastim. Einige Patienten können auf die Anfangsdosen von Filgrastim sehr schnell und mit einem erheblichen Anstieg der Neutrophilenzahl reagieren. Es wird empfohlen, die ANC während der ersten 2–3 Tage der Anwendung von Filgrastim täglich zu bestimmen. Danach wird empfohlen, die ANC während der ersten beiden Wochen mindestens zweimal pro Woche und während der darauffolgenden Erhaltungstherapie wöchentlich oder zweiwöchentlich zu kontrollieren. Während der intermittierenden Anwendung von 30 Mio. I.E. (300 µg)/Tag Filgrastim können große Schwankungen der ANC auftreten. Um den jeweils tiefsten ANC-Wert oder Nadir eines Patienten zu bestimmen, wird empfohlen, die Blutproben zur Bestimmung der ANC unmittelbar vor Anwendung von Filgrastim zu entnehmen.

Risiken bei Anwendung von erhöhten Dosen myelosuppressiver Arzneimittel

Die Behandlung mit Filgrastim allein schließt das Auftreten von Thrombozytopenie und Anämie als Folge einer myelosuppressiven Therapie nicht aus. Aufgrund der Möglichkeit, bei Anwendung von Filgrastim höhere Dosen oder eine größere Anzahl der myelosuppressiven Arzneimittel geben zu können, kann für die so behandelten Patienten ein erhöhtes Risiko der Entwicklung von Thrombozytopenie und Anämie bestehen. Regelmäßige Blutbildkontrollen werden empfohlen (siehe oben).

Infektionen und maligne Erkrankungen, die eine Myelosuppression verursachen können

Neutropenien können auch eine Folge von knochenmarkinfiltrierenden opportunistischen Infektionen wie *Mycobacterium avium*-Komplex, oder von malignen Erkrankungen, wie Lymphomen, sein. Bei Patienten mit bekannter knochenmarkinfiltrierender Infektion oder maligner Erkrankung sollte, zusätzlich zur Anwendung von Filgrastim zur Behandlung der Neutropenie, eine geeignete Therapie der Grunderkrankung bedacht werden. Der Einfluss von Filgrastim auf Neutropenien, die durch knochenmarkinfiltrierende Infektionen oder maligne Erkrankungen bedingt sind, ist derzeit noch nicht abschließend geklärt.

Alle Patienten

Sorbitol

Ratiograstim enthält Sorbitol (E420). Die additive Wirkung gleichzeitig angewendeter Sorbitol (oder Fructose) -haltiger Arzneimittel und die Einnahme von Sorbitol (oder Fructose) über die Nahrung ist zu berücksichtigen.

Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht erhalten, es sei denn, es ist zwingend erforderlich. Bei Babies und Kleinkindern (unter 2 Jahren) wurde eine hereditäre Fructoseintoleranz (HFI) möglicherweise noch nicht diagnostiziert. Intravenös angewendete Arzneimittel (die Fructose enthalten) können lebensbedrohlich sein und sind bei dieser Personengruppe kontraindiziert, es sei denn, es besteht eine zwingende klinische Notwendigkeit und es sind keine Alternativen verfügbar.

Vor Anwendung dieses Arzneimittels ist bei jedem Patienten eine detaillierte Anamnese im Hinblick auf Symptome einer HFI zu erheben.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Fertigspritze, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Rückverfolgbarkeit

Zur besseren Rückverfolgbarkeit von Granulozyten-koloniestimulierender Faktoren (G-CSF) ist der Markenname der verabreichten Arzneimittels deutlich in die Krankenakte einzutragen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Sicherheit und Wirksamkeit einer Gabe von Filgrastim und myelosuppressiven zytotoxischen Chemotherapeutika am selben Tage ist nicht endgültig erwiesen. Wegen der Empfindlichkeit von sich schnell teilenden myeloischen Zellen gegenüber einer myelosuppressiven zytotoxischen Chemotherapie sollte Filgrastim innerhalb eines Zeitraumes von 24 Stunden vor bis 24 Stunden nach einer entsprechenden Chemotherapie nicht angewendet werden. Vorläufige Ergebnisse bei einer geringen Anzahl Patienten, die gleichzeitig Filgrastim und 5-Fluorouracil erhielten, deuten darauf hin, dass das Ausmaß einer Neutropenie verstärkt werden kann.

Möglicherweise auftretende Wechselwirkungen mit anderen hämatopoetischen Wachstumsfaktoren und Zytokinen sind im Rahmen klinischer Prüfungen bisher nicht untersucht worden.

Da Lithium die Freisetzung von neutrophilen Granulozyten fördert, potenziert Lithium wahrscheinlich den Effekt von Filgrastim. Obwohl diese Wechselwirkung nicht direkt untersucht wurde, gibt es keine Hinweise auf eine Gefährdung durch diese Wechselwirkung.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Filgrastim bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Beim Kaninchen wurde eine erhöhte Embryoletalität unter Behandlung mit einem Vielfachen der klinischen Dosis sowie bei gleichzeitig vorliegender maternaler Toxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Es gibt Literaturberichte in welchen die Plazentagängigkeit von Filgrastim bei Schwangeren nachgewiesen werden konnte.

Die Anwendung von Filgrastim während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Filgrastim/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das gestillte Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Filgrastim verzichtet werden soll/die Behandlung mit Filgrastim zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Filgrastim zeigte keinen Einfluss auf die Reproduktionsfähigkeit oder Fertilität männlicher und weiblicher Ratten (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Filgrastim könnte einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Nach der Anwendung von Filgrastim kann Schwindel auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen, die während der Filgrastim-Behandlung auftreten können, sind: anaphylaktische Reaktion, schwerwiegende pulmonale Nebenwirkungen (einschließlich interstitieller Pneumonie und ARDS), Kapillarlecksyndrom, schwere Splenomegalie/ Milzruptur, Übergang in ein myelodysplastisches Syndrom oder Leukämie bei Patienten mit SCN, GvHD bei Patienten, die eine allogene Knochenmarktransplantation oder eine periphere Blutvorläuferzellentransfusion erhalten, und Sichelzellkrise bei Patienten mit Sichelzellanämie.

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen sind Fieber, muskuloskelettale Schmerzen (einschließlich Knochenschmerzen, Rückenschmerzen, Arthralgie, Myalgie, Schmerzen in den Extremitäten, muskuloskelettaler Schmerzen, muskuloskelettaler Brustschmerzen, Nackenschmerzen), Anämie, Erbrechen und Übelkeit. In klinischen Studien bei Krebspatienten wurden muskuloskelettale Schmerzen beobachtet, welche bei 10 % leicht oder mäßig und bei 3 % der Patienten schwer waren.

b. Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Daten in untenstehenden Tabellen beschreiben die unerwünschten Wirkungen, welche in klinischen Studien berichtet wurden und aus dem Spontanberichtswesen stammen. Die Nebenwirkungen sind innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Sepsis Bronchitis Infektion der oberen Atemwege Harnwegsinfektion			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie Anämie ^c	Splenomegalie ^a Hämoglobin erniedrigt	Leukozytose ^a	Milzruptur ^a Sichelzellanämie mit Krise ^a	
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit Arzneimittelüberempfindlichkeit ^a Graft-versus-Host-Syndrom ^b	Anaphylaktische Reaktion	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Vermindert er Appetit ^c Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	Hyperurikämie Harnsäure im Blut erhöht	Glucose im Blut erniedrigt Pseudogicht ^a (Pyrophosphat-Chondrocalcinose) Störung im Flüssigkeitsvolumen	
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit			
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen ^a	Schwindelgefühl Hypästhesie Parästhesie			
Gefäßkrankungen		Hypertonie Hypotonie	Venenverschlusskrankheit ^d	Kapillarlecksyndrom ^a Aortitis	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Hämoptyse Dyspnoe Husten ^a Schmerzen im Oropharynx ^{a,c}	Akutes respiratorisches Distress-Syndrom ^a Respiratorische		

ms		Epistaxis	Insuffizienz ^a Lungenödem ^a Lungenblutung Interstitielle Lungenerkrankung ^a Lungeninfektion ^a Hypoxie		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe ^{a, c} Erbrechen ^{a, e} Übelkeit ^a	Mundschmerzen Obstipation ^c			
Leber- und Gallenerkrankungen		Hepatomegalie Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	Aspartataminotransferase erhöht Gamma-Glutamyltransferase erhöht		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie ^a	Ausschlag ^a Erythem	Makulopapulöser Ausschlag	Kutane Vaskulitis ^a Sweet-Syndrom (akute febrile neutrophile Dermatose)	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Muskuloskelettale Schmerzen ^c	Muskelkrämpfe	Osteoporose	Knochendichte erniedrigt Verschlechterung von rheumatoider Arthritis	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Dysurie Hämaturie	Proteinurie	Glomerulonephritis Anomalie des Urins	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung ^a Schleimhautentzündung ^a Fieber	Brustkorbschmerz ^a Schmerzen ^a Asthenie ^a Unwohlsein ^e Peripheres Ödem ^c	Reaktion an der Injektionsstelle		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Transfusionsreaktion ^c			

^a Siehe Abschnitt c (Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen).

^b Es gibt Berichte über GvHD und Todesfälle bei Patienten nach allogener Knochenmarktransplantation (siehe Abschnitt c).

^c einschließlich Knochenschmerzen, Rückenschmerzen, Arthralgie, Myalgie, Schmerzen in den Extremitäten, muskuloskelettale Schmerzen, muskuloskelettale Schmerzen im Brustkorb, Nackenschmerzen.

^d Berichte nach Markteinführung bei Patienten, die sich einer Knochenmarktransplantation oder Mobilisierung peripherer Blutvorläuferzellen unterziehen.

^e Unerwünschte Ereignisse mit einer höheren Häufigkeit bei Filgrastim-Patienten im Vergleich zu Placebo; wird mit den Spätfolgen der zugrundeliegenden malignen Erkrankung oder einer zytotoxischen Chemotherapie in Verbindung gebracht.

c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Überempfindlichkeit

Über Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, Ausschlag, Nesselfieber, Angioödem, Dyspnoe und Hypotonie, die nach Erst- oder Folgebehandlung auftraten, wurde in klinischen Studien und nach Markteinführung berichtet. Insgesamt wurden diese häufiger nach i.v.-Anwendung beschrieben. In einigen Fällen traten die Symptome nach erneuter Anwendung wieder auf, was auf einen kausalen Zusammenhang hindeutet. Filgrastim sollte bei Patienten mit einer schwerwiegenden allergischen Reaktion dauerhaft abgesetzt werden.

Pulmonale Nebenwirkungen

In klinischen Studien und nach Markteinführung wurde über pulmonale Nebenwirkungen, einschließlich interstitieller Lungenerkrankung, Lungenödem und Lungeninfiltration berichtet, die in einigen Fällen zu Atemstillstand oder akutem respiratorischem Distress-Syndrom (ARDS) führten, die lebensbedrohlich sein können (siehe Abschnitt 4.4).

Splenomegalie und Milzruptur

Fälle von Splenomegalie und Milzruptur wurden nach Anwendung von Filgrastim berichtet. Einige Fälle von Milzruptur waren letal (siehe Abschnitt 4.4)

Kapillarlecksyndrom

Fälle von Kapillarlecksyndrom wurden nach Anwendung von Granulozyten-koloniestimulierenden Faktoren berichtet. Diese sind im Allgemeinen aufgetreten bei Patienten mit fortgeschrittenen malignen Erkrankungen, bei Sepsis, bei Patienten, die mehrere chemotherapeutische Behandlungen erhalten oder sich einer Apherese unterzogen haben (siehe Abschnitt 4.4).

Kutane Vaskulitis

Nach Markteinführung wurde über kutane Vaskulitis bei Patienten berichtet, die mit Filgrastim behandelt wurden. Der Mechanismus von Vaskulitis bei Patienten, die mit Filgrastim behandelt wurden, ist unbekannt. Bei Langzeitbehandlung wurde bei 2 % der Patienten mit SCN eine kutane Vaskulitis beobachtet

Leukozytose

Bei 41 % der gesunden Spender wurde eine Leukozytose (Leukozytenzahl $> 50 \times 10^9/l$) beobachtet, bei 35 % der Spender wurde nach Filgrastimapplikation und Leukapherese eine vorübergehende Thrombozytopenie (Anzahl der Thrombozyten $< 100 \times 10^9/l$) festgestellt (siehe Abschnitt 4.4).

Sweet-Syndrom

Über Fälle von Sweet-Syndrom (akute febrile neutrophile Dermatose) wurde bei Patienten, die mit Filgrastim behandelt wurden, berichtet.

Pseudogicht (Pyrophosphat-Chondrocalcinose)

Über Pseudogicht (Pyrophosphat-Chondrocalcinose) wurde bei onkologischen Patienten, die mit Filgrastim behandelt wurden, berichtet.

GvHD

Bei Patienten, die G-CSF nach einer allogenen Knochenmarktransplantation erhalten haben, wurde über GvHD und Todesfälle berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

d. Kinder und Jugendliche

Daten aus klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen zeigen, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Filgrastim sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern, die eine zytotoxische Chemotherapie erhalten, ähnlich sind. Es wird angenommen, dass es keine altersabhängigen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Filgrastim gibt. Das einzig durchgängig berichtete unerwünschte Ereignis war muskuloskelettale Schmerzen, welches sich nicht in der Erfahrung bei Erwachsenen unterscheidet.

Es gibt zu wenige Daten, um den Einsatz von Filgrastim bei Kindern und Jugendlichen weiter zu beurteilen.

e. Andere besondere Patientengruppen

Anwendung bei älteren Patienten

Insgesamt wurden keine Unterschiede in der Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten über 65 Jahre im Vergleich zu jungen Erwachsenen (> 18 Jahre), die eine zytotoxische Chemotherapie erhielten, beobachtet. Die klinische Erfahrung zeigt ebenso keine Unterschiede im Ansprechen zwischen älteren und jüngeren Patienten.

Es gibt keine ausreichenden Daten, um die Filgrastim-Anwendung für den Einsatz bei älteren Patienten in anderen zugelassenen Indikationen zu beurteilen.

Kinder und Jugendliche mit SCN

Bei Kindern und Jugendlichen mit SCN, die eine chronische Behandlung mit Filgrastim erhielten, wurde über Fälle von verminderter Knochendichte und Osteoporose berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Auswirkungen einer Überdosierung von Filgrastim sind nicht bekannt. Absetzen von Filgrastim führt in der Regel binnen 1 bis 2 Tagen zu einem Abfall der Zahl zirkulierender neutrophiler Granulozyten auf 50 % und zu einer Einstellung auf normale Werte innerhalb von 1 bis 7 Tagen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunstimulanzien, koloniestimulierende Faktoren, ATC-Code: L03AA02

Ratiograstim ist ein biologisch / biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel, das im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleicht. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Humanes G-CSF ist ein Glykoprotein, das die Entstehung funktionsfähiger neutrophiler Granulozyten und deren Freisetzung aus dem Knochenmark reguliert. Ratiograstim, das r-metHuG-CSF (Filgrastim) enthält, führt innerhalb von 24 Stunden nach Anwendung zu einer deutlichen Steigerung der Anzahl neutrophiler Granulozyten im peripheren Blut, begleitet von gering ausgeprägter Erhöhung der Anzahl von Monozyten. Bei manchen SCN-Patienten kann Filgrastim einen geringen Anstieg der Anzahl der zirkulierenden Eosinophilen und Basophilen gegenüber den Ausgangswerten bewirken; einige dieser Patienten können bereits vor der Behandlung Eosinophilie oder Basophilie aufweisen. Die Erhöhung der Neutrophilenspiegel ist im empfohlenen Dosierungsbereich dosisabhängig. Wie in Versuchen gezeigt werden konnte, verfügen die als Reaktion auf eine Behandlung mit Filgrastim produzierten Neutrophilen über normale bis erhöhte chemotaktische und phagozytotische Eigenschaften. Nach Beendigung der Behandlung mit Filgrastim fallen die Neutrophilen-Spiegel im Blut binnen 1 bis 2 Tagen wieder auf ca. die Hälfte ab und erreichen innerhalb von 1 bis 7 Tagen normale Werte.

Die Anwendung von Filgrastim bei Patienten, bei denen eine zytotoxische Chemotherapie durchgeführt wird, führt zu einer signifikanten Verringerung von Auftreten, Schweregrad und Dauer einer Neutropenie und des neutropenischen Fiebers. Die Behandlung mit Filgrastim verringert signifikant die Dauer neutropenischen Fiebers, den Antibiotikaeinsatz und die Hospitalisierung nach Induktions-Chemotherapie bei akuter myeloischer Leukämie oder myeloablativer Therapie mit nachfolgender Knochenmarktransplantation. Die Häufigkeit von Fieber und nachgewiesener Infektionen war in beiden Fällen nicht herabgesetzt. Die Dauer von Fieber war bei Patienten nach myeloablativer Therapie mit anschließender Knochenmarktransplantation nicht reduziert.

Die Anwendung von Filgrastim, entweder als Monotherapie oder nach vorausgehender Chemotherapie, führt zur Mobilisierung hämatopoetischer Progenitorzellen in das periphere Blut. Diese autologen PBPC können aus dem Blut gewonnen und nach einer hochdosierten zytotoxischen Chemotherapie entweder anstelle von oder zusätzlich zu einer Knochenmarktransplantation wieder reinfundiert werden. Die Infusion von PBPC beschleunigt die Regeneration des blutbildenden Systems und verkürzt damit die Risikozeit hämorrhagischer Komplikationen und verringert die Notwendigkeit von Thrombozytentransfusionen.

Empfänger allogener, durch Filgrastim mobilisierter PBPC zeigten im Vergleich zur allogenen Knochenmarktransplantation eine signifikant schnellere hämatologische Regeneration, was zu einer deutlichen Verkürzung der natürlichen Thrombozytenregeneration führt.

Eine retrospektive europäische Studie untersuchte die Anwendung von G-CSF nach allogener Knochenmarktransplantation bei Patienten mit akuter Leukämie. Diese Studie wies darauf hin, dass bei der Anwendung von G-CSF eine Erhöhung des Risikos von GvHD, behandlungsbedingter Mortalität (TRM) und Mortalität vorliegt. Bei einer separaten retrospektiven internationalen Studie bei Patienten mit akuter und chronisch-myeloischer Leukämie wurde kein Einfluss auf GvHD, TRM und Mortalität beobachtet. Eine Meta-Analyse von allogenen Transplantationsstudien, die Ergebnisse aus 9 prospektiven randomisierten Studien, 8 retrospektiven Studien und einer Fall-kontrollierten Studie beinhaltete, zeigte keinen Einfluss auf das Risiko bezüglich akuter GvHD, chronischer GvHD oder frühzeitiger, behandlungsbedingter Mortalität.

Relatives Risiko (95 % KI) von GvHD und TRM nach Behandlung mit G-CSF nach Knochenmarktransplantation					
<i>Publikation</i>	<i>Zeitraum der Studie</i>	<i>n</i>	<i>Akute Grad II-IV GvHD</i>	<i>Chronische GvHD</i>	<i>TRM</i>
Meta-Analyse (2003)	1986-2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Europäische retrospektive Studie (2004)	1992-2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Internationale retrospektive Studie (2006)	1995-2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)
^a Die Analyse beinhaltete Studien, bei denen während dieser Zeit Knochenmarktransplantationen eingeschlossen waren; einige Studien verwendeten GM-CSF (granulocyte-macrophage-colony stimulating factor) ^b Die Analyse beinhaltete Patienten, die in diesem Zeitraum eine Knochenmarktransplantation erhalten hatten					

Vor einer allogenen PBPC-Transplantation ermöglicht die Anwendung von Filgrastim bei gesunden Spendern zur Mobilisierung von PBPC bei der Mehrzahl der Spender nach zwei Leukapheresen die Gewinnung von $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg Körpergewicht des Empfängers. Gesunde Spender erhalten eine Dosis von 10 µg/kg/Tag, die an 4 bis 5 aufeinanderfolgenden Tagen subkutan verabreicht wird.

Die Anwendung von Filgrastim bei Patienten (Kinder oder Erwachsene) mit SCN (schwere kongenitale Neutropenie, zyklische Neutropenie und idiopathische Neutropenie) ruft einen anhaltenden Anstieg der absoluten Zahl der Neutrophilen im peripheren Blut und einen Rückgang von Infektionen und davon abhängigen Symptomen hervor.

Die Anwendung von Filgrastim bei Patienten mit HIV-Infektion führt zur Erhaltung normaler Neutrophilenwerte und ermöglicht somit eine planmäßige Durchführung einer antiviralen und/oder myelosuppressiven Therapie. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die HIV-Replikation bei HIV-infizierten Patienten, die mit Filgrastim behandelt werden, erhöht ist.

Wie bei anderen hämatopoetischen Wachstumsfaktoren beobachtet, zeigt auch G-CSF *in vitro* einen stimulierenden Effekt auf das Wachstum menschlicher Endothelzellen.

Die Wirksamkeit und die Sicherheit von Ratiograstim wurden in randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studien an Patienten mit Brustkrebs, Lungenkrebs und Non-Hodgkin-Lymphom untersucht. Es wurden keine relevanten Unterschiede zwischen Ratiograstim und den Referenzpräparaten in Bezug auf die Dauer einer schweren Neutropenie und die Inzidenz einer febrilen Neutropenie beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Randomisierte, einfach verblindete Crossover-Studien mit Einmalgabe an 196 gesunden Probanden zeigten, dass das pharmakokinetische Profil von Ratiograstim dem des Referenzpräparats nach subkutaner und intravenöser Verabreichung vergleichbar war.

Sowohl nach subkutaner als auch nach intravenöser Applikation folgt die Clearance von Filgrastim einer Kinetik erster Ordnung. Die durchschnittliche Serum-Halbwertszeit von Filgrastim beträgt ca. 3,5 Stunden mit einer Clearance-Rate von ca. 0,6 ml/min/kg. Unter Dauerinfusion mit Filgrastim von bis zu 28 Tagen bei Patienten nach autologer Knochenmarktransplantation ergaben sich vergleichbare Halbwertszeiten ohne Anzeichen einer Kumulation. Es wurde ein positiver linearer Zusammenhang zwischen Dosis und Serumkonzentration von Filgrastim sowohl nach subkutaner als auch intravenöser Gabe festgestellt. Nach subkutaner Applikation empfohlener Dosen wurden Serumkonzentrationen

gemessen, die während eines Zeitraums von 8 bis 16 Stunden oberhalb von 10 ng/ml lagen. Das Verteilungsvolumen im Blut beträgt ca. 150 ml/kg.

Bei Krebs-Patienten war das pharmakokinetische Profil von Ratiograstim dem des Referenzpräparats nach einmaliger und wiederholter subkutaner Verabreichung vergleichbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Filgrastim wurde in Toxizitätsstudien nach Mehrfachgabe von bis zu einem Jahr Dauer untersucht. Es ließen sich Veränderungen erkennen, die den erwarteten pharmakologischen Wirkungen zurechenbar waren, und umfassten Anstieg der Leukozyten, myeloide Hyperplasie im Knochenmark, extramedulläre Granulopoese und Milzvergrößerung. Diese Veränderungen waren nach Abbruch der Behandlung reversibel.

Die Wirkung von Filgrastim auf die pränatale Entwicklung wurde bei Ratten und Kaninchen untersucht. Die intravenöse Anwendung von Filgrastim (80 µg/kg/Tag) bei Kaninchen während der Organogenese war maternal toxisch und es wurden eine erhöhte spontane Abortrate, Abgang nach der Implantation, verringerte mittlere lebende Wurfgröße und geringeres Gewicht der Föten beobachtet.

Daten für ein anderes Filgrastim-Arzneimittel, das dem Referenzprodukt ähnlich ist, zeigten vergleichbare Befunde sowie erhöhte fötale Missbildungen bei 100 µg/kg/Tag. Diese maternale toxische Dosis entsprach einer systemischen Exposition der etwa der 50- bis 90-fachen der Dosis bei Patienten, die mit der klinischen Dosis von 5 µg/kg/Tag behandelt wurden. Der NOAEL für die embryofetale Toxizität lag in dieser Studie bei 10 µg/kg/Tag, was einer systemischen Exposition der etwa 3- bis 5-fachen der bei Patienten beobachteten Dosis entsprach, die mit der klinischen Dosis behandelt wurden.

Bei trächtigen Ratten wurde keine maternale oder fötale Toxizität bei Dosen bis zu 575 µg /kg/Tag beobachtet. Nachkommen von Ratten, bei denen während der Perinatal- und Säugeperiode Filgrastim angewendet wurde, zeigten eine verzögerte externe Differenzierung und Wachstumsverzögerung (≥ 20 µg/kg/Tag) und eine leicht verringerte Überlebensrate (100 µg/kg/Tag).

Filgrastim zeigte keinen Einfluss auf die Fertilität von männlichen und weiblichen Ratten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Essigsäure 99 %
Natriumhydroxid
Sorbitol (Ph.Eur.)
Polysorbat 80
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Ratiograstim sollte nicht mit Natriumchloridlösung verdünnt werden.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Verdünntes Filgrastim kann an Glas und Plastikmaterialien adsorbiert werden, wenn es nicht wie in Abschnitt 6.6 beschrieben verdünnt wird.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate.

Nach Verdünnung: Die chemische und physikalische Stabilität der verdünnten Infusionslösung wurde bei 2 °C bis 8 °C über einen Zeitraum von 24 Stunden nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Zubereitung sofort verwendet werden. Wird sie nicht sofort verwendet, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung bis zur Anwendung verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten sollte, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fertigspritze aus Glas Typ I mit einer dauerhaft befestigten Edelstahl-nadel mit oder ohne eine Schutzvorrichtung um eine Nadelstichverletzung und eine Wiederverwendung zu verhindern.

Packungen mit 1, 5 oder 10 Fertigspritzen mit 0,5 ml Lösung oder Bündelpackungen mit 10 (2 Packungen mit 5) Fertigspritzen mit 0,5 ml Lösung.

Packungen mit 1, 5 oder 10 Fertigspritzen mit 0,8 ml Lösung oder Bündelpackungen mit 10 (2 Packungen mit 5) Fertigspritzen mit 0,8 ml Lösung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Falls erforderlich kann Ratiograstim in Glucose 50 mg/ml (5 %) Infusionslösung verdünnt werden.

Eine Verdünnung auf eine Endkonzentration von unter 0,2 Mio. I.E. (2 µg) pro ml wird in keinem Fall empfohlen.

Die Lösung ist vor der Anwendung visuell zu prüfen. Nur klare Lösungen ohne Partikel sollen verwendet werden.

Bei Patienten, die Filgrastim in einer Verdünnung mit Konzentrationen unter 1,5 Mio. I.E. (15 µg) pro ml erhalten, sollte Serum-Albumin vom Menschen (HSA) in einer Endkonzentration von 2 mg/ml zugesetzt werden.

Beispiel: Bei einem endgültigen Injektionsvolumen von 20 ml sollten Filgrastim-Gesamtdosen von unter 30 Mio. I.E. (300 µg) unter Hinzufügen von 0,2 ml einer 200 mg/ml (20 %) Albuminlösung vom Menschen verabreicht werden.

Bei Verdünnung in Glucose 50 mg/ml (5 %) Infusionslösung ist Ratiograstim mit Glas und unterschiedlichen Plastikmaterialien wie PVC, Polyolefin (ein Copolymer aus Polypropylen und Polyethylen) und Polypropylen kompatibel.

Ratiograstim enthält keine Konservierungsmittel. Wegen des möglichen Risikos einer mikrobiellen Kontamination sind Ratiograstim-Spritzen nur zum Einmalgebrauch bestimmt.

Eine versehentliche Exposition mit Temperaturen im Gefrierbereich hat keine nachteiligen Auswirkungen auf die Stabilität von Ratiograstim.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/444/001
EU/1/08/444/002
EU/1/08/444/003
EU/1/08/444/004
EU/1/08/444/009
EU/1/08/444/010
EU/1/08/444/005
EU/1/08/444/006
EU/1/08/444/007
EU/1/08/444/008
EU/1/08/444/011
EU/1/08/444/012

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. September 2008.
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. Juli 2013.

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

UAB Teva Baltics
Molėtų pl. 5
08409 Vilnius
Litauen

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Teva Biotech GmbH
Dornierstraße 10
89079 Ulm
Deutschland

Merckle GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Deutschland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ratiograstim 30 Mio. I.E./0,5 ml Injektions-/Infusionslösung

Filgrastim

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Fertigspritze enthält 30 Millionen Internationale Einheiten [Mio. I.E.] (300 Mikrogramm) Filgrastim in 0,5 ml (60 Mio. I.E./ml, 600 Mikrogramm/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumhydroxid, Essigsäure 99 %, Sorbitol (Ph.Eur.), Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektions-/Infusionslösung

1 Fertigspritze mit 0,5 ml

1 Fertigspritze mit Schutzvorrichtung mit 0,5 ml

5 Fertigspritzen mit 0,5 ml

5 Fertigspritzen mit Schutzvorrichtung mit 0,5 ml

10 Fertigspritzen mit 0,5 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Subkutane Anwendung und intravenöse Anwendung.

Nur zum Einmalgebrauch.

Bitte wie folgt anwenden:

Kästchen für die verordnete Dosis

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Nach der Verdünnung innerhalb 24 Stunden verwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/444/001 1 Fertigspritze
EU/1/08/444/002 5 Fertigspritzen
EU/1/08/444/004 10 Fertigspritzen
EU/1/08/444/009 1 Fertigspritze mit Schutzvorrichtung
EU/1/08/444/010 5 Fertigspritzen mit Schutzvorrichtung

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Ratiograstim 30 Mio. I.E./0,5 ml

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC:
SN:
NN:

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ratiograstim 48 Mio. I.E./0,8 ml Injektions-/Infusionslösung

Filgrastim

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Fertigspritze enthält 48 Millionen Internationale Einheiten [Mio. I.E.] (480 Mikrogramm) Filgrastim in 0,8 ml (60 Mio. I.E./ml, 600 Mikrogramm/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumhydroxid, Essigsäure 99 %, Sorbitol (Ph.Eur.), Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektions-/Infusionslösung

1 Fertigspritze mit 0,8 ml

1 Fertigspritze mit Schutzvorrichtung mit 0,8 ml

5 Fertigspritzen mit 0,8 ml

5 Fertigspritzen mit Schutzvorrichtung mit 0,8 ml

10 Fertigspritzen mit 0,8 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Subkutane Anwendung und intravenöse Anwendung.

Nur zum Einmalgebrauch.

Bitte wie folgt anwenden:

Kästchen für die verordnete Dosis

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Nach der Verdünnung innerhalb 24 Stunden verwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/444/005 1 Fertigspritze
EU/1/08/444/006 5 Fertigspritzen
EU/1/08/444/008 10 Fertigspritzen
EU/1/08/444/011 1 Fertigspritze mit Schutzvorrichtung
EU/1/08/444/012 5 Fertigspritzen mit Schutzvorrichtung

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Ratiograstim 48 Mio. I.E./0,8 ml

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC:
SN:
NN:

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Äußeres Etikett der Bündelpackung – mit Blue Box

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ratiograstim 30 Mio. I.E./0,5 ml Injektions-/Infusionslösung

Filgrastim

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Fertigspritze enthält 30 Millionen Internationale Einheiten [Mio. I.E.] (300 Mikrogramm) Filgrastim in 0,5 ml (60 Mio. I.E./ml, 600 Mikrogramm/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumhydroxid, Essigsäure 99 %, Sorbitol (Ph.Eur.), Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektions-/Infusionslösung

Bündelpackung: 10 (2 Packungen mit 5) Fertigspritzen mit 0,5 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Subkutane Anwendung und intravenöse Anwendung.

Nur zum Einmalgebrauch.

Bitte wie folgt anwenden:

Kästchen für die verordnete Dosis

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Nach der Verdünnung innerhalb 24 Stunden verwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/444/003 2 x 5 Fertigspritzen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Äußeres Etikett der Bündelpackung – mit Blue Box

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ratiograstim 48 Mio. I.E./0,8 ml Injektions-/Infusionslösung

Filgrastim

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Fertigspritze enthält 48 Millionen Internationale Einheiten [Mio. I.E.] (480 Mikrogramm) Filgrastim in 0,8 ml (60 Mio. I.E./ml, 600 Mikrogramm/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumhydroxid, Essigsäure 99 %, Sorbitol (Ph.Eur.), Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektions-/Infusionslösung

Bündelpackung: 10 (2 Packungen mit 5) Fertigspritzen mit 0,8 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Subkutane Anwendung und intravenöse Anwendung.

Nur zum Einmalgebrauch.

Bitte wie folgt anwenden:

Kästchen für die verordnete Dosis

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Nach der Verdünnung innerhalb 24 Stunden verwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/444/007 2 x 5 Fertigspritzen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

ANGABEN AUF DER ZWISCHENVERPACKUNG

Umkarton der Bündelpackung - ohne Blue Box

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ratiograstim 30 Mio. I.E./0,5 ml Injektions-/Infusionslösung

Filgrastim

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Fertigspritze enthält 30 Millionen Internationale Einheiten [Mio. I.E.] (300 Mikrogramm) Filgrastim in 0,5 ml (60 Mio. I.E./ml, 600 Mikrogramm/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumhydroxid, Essigsäure 99 %, Sorbitol (Ph.Eur.), Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektions-/Infusionslösung

5 Fertigspritzen mit 0,5 ml. Teil einer Bündelpackung, kann nicht separat verkauft werden.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Subkutane Anwendung und intravenöse Anwendung.

Nur zum Einmalgebrauch.

Bitte wie folgt anwenden:

Kästchen für die verordnete Dosis

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Nach der Verdünnung innerhalb 24 Stunden verwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/444/003 2 x 5 Fertigspritzen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Ratiograstim 30 Mio. I.E./0,5 ml

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

ANGABEN AUF DER ZWISCHENVERPACKUNG

Umkarton der Bündelpackung - ohne Blue Box

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ratiograstim 48 Mio. I.E./0,8 ml Injektions-/Infusionslösung

Filgrastim

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Fertigspritze enthält 48 Millionen Internationale Einheiten [Mio. I.E.] (480 Mikrogramm) Filgrastim in 0,8 ml (60 Mio. I.E./ml, 600 Mikrogramm/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumhydroxid, Essigsäure 99 %, Sorbitol (Ph.Eur.), Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektions-/Infusionslösung

5 Fertigspritzen mit 0,8 ml. Teil einer Bündelpackung, kann nicht separat verkauft werden.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Subkutane Anwendung und intravenöse Anwendung.

Nur zum Einmalgebrauch.

Bitte wie folgt anwenden:

Kästchen für die verordnete Dosis

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Nach der Verdünnung innerhalb 24 Stunden verwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/444/007 2 x 5 Fertigspritzen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Ratiograstim 48 Mio. I.E./0,8 ml

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Fertigspritze

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Ratiograstim 30 Mio. I.E./0,5 ml Injektions-/Infusionslösung

Filgrastim

s.c.

i.v.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Fertigspritze

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Ratiograstim 48 Mio. I.E./0,8 ml Injektions-/Infusionslösung

Filgrastim

s.c.

i.v.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,8 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Ratiograstim 30 Mio. I.E./0,5 ml Injektions-/Infusionslösung Ratiograstim 48 Mio. I.E./0,8 ml Injektions-/Infusionslösung

Filgrastim

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Ratiograstim und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Ratiograstim beachten?
3. Wie ist Ratiograstim anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Ratiograstim aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen
7. Informationen zur Selbstinjektion
8. Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt

1. Was ist Ratiograstim und wofür wird es angewendet?

Was ist Ratiograstim?

Ratiograstim ist ein Wachstumsfaktor für weiße Blutkörperchen (G-CSF: Granulozytenkoloniestimulierender Faktor) und gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die Zytokine genannt werden. Wachstumsfaktoren sind Eiweiße, die der Körper natürlicherweise selbst herstellt, die aber auch biotechnologisch zur Verwendung als Arzneimittel hergestellt werden können. Ratiograstim wirkt, indem es das Knochenmark zur verstärkten Bildung von weißen Blutkörperchen anregt.

Wofür wird Ratiograstim angewendet?

Aus verschiedenen Gründen kann es dazu kommen, dass zu wenig weiße Blutkörperchen im Körper vorhanden sind (Neutropenie), sodass die Abwehrkräfte des Körpers geschwächt sind. Ratiograstim regt das Knochenmark dazu an, rasch neue weiße Blutkörperchen zu produzieren.

Mögliche Einsatzbereiche von Ratiograstim:

- zur Steigerung der Zahl weißer Blutkörperchen nach einer Chemotherapie, um Infektionen vorzubeugen.
- zur Steigerung der Zahl weißer Blutkörperchen nach einer Knochenmarktransplantation, um Infektionen vorzubeugen.
- vor einer Hochdosis-Chemotherapie, um das Knochenmark dazu anzuregen, mehr Stammzellen zu bilden, die dann entnommen und Ihnen nach der Behandlung gegeben werden. Diese Zellen können vom Chemotherapie-Patienten selbst oder von einem Spender stammen. Die Stammzellen wandern dann zurück ins Knochenmark und bewirken die Bildung neuer Blutzellen.

- zur Steigerung der Zahl weißer Blutkörperchen bei schwerer chronischer Neutropenie, um Infektionen vorzubeugen.
- bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion, um das Infektionsrisiko zu verringern.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Ratiograstim beachten?

Ratiograstim darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Filgrastim oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Ratiograstim anwenden.

Informieren Sie Ihren Arzt vor Beginn der Behandlung, wenn Sie **an einer der folgenden Krankheiten leiden:**

- Sichelzellanämie, da dieses Arzneimittel eine Sichelzellkrise auslösen kann
- Osteoporose (eine Knochenerkrankung)

Bitte informieren Sie Ihren Arzt während der Behandlung mit Ratiograstim sofort, **wenn Sie:**

- plötzliche Anzeichen einer Allergie, wie Hautausschlag, Juckreiz oder Nesselsucht auf der Haut, Anschwellen des Gesichts, der Lippen, der Zunge oder anderer Körperteile, Kurzatmigkeit, Keuchen oder Schwierigkeiten beim Atmen haben, da dies Symptome einer schweren allergischen Reaktion sein können (Überempfindlichkeit).
- eine Schwellung im Gesicht oder an den Knöcheln, Blut in Ihrem Urin oder braungefärbten Urin bemerken oder wenn Sie feststellen, dass Sie seltener Wasser lassen müssen als sonst (Glomerulonephritis).
- linksseitige Oberbauchschmerzen, Schmerzen unterhalb des linken Brustkorbs oder in der linken Schulter Spitze bekommen. (Dies können Symptome einer vergrößerten Milz [Splenomegalie] oder möglicherweise eines Milzrisses sein.)
- ungewöhnliche Blutungen oder Blutergüsse bemerken. (Dies können Symptome für eine erniedrigte Blutplättchenzahl [Thrombozytopenie] mit einer verminderten Fähigkeit zur Blutgerinnung sein.)
- Bei Krebspatienten und gesunden Spendern wurde in seltenen Fällen eine Entzündung der Aorta (die große Körperschlagader, die das Blut aus dem Herzen in den Körper leitet) berichtet. Mögliche Symptome sind Fieber, Bauchschmerzen, Unwohlsein, Rückenschmerzen oder erhöhte Entzündungswerte. Wenn bei Ihnen diese Symptome auftreten, informieren Sie Ihren Arzt.

Verlust des Ansprechens auf Filgrastim

Wenn Sie einen Verlust oder ein Versagen des Ansprechens der Filgrastim-Behandlung wahrnehmen, wird Ihr Arzt die Ursachen dafür untersuchen, einschließlich der Frage, ob Sie Antikörper entwickelt haben, die die Aktivität von Filgrastim neutralisieren.

Ihr Arzt könnte Sie engermaschiger überwachen wollen, siehe Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation.

Wenn Sie eine schwere chronische Neutropenie haben, könnten Sie ein erhöhtes Risiko dafür haben, an Blutkrebs zu erkranken (Leukämie, myelodysplastisches Syndrom [MDS]). Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über Ihr Risiko, an Blutkrebs zu erkranken, und welche Tests deswegen gemacht werden sollten. Wenn Sie an Blutkrebs erkranken oder wahrscheinlich daran erkranken könnten, dürfen Sie nicht mit Ratiograstim behandelt werden, es sei denn, Ihr Arzt hat es ausdrücklich angeordnet.

Wenn Sie ein Stammzellspender sind, müssen Sie zwischen 16 und 60 Jahre alt sein.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von anderen Arzneimitteln, die die weißen Blutzellen stimulieren, ist erforderlich

Ratiograstim ist ein Arzneimittel aus einer Gruppe von Arzneimitteln, die die Produktion der weißen Blutzellen stimulieren. Ihr medizinisches Fachpersonal sollte immer genau aufzeichnen, welches Arzneimittel Sie anwenden.

Anwendung von Ratiograstim zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Ratiograstim wurde bei schwangeren und stillenden Frauen nicht untersucht.

Die Anwendung von Ratiograstim während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Es ist wichtig, dass Sie Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie:

- schwanger sind oder stillen
- vermuten, schwanger zu sein oder
- beabsichtigen, schwanger zu werden

Wenn Sie während der Behandlung mit Ratiograstim schwanger werden, informieren Sie bitte Ihren Arzt. Sofern Ihr Arzt Ihnen keine anderen Anweisungen gegeben hat, müssen Sie abstillen, wenn Sie Ratiograstim anwenden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ratiograstim könnte geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Das Arzneimittel kann Schwindel verursachen. Es ist ratsam, abzuwarten, wie Sie sich nach der Behandlung mit diesem Arzneimittel fühlen, bevor Sie ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

Ratiograstim enthält Sorbitol

Dieses Arzneimittel enthält 50 mg Sorbitol in jedem ml.

Sorbitol ist eine Quelle für Fructose. Wenn Sie (oder Ihr Kind) an hereditärer Fructoseintoleranz (HFI), einer seltenen angeborenen Erkrankung, leiden, dürfen Sie (oder Ihr Kind) dieses Arzneimittel nicht erhalten. Patienten mit HFI können Fructose nicht abbauen, wodurch es zu schwerwiegenden Nebenwirkungen kommen kann. Bevor Sie dieses Arzneimittel erhalten müssen Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie (oder Ihr Kind) an hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) leiden, oder Ihr Kind nicht länger süße Nahrungsmittel oder Getränke zu sich nehmen kann, weil ihm übel wird, es erbrechen muss oder unangenehme Wirkungen wie Blähungen, Magenkrämpfe oder Durchfall auftreten.

Ratiograstim enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Fertigspritze, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Ratiograstim anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wie ist Ratiograstim anzuwenden, und wie viel soll ich einnehmen?

Ratiograstim wird üblicherweise einmal täglich als Spritze in die Gewebeschicht direkt unter der Haut angewendet (subkutane Injektion). Es kann auch einmal täglich als langsame Injektion in die Vene

(intravenöse Infusion) gegeben werden. Die übliche Dosis richtet sich nach Ihrer Krankheit und Ihrem Körpergewicht. Ihr Arzt sagt Ihnen, wie viel Ratiograstim Sie nehmen sollten.

Patienten mit Knochenmarktransplantation nach Chemotherapie:
Normalerweise werden Sie Ihre erste Dosis Ratiograstim frühestens 24 Stunden nach Ihrer Chemotherapie und frühestens 24 Stunden nach Erhalt Ihres Knochenmarktransplantats erhalten.

Sie selbst oder Personen, die Sie pflegen, können lernen, wie subkutane Injektionen gegeben werden, damit Sie die Behandlung zu Hause fortsetzen können. Beginnen Sie die Behandlung zu Hause jedoch nicht, bevor Sie nicht sorgfältig durch Ihre Pflegefachkraft in der häuslichen Injektion unterwiesen wurden.

Wie lange muss ich Ratiograstim anwenden?

Sie müssen Ratiograstim so lange anwenden, bis die Zahl Ihrer weißen Blutkörperchen wieder normal ist. Mit regelmäßigen Blutuntersuchungen wird die Zahl der weißen Blutkörperchen in Ihrem Körper überwacht. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie lange Sie Ratiograstim anwenden müssen.

Anwendung bei Kindern

Ratiograstim wird bei Kindern angewendet, die mit einer Chemotherapie behandelt werden oder die an einer stark verminderten Anzahl weißer Blutkörperchen (einer schweren Neutropenie) leiden. Die Dosierung bei Kindern, die eine Chemotherapie erhalten, ist dieselbe wie bei Erwachsenen.

Wenn Sie eine größere Menge von Ratiograstim angewendet haben, als Sie sollten

Erhöhen Sie nicht die Dosis, die Ihnen Ihr Arzt verordnet hat. Setzen Sie sich so schnell wie möglich mit Ihrem Arzt oder Apotheker in Verbindung, wenn Sie eine größere Menge von Ratiograstim angewendet haben, als Sie sollten.

Wenn Sie die Anwendung von Ratiograstim vergessen haben

Wenn Sie eine Injektion vergessen haben oder zu wenig injiziert haben, kontaktieren Sie so schnell wie möglich Ihren Arzt. Injizieren Sie keine doppelte Dosis, um eine vergessene Dosis zu ersetzen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wichtige Nebenwirkungen

Es ist wichtig, dass Sie unverzüglich Ihren Arzt kontaktieren,

- wenn Sie allergische Reaktionen, einschließlich Schwäche, Blutdruckabfall, Atembeschwerden, Anschwellen des Gesichts (Anaphylaxie), Hautausschlag, juckenden Ausschlag (Urtikaria), Schwellungen der Lippen, des Mundes, der Zunge oder des Rachen (Angioödem) und Atemnot (Dyspnoe) haben.
- wenn Sie Husten, Fieber und Atembeschwerden (Dyspnoe) haben, da dies Anzeichen für ein Atemnotsyndrom (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS) sein können.
- wenn Sie eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Glomerulonephritis) feststellen. Eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion wurde bei Patienten beobachtet, die Filgrastim erhielten. Kontaktieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie Schwellungen Ihres Gesichts oder an Ihren Knöcheln, Blut in Ihrem Urin oder braungefärbten Urin bemerken oder wenn Sie feststellen, dass Sie seltener Wasser lassen müssen als sonst.
- wenn Sie irgendeine der folgenden oder eine Kombination folgender Nebenwirkungen bemerken:

- Schwellung oder Aufquellung, welche verbunden sein können mit seltenerem Wasserlassen, Atembeschwerden, Schwellung im Bereich des Bauchraumes und Völlegefühl und einer allgemeinen Müdigkeit. Diese Symptome entwickeln sich im Allgemeinen sehr schnell.
Dies können Symptome eines Zustandes sein, welcher „Kapillarlecksyndrom“ genannt wird und verursacht, dass Blut aus den kleinen Blutgefäßen in Ihren Körper austritt.
Dieser Zustand erfordert eine dringende medizinische Versorgung.
- wenn Sie eine Kombination irgendeiner der folgenden Nebenwirkungen bemerken: Fieber, Schüttelfrost oder starkes Frieren, erhöhte Herzfrequenz, Verwirrtheit oder Orientierungslosigkeit, Kurzatmigkeit, extreme Schmerzen oder Unbehagen sowie feucht-kalte oder schweißnasse Haut.
Dies können Symptome eines Zustandes sein, der „Sepsis“ genannt wird (auch „Blutvergiftung“ genannt), eine schwere Infektion mit einer Entzündungsreaktion des gesamten Körpers, die lebensbedrohlich sein kann und eine dringende medizinische Versorgung erfordert.
- wenn Sie linksseitige Oberbauchschmerzen (abdominale Schmerzen), Schmerzen unterhalb des linken Rippenbogens oder Schmerzen an der Spitze der Schulter verspüren, da möglicherweise ein Problem mit der Milz (Milzvergrößerung [Splénomegalie] oder Milzriss) vorliegen kann.
- wenn Sie wegen einer schweren chronischen Neutropenie behandelt werden und Sie Blut in Ihrem Urin (Hämaturie) vorfinden. Ihr Arzt kann Ihren Urin regelmäßig untersuchen, wenn diese Nebenwirkung bei Ihnen auftritt oder wenn Protein in Ihrem Urin gefunden wurde (Proteinurie).

Eine häufige Nebenwirkung bei der Anwendung von Filgrastim sind Schmerzen in Ihren Muskeln oder Knochen (muskuloskelettale Schmerzen), die mit einem Standard Schmerzmittel (Analgetikum) gelindert werden können. Bei Patienten, die sich einer Stammzell- oder Knochenmarktransplantation unterziehen, kann es möglicherweise zu einer Graft-versus-Host-Reaktion (GvHD) kommen. Dies ist eine Reaktion der Spenderzellen gegen den Patienten, der das Transplantat erhält. Anzeichen und Symptome schließen Hautausschlag an den Handflächen oder den Fußsohlen sowie Geschwüre und Wunden in Ihrem Mund, dem Darm, der Leber, der Haut oder Ihren Augen, der Lunge, der Vagina und in den Gelenken ein.

Bei gesunden Spendern könnten ein Anstieg weißer Blutkörperchen (Leukozytose) und eine Verminderung der Blutplättchen beobachtet werden, was die Fähigkeit zur Blutgerinnung beeinträchtigt (Thrombozytopenie). Diese werden von Ihrem Arzt überwacht.

Es können die folgenden Nebenwirkungen auftreten:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Personen betreffen):

- Verminderung der Blutplättchen, was die Fähigkeit zur Blutgerinnung beeinträchtigt (Thrombozytopenie)
- Niedrige Anzahl roter Blutkörperchen (Anämie)
- Kopfschmerzen
- Durchfall
- Erbrechen
- Übelkeit
- Ungewöhnlicher Haarausfall oder -ausdünnung (Alopezie)
- Ermüdung
- Entzündung und Schwellung der Schleimhaut des Verdauungstraktes von Mund bis Anus (Schleimhautentzündung)
- Fieber

Häufig (kann 1 bis 10 Personen von 100 betreffen):

- Entzündung der Lunge (Bronchitis)
- Infektion der oberen Atemwege
- Infektion der Harnwege
- Verminderter Appetit
- Schlafstörungen

- Schwindel
- Verringerte Empfindung von Sinnesreizen, insbesondere auf der Haut (Hypästhesie)
- Kribbeln und Taubheit in den Händen oder Füßen (Parästhesie)
- Niedriger Blutdruck (Hypotonie)
- Hoher Blutdruck (Hypertonie)
- Husten
- Aushusten von Blut (Hämoptyse)
- Schmerzen in Ihrem Mund und Rachen (Schmerzen im Oropharynx)
- Nasenbluten (Epistaxis)
- Verstopfung
- Schmerzen im Mund
- Vergrößerung der Leber (Hepatomegalie)
- Ausschlag
- Rötung der Haut (Erythem)
- Muskelkrämpfe
- Schmerzen beim Wasserlassen (Dysurie)
- Schmerzen im Brustraum
- Schmerzen
- Allgemeines Schwächegefühl (Asthenie)
- Allgemeines Unwohlsein
- Schwellung an den Händen und Füßen (peripheres Ödem)
- Anstieg von bestimmten Enzymen im Blut
- Veränderungen der Blutwerte
- Transfusionsreaktion

Gelegentlich (kann 1 bis 10 Personen von 1.000 betreffen):

- Erhöhung der weißen Blutkörperchen (Leukozytose)
- Allergische Reaktion (Überempfindlichkeit)
- Abstoßung des transplantierten Knochenmarks (Graft-versus-Host-Reaktion)
- Hohe Harnsäurewerte im Blut, die Gicht auslösen können (Hyperurikämie) (erhöhte Harnsäurewerte im Blut)
- Leberschaden aufgrund der Blockierung der kleinen Venen innerhalb der Leber (Venenverschlusskrankheit)
- Lunge funktioniert nicht so, wie sie sollte, was Atemnotbeschwerden verursacht (Lungenversagen)
- Anschwellen und/ oder Flüssigkeit in der Lunge (Lungenödem)
- Entzündung der Lunge (interstitielle Lungenerkrankung)
- Krankhaft veränderte Röntgenbefunde der Lunge (Lungeninfiltrate)
- Blut in der Lunge (Lungenblutung)
- mangelnde Sauerstoffaufnahme in der Lunge (Hypoxie)
- Knotiger Hautausschlag (makulo-papulöser Ausschlag)
- Erkrankung, die zu verringerter Knochendichte führt. Dadurch werden die Knochen schwächer, spröder und können leichter brechen (Osteoporose)
- Reaktion an der Injektionsstelle

Selten (kann 1 bis 10 Personen von 10.000 betreffen):

- Starke Schmerzen in den Knochen, im Brustkorb, in der Bauchregion oder in den Gelenken
- (Sichelzellanämie mit Krise)
- Plötzliche, lebensbedrohliche allergische Reaktion (anaphylaktische Reaktion)
- Schmerzen und Schwellungen der Gelenke, einer Gicht ähnelnd (Pseudogicht)
- Veränderung, wie Ihr Körper Flüssigkeiten innerhalb Ihres Körpers reguliert, was möglicherweise Schwellungen hervorrufen kann (Störungen des Flüssigkeitsvolumens)
- Entzündung der Blutgefäße in der Haut (kutane Vaskulitis)

- Pflaumenfarbene, erhabene, schmerzhafte Wundstellen an den Gliedmaßen und manchmal im Gesicht und Nacken, die mit Fieber einhergehen (Sweet-Syndrom)
- Verschlechterung einer rheumatoiden Arthritis
- Ungewöhnliche Veränderungen im Urin
- Verringerte Knochendichte
- Entzündung der Aorta (die große Körperschlagader, die das Blut aus dem Herzen in den Körper leitet), siehe Abschnitt 2

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Ratiograstim aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach Verwendbar bis und der Fertigspritze nach Verw. bis angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn es trübe ist oder Partikel enthält.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Ratiograstim enthält

- Der Wirkstoff ist Filgrastim. Jeder ml der Injektions-/Infusionslösung enthält 60 Millionen internationale Einheiten [Mio. I.E.] (600 Mikrogramm) Filgrastim.
Ratiograstim 30 Mio. I.E./0,5 ml: Jede Fertigspritze enthält 30 Millionen internationale Einheiten [Mio. I.E.] (300 Mikrogramm) Filgrastim in 0,5 ml Lösung.
Ratiograstim 48 Mio. I.E./0,8 ml: Jede Fertigspritze enthält 48 Millionen internationale Einheiten [Mio. I.E.] (480 Mikrogramm) Filgrastim in 0,8 ml Lösung.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumhydroxid, Essigsäure 99 %, Sorbitol (Ph.Eur.), Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

Wie Ratiograstim aussieht und Inhalt der Packung

Ratiograstim ist eine Injektions-/Infusionslösung in einer Fertigspritze mit oder ohne Schutzvorrichtung. Ratiograstim ist eine klare und farblose Lösung. Jede Fertigspritze enthält entweder 0,5 ml oder 0,8 ml Lösung.

Ratiograstim ist in Packungen mit 1, 5 oder 10 Fertigspritzen oder Bündelpackungen mit 10 (2 Packungen mit 5) Fertigspritzen erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm

Deutschland

Hersteller

Teva Biotech GmbH
Dornierstraße 10
89079 Ulm
Deutschland

Merckle GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 5 266 0203

България

АКТАВИС ЕАД
Тел: +359 2 489 95 85

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 19630330

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 731 402 02

Nederland

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

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 211 880 5000

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

Portugal

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

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L

Tel: +385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 19630330

Ísland

Teva Finland Oy
Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

7. Informationen zur Selbstinjektion

Dieser Abschnitt enthält Informationen dazu, wie Sie sich selbst eine Injektion mit Ratiograstim geben. Es ist wichtig, dass Sie nicht versuchen, sich selbst eine Injektion zu geben, wenn Sie keine spezielle Schulung von Ihrem Arzt oder dem Pflegepersonal erhalten haben. Wenn Sie nicht genau wissen, wie Sie sich selbst die Injektion geben sollen oder wenn Sie irgendwelche Fragen haben, bitten Sie Ihren Arzt oder das Pflegepersonal um Hilfe.

Es ist wichtig, dass Sie benutzte Spritzen in einem durchstichsicheren Behältnis entsorgen.

Wie injiziere ich mir Ratiograstim selbst?

Sie müssen sich die Injektion in das Gewebe direkt unter der Haut geben. Diese Art der Injektion wird als subkutane Injektion bezeichnet. Sie müssen sich die Injektionen jeden Tag in etwa um die gleiche Tageszeit geben.

Material, das Sie benötigen

Um sich selbst eine subkutane Injektion zu geben, benötigen Sie:

- eine Fertigspritze mit Ratiograstim;
- Alkoholtupfer oder etwas Vergleichbares;
- ein durchstichsicheres Behältnis (einen Plastikbehälter, den Ihnen das Krankenhaus oder die Apotheke zur Verfügung stellt), damit Sie die Spritzen sicher entsorgen können.

Was muss ich tun, bevor ich mir selbst eine subkutane Injektion mit Ratiograstim gebe?

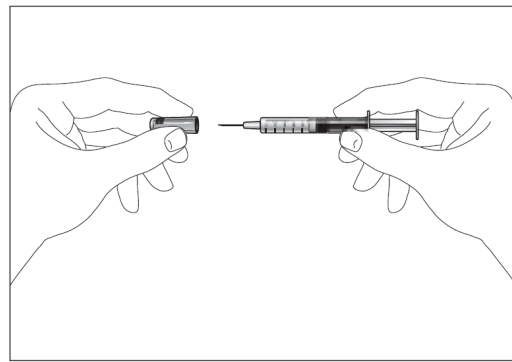
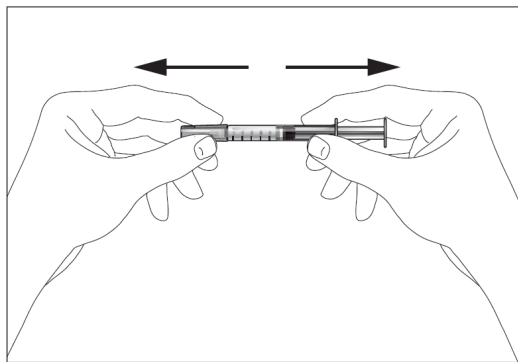
1. Versuchen Sie, sich die Injektion jeden Tag in etwa um die gleiche Tageszeit zu geben.
2. Nehmen Sie Ihre Fertigspritze mit Ratiograstim aus dem Kühlschrank.
3. Prüfen Sie das Verfalldatum auf dem Etikett der Fertigspritze (Verw. bis). Verwenden Sie die Spritze nicht, wenn der letzte Tag des angegebenen Monats bereits verstrichen ist.

4. Kontrollieren Sie das Aussehen von Ratiograstim. Es muss sich um eine klare und farblose Lösung handeln. Wenn die Lösung Partikel enthält, dürfen Sie sie nicht verwenden.
5. Damit die Injektion angenehmer wird, lassen Sie die Fertigspritze für 30 Minuten liegen, so dass sie Raumtemperatur annehmen kann, oder halten Sie die Fertigspritze für einige Minuten vorsichtig in der Hand. Erwärmen Sie Ratiograstim nicht auf andere Weise (erwärmen Sie es zum Beispiel **nicht** in der Mikrowelle oder in heißem Wasser).
6. Entfernen Sie **nicht** die Kappe der Spritze, bevor Sie bereit sind, die Injektion vorzunehmen.
7. **Waschen Sie sich gründlich die Hände.**
8. Suchen Sie einen bequemen, gut beleuchteten Platz auf und legen Sie alle Materialien, die Sie benötigen, so hin, dass Sie sie erreichen können (die Fertigspritze mit Ratiograstim, Alkoholtupfer und das durchstichsichere Behältnis).

Wie bereite ich meine Ratiograstim-Injektion vor?

Bevor Sie Ratiograstim injizieren, müssen Sie folgendes tun:

1. Halten Sie die Spritze fest und nehmen Sie vorsichtig die Kappe von der Nadel ab, ohne zu drehen. Ziehen Sie die Kappe gerade ab, wie in Abbildung 1 und 2 zu sehen. Berühren Sie nicht die Nadel und drücken Sie nicht auf den Kolben.

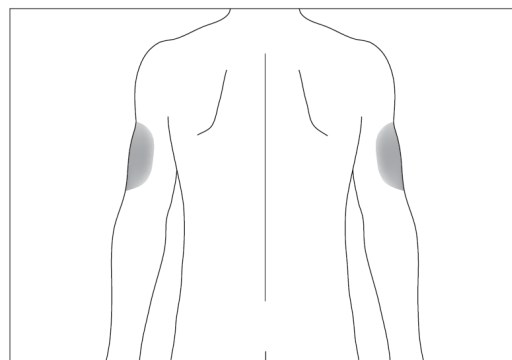
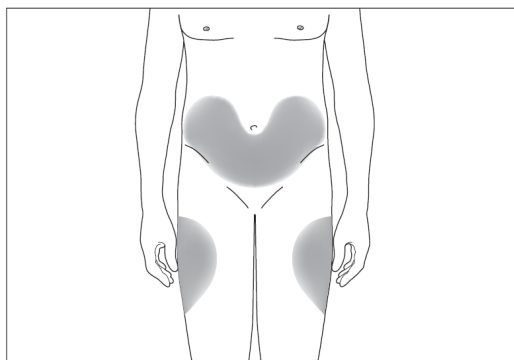


2. Es kann sein, dass Sie eine kleine Luftblase in der Fertigspritze sehen. Wenn Luftblasen vorhanden sind, klopfen Sie vorsichtig mit den Fingern auf die Spritze, bis die Luftblasen zur Spritzenspitze aufsteigen. Drücken Sie mit nach oben gerichteter Spritze die Luft aus der Spritze, indem Sie den Kolben nach oben drücken.
3. Die Spritze besitzt auf ihrem Schaft eine Skala. Schieben Sie den Kolben bis zu der Zahl (ml) auf der Spritze vor, die der Ratiograstim-Dosis entspricht, die Ihr Arzt Ihnen verordnet hat.
4. Kontrollieren Sie noch einmal, um sicher zu stellen, dass die richtige Ratiograstim-Dosis in der Spritze ist.
5. Sie können die Fertigspritze jetzt verwenden.

Wo sollte die Injektion bei mir erfolgen?

Die am besten geeigneten Stellen für eine Selbstinjektion sind:

- die Oberseite der Oberschenkel; und
- die Bauchdecke, mit Ausnahme des Bereichs um den Nabel herum (siehe Abbildung 3).

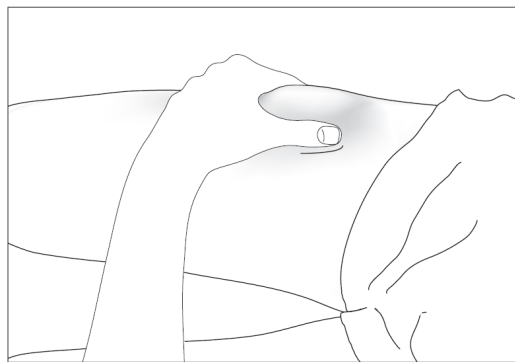


Wenn jemand anderes Ihnen die Spritze gibt, kann die Injektion auch auf der Rückseite der Arme erfolgen (siehe Abbildung 4).

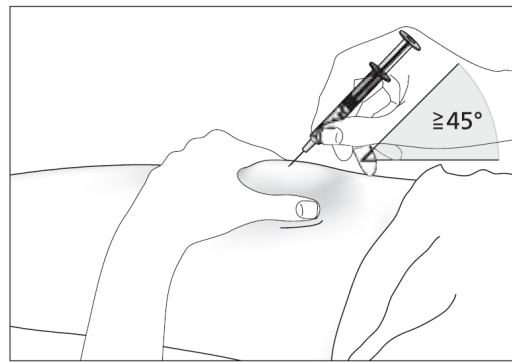
Um zu verhindern, dass an einer Stelle Schmerzen auftreten, sollte die Injektionsstelle jeden Tag gewechselt werden.

Wie gebe ich mir die Injektion?

1. Desinfizieren Sie Ihre Haut mit einem Alkoholtupfer und halten Sie die Haut zwischen Daumen und Zeigefinger fest, ohne Sie einzuklemmen (siehe Abbildung 5).
2. Führen Sie die Nadel so, wie es Ihnen Ihr Pflegepersonal oder Ihr Arzt gezeigt haben, vollständig in die Haut ein (siehe Abbildung 6).
3. Ziehen Sie vorsichtig am Kolben, um zu kontrollieren, dass Sie nicht in ein Blutgefäß gestochen haben. Wenn Sie Blut in der Spritze sehen, müssen Sie die Nadeln aus der Haut herausziehen und an einer anderen Stelle neu einstechen.
4. Injizieren Sie die Flüssigkeit langsam und gleichmäßig. Halten Sie Ihre Haut die ganze Zeit zwischen Daumen und Zeigefinger fest.
5. Injizieren Sie nur die Dosis, die Ihnen Ihr Arzt genannt hat.
6. Wenn Sie die Flüssigkeit injiziert haben, ziehen Sie die Nadel heraus und lassen Sie die Haut los.
7. Verwenden Sie jede Spritze nur für eine Injektion. Verwenden Sie kein in der Spritze verbliebenes Ratiograstim erneut.



5



6

Denken Sie daran

Zögern Sie nicht, Ihren Arzt oder Ihr Pflegepersonal um Hilfe zu bitten oder um Rat zu fragen, wenn Sie Probleme haben.

Entsorgung gebrauchter Spritzen

- Setzen Sie die Kappe nicht wieder auf gebrauchte Nadeln auf.
- Werfen Sie gebrauchte Spritzen in den durchstichsicheren Behälter und bewahren Sie diesen Behälter für Kinder unzugänglich auf.
- Entsorgen Sie den vollen durchstichsicheren Behälter, wie es Ihnen Ihr Arzt, Ihr Pflegepersonal oder Ihr Apotheker erklärt haben.
- Werfen Sie gebrauchte Spritzen niemals in den normalen Haushaltsmülleimer.

8. Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt

Ratiograstim enthält keine Konservierungsmittel. Wegen des möglichen Risikos einer mikrobiellen Kontamination sind Ratiograstim-Spritzen nur zum Einmalgebrauch bestimmt.

Eine versehentliche Exposition mit Temperaturen im Gefrierbereich hat keine nachteiligen Auswirkungen auf die Stabilität von Ratiograstim.

Ratiograstim sollte nicht mit Natriumchloridlösung verdünnt werden. Das Arzneimittel darf, außer mit den weiter unten aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Verdünntes Filgrastim kann an Glas und Plastikmaterialien adsorbiert werden, wenn es nicht wie weiter unten beschrieben verdünnt wird.

Falls erforderlich kann Ratiograstim in Glucose 50 mg/ml (5 %) Infusionslösung verdünnt werden. Eine Verdünnung auf eine Endkonzentration von unter 0,2 Mio. I.E. (2 µg) pro ml wird in keinem Fall empfohlen. Die Lösung ist vor der Anwendung visuell zu prüfen. Nur klare Lösungen ohne Partikel sollen verwendet werden. Bei Patienten, die Filgrastim in einer Verdünnung mit Konzentrationen unter 1,5 Mio. I.E. (15 µg) pro ml erhalten, sollte Serum-Albumin vom Menschen (HSA) in einer Endkonzentration von 2 mg/ml zugesetzt werden. Beispiel: Bei einem endgültigen Injektionsvolumen von 20 ml sollten Filgrastim-Gesamtdosen von unter 30 Mio. I.E. (300 µg) unter Hinzufügen von 0,2 ml einer 200 mg/ml (20 %) Albuminlösung vom Menschen verabreicht werden. Bei Verdünnung in Glucose 50 mg/ml (5 %) Infusionslösung ist Ratiograstim mit Glas und unterschiedlichen Plastikmaterialien wie PVC, Polyolefin (ein Copolymer aus Polypropylen und Polyethylen) und Polypropylen kompatibel.

Nach Verdünnung: Die chemische und physikalische Stabilität der verdünnten Infusionslösung wurde bei 2 °C bis 8 °C über einen Zeitraum von 24 Stunden nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Zubereitung sofort verwendet werden. Wird sie nicht sofort verwendet, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung bis zur Anwendung verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten sollte, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Ratiograstim 30 Mio. I.E./0,5 ml Injektions-/Infusionslösung Ratiograstim 48 Mio. I.E./0,8 ml Injektions-/Infusionslösung

Filgrastim

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Ratiograstim und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Ratiograstim beachten?
3. Wie ist Ratiograstim anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Ratiograstim aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen
7. Informationen zur Selbstinjektion
8. Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt

1. Was ist Ratiograstim und wofür wird es angewendet?

Was ist Ratiograstim?

Ratiograstim ist ein Wachstumsfaktor für weiße Blutkörperchen (G-CSF: Granulozytenkoloniestimulierender Faktor) und gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die Zytokine genannt werden. Wachstumsfaktoren sind Eiweiße, die der Körper natürlicherweise selbst herstellt, die aber auch biotechnologisch zur Verwendung als Arzneimittel hergestellt werden können. Ratiograstim wirkt, indem es das Knochenmark zur verstärkten Bildung von weißen Blutkörperchen anregt.

Wofür wird Ratiograstim angewendet?

Aus verschiedenen Gründen kann es dazu kommen, dass zu wenig weiße Blutkörperchen im Körper vorhanden sind (Neutropenie), sodass die Abwehrkräfte des Körpers geschwächt sind. Ratiograstim regt das Knochenmark dazu an, rasch neue weiße Blutkörperchen zu produzieren.

Mögliche Einsatzbereiche von Ratiograstim:

- zur Steigerung der Zahl weißer Blutkörperchen nach einer Chemotherapie, um Infektionen vorzubeugen.
- zur Steigerung der Zahl weißer Blutkörperchen nach einer Knochenmarktransplantation, um Infektionen vorzubeugen.
- vor einer Hochdosis-Chemotherapie, um das Knochenmark dazu anzuregen, mehr Stammzellen zu bilden, die dann entnommen und Ihnen nach der Behandlung gegeben werden. Diese Zellen können vom Chemotherapie-Patienten selbst oder von einem Spender stammen. Die Stammzellen wandern dann zurück ins Knochenmark und bewirken die Bildung neuer Blutzellen.

- zur Steigerung der Zahl weißer Blutkörperchen bei schwerer chronischer Neutropenie, um Infektionen vorzubeugen.
- bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion, um das Infektionsrisiko zu verringern.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Ratiograstim beachten?

Ratiograstim darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Filgrastim oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Ratiograstim anwenden.

Informieren Sie Ihren Arzt vor Beginn der Behandlung, wenn Sie **an einer der folgenden Krankheiten leiden:**

- Sichelzellanämie, da dieses Arzneimittel eine Sichelzellkrise auslösen kann
- Osteoporose (eine Knochenerkrankung)

Bitte informieren Sie Ihren Arzt während der Behandlung mit Ratiograstim sofort, **wenn Sie:**

- plötzliche Anzeichen einer Allergie, wie Hautausschlag, Juckreiz oder Nesselsucht auf der Haut, Anschwellen des Gesichts, der Lippen, der Zunge oder anderer Körperteile, Kurzatmigkeit, Keuchen oder Schwierigkeiten beim Atmen haben, da dies Symptome einer schweren allergischen Reaktion sein können (Überempfindlichkeit).
- eine Schwellung im Gesicht oder an den Knöcheln, Blut in Ihrem Urin oder braungefärbten Urin bemerken oder wenn Sie feststellen, dass Sie seltener Wasser lassen müssen als sonst (Glomerulonephritis).
- linksseitige Oberbauchschmerzen, Schmerzen unterhalb des linken Brustkorbs oder in der linken Schulter Spitze bekommen. (Dies können Symptome einer vergrößerten Milz [Splenomegalie] oder möglicherweise eines Milzrisses sein.)
- ungewöhnliche Blutungen oder Blutergüsse bemerken. (Dies können Symptome für eine erniedrigte Blutplättchenzahl [Thrombozytopenie] mit einer verminderten Fähigkeit zur Blutgerinnung sein.)
- Bei Krebspatienten und gesunden Spendern wurde in seltenen Fällen eine Entzündung der Aorta (die große Körperschlagader, die das Blut aus dem Herzen in den Körper leitet) berichtet. Mögliche Symptome sind Fieber, Bauchschmerzen, Unwohlsein, Rückenschmerzen oder erhöhte Entzündungswerte. Wenn bei Ihnen diese Symptome auftreten, informieren Sie Ihren Arzt.

Verlust des Ansprechens auf Filgrastim

Wenn Sie einen Verlust oder ein Versagen des Ansprechens der Filgrastim-Behandlung wahrnehmen, wird Ihr Arzt die Ursachen dafür untersuchen, einschließlich der Frage, ob Sie Antikörper entwickelt haben, die die Aktivität von Filgrastim neutralisieren.

Ihr Arzt könnte Sie engermaschiger überwachen wollen, siehe Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation

Wenn Sie eine schwere chronische Neutropenie haben, könnten Sie ein erhöhtes Risiko dafür haben, an Blutkrebs zu erkranken (Leukämie, myelodysplastisches Syndrom [MDS]). Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über Ihr Risiko, an Blutkrebs zu erkranken, und welche Tests deswegen gemacht werden sollten. Wenn Sie an Blutkrebs erkranken oder wahrscheinlich daran erkranken könnten, dürfen Sie nicht mit Ratiograstim behandelt werden, es sei denn, Ihr Arzt hat es ausdrücklich angeordnet.

Wenn Sie ein Stammzellspender sind, müssen Sie zwischen 16 und 60 Jahre alt sein.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von anderen Arzneimitteln, die die weißen Blutzellen stimulieren, ist erforderlich

Ratiograstim ist ein Arzneimittel aus einer Gruppe von Arzneimitteln, die die Produktion der weißen Blutzellen stimulieren. Ihr medizinisches Fachpersonal sollte immer genau aufzeichnen, welches Arzneimittel Sie anwenden.

Anwendung von Ratiograstim zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Ratiograstim wurde bei schwangeren und stillenden Frauen nicht untersucht.

Die Anwendung von Ratiograstim während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Es ist wichtig, dass Sie Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie:

- schwanger sind oder stillen
- vermuten, schwanger zu sein oder
- beabsichtigen, schwanger zu werden

Wenn Sie während der Behandlung mit Ratiograstim schwanger werden, informieren Sie bitte Ihren Arzt. Sofern Ihr Arzt Ihnen keine anderen Anweisungen gegeben hat, müssen Sie abstillen, wenn Sie Ratiograstim anwenden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ratiograstim könnte geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Das Arzneimittel kann Schwindel verursachen. Es ist ratsam, abzuwarten, wie Sie sich nach der Behandlung mit diesem Arzneimittel fühlen, bevor Sie ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

Ratiograstim enthält Sorbitol

Dieses Arzneimittel enthält 50 mg Sorbitol in jedem ml.

Sorbitol ist eine Quelle für Fructose. Wenn Sie (oder Ihr Kind) an hereditärer Fructoseintoleranz (HFI), einer seltenen angeborenen Erkrankung, leiden, dürfen Sie (oder Ihr Kind) dieses Arzneimittel nicht erhalten. Patienten mit HFI können Fructose nicht abbauen, wodurch es zu schwerwiegenden Nebenwirkungen kommen kann. Bevor Sie dieses Arzneimittel erhalten müssen Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie (oder Ihr Kind) an hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) leiden, oder Ihr Kind nicht länger süße Nahrungsmittel oder Getränke zu sich nehmen kann, weil ihm übel wird, es erbrechen muss oder unangenehme Wirkungen wie Blähungen, Magenkrämpfe oder Durchfall auftreten.

Ratiograstim enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Fertigspritze, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Ratiograstim anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wie ist Ratiograstim anzuwenden, und wie viel soll ich einnehmen?

Ratiograstim wird üblicherweise einmal täglich als Spritze in die Gewebeschicht direkt unter der Haut angewendet (subkutane Injektion). Es kann auch einmal täglich als langsame Injektion in die Vene

(intravenöse Infusion) gegeben werden. Die übliche Dosis richtet sich nach Ihrer Krankheit und Ihrem Körpergewicht. Ihr Arzt sagt Ihnen, wie viel Ratiograstim Sie nehmen sollten.

Patienten mit Knochenmarktransplantation nach Chemotherapie:
Normalerweise werden Sie Ihre erste Dosis Ratiograstim frühestens 24 Stunden nach Ihrer Chemotherapie und frühestens 24 Stunden nach Erhalt Ihres Knochenmarktransplantats erhalten.

Sie selbst oder Personen, die Sie pflegen, können lernen, wie subkutane Injektionen gegeben werden, damit Sie die Behandlung zu Hause fortsetzen können. Beginnen Sie die Behandlung zu Hause jedoch nicht, bevor Sie nicht sorgfältig durch Ihre Pflegefachkraft in der häuslichen Injektion unterwiesen wurden.

Wie lange muss ich Ratiograstim anwenden?

Sie müssen Ratiograstim so lange anwenden, bis die Zahl Ihrer weißen Blutkörperchen wieder normal ist. Mit regelmäßigen Blutuntersuchungen wird die Zahl der weißen Blutkörperchen in Ihrem Körper überwacht. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie lange Sie Ratiograstim anwenden müssen.

Anwendung bei Kindern

Ratiograstim wird bei Kindern angewendet, die mit einer Chemotherapie behandelt werden oder die an einer stark verminderten Anzahl weißer Blutkörperchen (einer schweren Neutropenie) leiden. Die Dosierung bei Kindern, die eine Chemotherapie erhalten, ist dieselbe wie bei Erwachsenen.

Wenn Sie eine größere Menge von Ratiograstim angewendet haben, als Sie sollten

Erhöhen Sie nicht die Dosis, die Ihnen Ihr Arzt verordnet hat. Setzen Sie sich so schnell wie möglich mit Ihrem Arzt oder Apotheker in Verbindung, wenn Sie eine größere Menge von Ratiograstim angewendet haben, als Sie sollten.

Wenn Sie die Anwendung von Ratiograstim vergessen haben

Wenn Sie eine Injektion vergessen haben oder zu wenig injiziert haben, kontaktieren Sie so schnell wie möglich Ihren Arzt. Injizieren Sie keine doppelte Dosis, um eine vergessene Dosis zu ersetzen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wichtige Nebenwirkungen

Es ist wichtig, dass Sie unverzüglich Ihren Arzt kontaktieren,

- wenn Sie allergische Reaktionen, einschließlich Schwäche, Blutdruckabfall, Atembeschwerden, Anschwellen des Gesichts (Anaphylaxie), Hautausschlag, juckenden Ausschlag (Urtikaria), Schwellungen der Lippen, des Mundes, der Zunge oder des Rachen (Angioödem) und Atemnot (Dyspnoe) haben.
- wenn Sie Husten, Fieber und Atembeschwerden (Dyspnoe) haben, da dies Anzeichen für ein Atemnotsyndrom (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS) sein können.
- wenn Sie eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Glomerulonephritis) feststellen. Eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion wurde bei Patienten beobachtet, die Filgrastim erhielten. Kontaktieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie Schwellungen Ihres Gesichts oder an Ihren Knöcheln, Blut in Ihrem Urin oder braungefärbten Urin bemerken oder wenn Sie feststellen, dass Sie seltener Wasser lassen müssen als sonst.
- wenn Sie irgendeine der folgenden oder eine Kombination folgender Nebenwirkungen bemerken:

- Schwellung oder Aufquellung, welche verbunden sein können mit seltenerem Wasserlassen, Atembeschwerden, Schwellung im Bereich des Bauchraumes und Völlegefühl und einer allgemeinen Müdigkeit. Diese Symptome entwickeln sich im Allgemeinen sehr schnell.
- Dies können Symptome eines Zustandes sein, welcher „Kapillarlecksyndrom“ genannt wird und verursacht, dass Blut aus den kleinen Blutgefäßen in Ihren Körper austritt. Dieser Zustand erfordert eine dringende medizinische Versorgung.
- wenn Sie eine Kombination irgendeiner der folgenden Nebenwirkungen bemerken: Fieber, Schüttelfrost oder starkes Frieren, erhöhte Herzfrequenz, Verwirrtheit oder Orientierungslosigkeit, Kurzatmigkeit, extreme Schmerzen oder Unbehagen sowie feucht-kalte oder schweißnasse Haut.
Dies können Symptome eines Zustandes sein, der „Sepsis“ genannt wird (auch „Blutvergiftung“ genannt), eine schwere Infektion mit einer Entzündungsreaktion des gesamten Körpers, die lebensbedrohlich sein kann und eine dringende medizinische Versorgung erfordert.
- wenn Sie linksseitige Oberbauchschmerzen (abdominale Schmerzen), Schmerzen unterhalb des linken Rippenbogens oder Schmerzen an der Spitze der Schulter verspüren, da möglicherweise ein Problem mit der Milz (Milzvergrößerung [Splénomegalie] oder Milzriss) vorliegen kann.
- wenn Sie wegen einer schweren chronischen Neutropenie behandelt werden und Sie Blut in Ihrem Urin (Hämaturie) vorfinden. Ihr Arzt kann Ihren Urin regelmäßig untersuchen, wenn diese Nebenwirkung bei Ihnen auftritt oder wenn Protein in Ihrem Urin gefunden wurde (Proteinurie).

Eine häufige Nebenwirkung bei der Anwendung von Filgrastim sind Schmerzen in Ihren Muskeln oder Knochen (muskuloskeletale Schmerzen), die mit einem Standard Schmerzmittel (Analgetikum) gelindert werden können. Bei Patienten, die sich einer Stammzell- oder Knochenmarktransplantation unterziehen, kann es möglicherweise zu einer Graft-versus-Host-Reaktion (GvHD) kommen. Dies ist eine Reaktion der Spenderzellen gegen den Patienten, der das Transplantat erhält. Anzeichen und Symptome schließen Hautausschlag an den Handflächen oder den Fußsohlen sowie Geschwüre und Wunden in Ihrem Mund, dem Darm, der Leber, der Haut oder Ihren Augen, der Lunge, der Vagina und in den Gelenken ein.

Bei gesunden Spendern könnten ein Anstieg weißer Blutkörperchen (Leukozytose) und eine Verminderung der Blutplättchen beobachtet werden, was die Fähigkeit zur Blutgerinnung beeinträchtigt (Thrombozytopenie). Diese werden von Ihrem Arzt überwacht.

Es können die folgenden Nebenwirkungen auftreten:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Personen betreffen):

- Verminderung der Blutplättchen, was die Fähigkeit zur Blutgerinnung beeinträchtigt (Thrombozytopenie)
- Niedrige Anzahl roter Blutkörperchen (Anämie)
- Kopfschmerzen
- Durchfall
- Erbrechen
- Übelkeit
- Ungewöhnlicher Haarausfall oder -ausdünnung (Alopezie)
- Ermüdung
- Entzündung und Schwellung der Schleimhaut des Verdauungstraktes von Mund bis Anus (Schleimhautentzündung)
- Fieber

Häufig (kann 1 bis 10 Personen von 100 betreffen):

- Entzündung der Lunge (Bronchitis)
- Infektion der oberen Atemwege
- Infektion der Harnwege

- Verminderter Appetit
- Schlafstörungen
- Schwindel
- Verringerte Empfindung von Sinnesreizen, insbesondere auf der Haut (Hypästhesie)
- Kribbeln und Taubheit in den Händen oder Füßen (Parästhesie)
- Niedriger Blutdruck (Hypotonie)
- Hoher Blutdruck (Hypertonie)
- Husten
- Aushusten von Blut (Hämoptyse)
- Schmerzen in Ihrem Mund und Rachen (Schmerzen im Oropharynx)
- Nasenbluten (Epistaxis)
- Verstopfung
- Schmerzen im Mund
- Vergrößerung der Leber (Hepatomegalie)
- Ausschlag
- Rötung der Haut (Erythem)
- Muskelkrämpfe
- Schmerzen beim Wasserlassen (Dysurie)
- Schmerzen im Brustraum
- Schmerzen
- Allgemeines Schwächegefühl (Asthenie)
- Allgemeines Unwohlsein
- Schwellung an den Händen und Füßen (peripheres Ödem)
- Anstieg von bestimmten Enzymen im Blut
- Veränderungen der Blutwerte
- Transfusionsreaktion

Gelegentlich (kann 1 bis 10 Personen von 1.000 betreffen):

- Erhöhung der weißen Blutkörperchen (Leukozytose)
- Allergische Reaktion (Überempfindlichkeit)
- Abstoßung des transplantierten Knochenmarks (Graft-versus-Host-Reaktion)
- Hohe Harnsäurewerte im Blut, die Gicht auslösen können (Hyperurikämie) (erhöhte Harnsäurewerte im Blut)
- Leberschaden aufgrund der Blockierung der kleinen Venen innerhalb der Leber (Venenverschlusskrankheit)
- Lunge funktioniert nicht so, wie sie sollte, was Atemnotbeschwerden verursacht (Lungenversagen)
- Anschwellen und/ oder Flüssigkeit in der Lunge (Lungenödem)
- Entzündung der Lunge (interstitielle Lungenerkrankung)
- Krankhaft veränderte Röntgenbefunde der Lunge (Lungeninfiltrate)
- Blut in der Lunge (Lungenblutung)
- mangelnde Sauerstoffaufnahme in der Lunge (Hypoxie)
- Knotiger Hautausschlag (makulo-papulöser Ausschlag)
- Erkrankung, die zu verringerter Knochendichte führt. Dadurch werden die Knochen schwächer, spröder und können leichter brechen (Osteoporose)
- Reaktion an der Injektionsstelle

Selten (kann 1 bis 10 Personen von 10.000 betreffen):

- Starke Schmerzen in den Knochen, im Brustkorb, in der Bauchregion oder in den Gelenken
- (Sichelzellanämie mit Krise)
- Plötzliche, lebensbedrohliche allergische Reaktion (anaphylaktische Reaktion)
- Schmerzen und Schwellungen der Gelenke, einer Gicht ähnelnd (Pseudogicht)
- Veränderung, wie Ihr Körper Flüssigkeiten innerhalb Ihres Körpers reguliert, was möglicherweise Schwellungen hervorrufen kann (Störungen des Flüssigkeitsvolumens)

- Entzündung der Blutgefäße in der Haut (kutane Vaskulitis)
- Pflaumenfarbene, erhabene, schmerzhafte Wundstellen an den Gliedmaßen und manchmal im Gesicht und Nacken, die mit Fieber einhergehen (Sweet-Syndrom)
- Verschlechterung einer rheumatoiden Arthritis
- Ungewöhnliche Veränderungen im Urin
- Verringerte Knochendichte
- Entzündung der Aorta (die große Körperschlagader, die das Blut aus dem Herzen in den Körper leitet), siehe Abschnitt 2

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Ratiograstim aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach Verwendbar bis und der Fertigspritze nach Verw. bis angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn es trübe ist oder Partikel enthält.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Ratiograstim enthält

- Der Wirkstoff ist Filgrastim. Jeder ml der Injektions-/Infusionslösung enthält 60 Millionen internationale Einheiten [Mio. I.E.] (600 Mikrogramm) Filgrastim.
Ratiograstim 30 Mio. I.E./0,5 ml: Jede Fertigspritze enthält 30 Millionen internationale Einheiten [Mio. I.E.] (300 Mikrogramm) Filgrastim in 0,5 ml Lösung.
Ratiograstim 48 Mio. I.E./0,8 ml: Jede Fertigspritze enthält 48 Millionen internationale Einheiten [Mio. I.E.] (480 Mikrogramm) Filgrastim in 0,8 ml Lösung.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumhydroxid, Essigsäure 99 %, Sorbitol (Ph.Eur.), Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

Wie Ratiograstim aussieht und Inhalt der Packung

Ratiograstim ist eine Injektions-/Infusionslösung in einer Fertigspritze mit oder ohne Schutzvorrichtung. Ratiograstim ist eine klare und farblose Lösung. Jede Fertigspritze enthält entweder 0,5 ml oder 0,8 ml Lösung.

Ratiograstim ist in Packungen mit 1, 5 oder 10 Fertigspritzen oder Bündelpackungen mit 10 (2 Packungen mit 5) Fertigspritzen erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3

89079 Ulm
Deutschland

Hersteller

Teva Biotech GmbH
Dornierstraße 10
89079 Ulm
Deutschland

Merckle GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 5 266 0203

България

АКТАВИС ЕАД
Тел: +359 2 489 95 85

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 19630330

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 731 402 02

Nederland

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

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 211 880 5000

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

Portugal

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

Hrvatska

România

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

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 19630330

Slovenija

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

Ísland

Teva Finland Oy
Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε., Ελλάδα
Τηλ: +30 211 880 5000

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

Latvija

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

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

7. Informationen zur Selbstinjektion

Dieser Abschnitt enthält Informationen dazu, wie Sie sich selbst eine Injektion mit Ratiograstim geben. Es ist wichtig, dass Sie nicht versuchen, sich selbst eine Injektion zu geben, wenn Sie keine spezielle Schulung von Ihrem Arzt oder dem Pflegepersonal erhalten haben. Wenn Sie nicht genau wissen, wie Sie sich selbst die Injektion geben sollen oder wenn Sie irgendwelche Fragen haben, bitten Sie Ihren Arzt oder das Pflegepersonal um Hilfe.

Wie injiziere ich mir Ratiograstim selbst?

Sie müssen sich die Injektion in das Gewebe direkt unter der Haut geben. Diese Art der Injektion wird als subkutane Injektion bezeichnet. Sie müssen sich die Injektionen jeden Tag in etwa um die gleiche Tageszeit geben.

Material, das Sie benötigen

Um sich selbst eine subkutane Injektion zu geben, benötigen Sie:

- eine Fertigspritze mit Ratiograstim;
- Alkoholtupfer oder etwas Vergleichbares.

Was muss ich tun, bevor ich mir selbst eine subkutane Injektion mit Ratiograstim gebe?

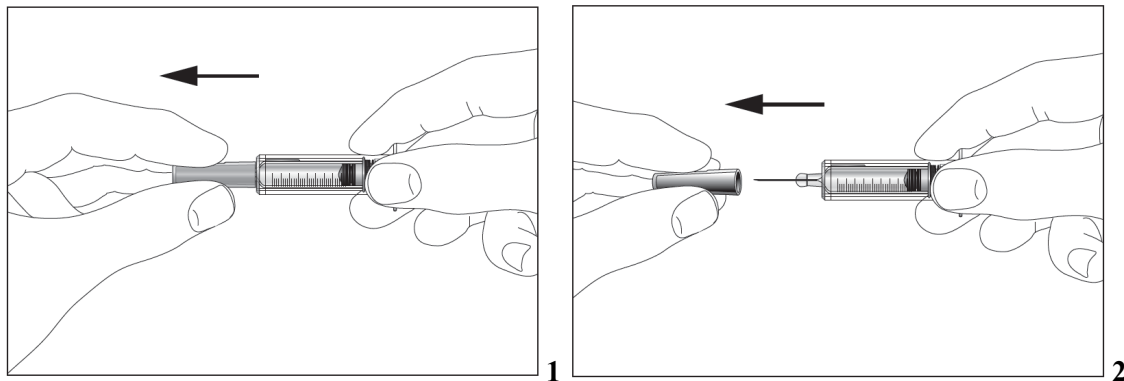
1. Versuchen Sie, sich die Injektion jeden Tag in etwa um die gleiche Tageszeit zu geben.
2. Nehmen Sie Ihre Fertigspritze mit Ratiograstim aus dem Kühlschrank.
3. Prüfen Sie das Verfalldatum auf dem Etikett der Fertigspritze (Verw. bis). Verwenden Sie die Spritze nicht, wenn der letzte Tag des angegebenen Monats bereits verstrichen ist.
4. Kontrollieren Sie das Aussehen von Ratiograstim. Es muss sich um eine klare und farblose Lösung handeln. Wenn die Lösung Partikel enthält, dürfen Sie sie nicht verwenden.

5. Damit die Injektion angenehmer wird, lassen Sie die Fertigspritze für 30 Minuten liegen, so dass sie Raumtemperatur annehmen kann, oder halten Sie die Fertigspritze für einige Minuten vorsichtig in der Hand. Erwärmen Sie Ratiograstim nicht auf andere Weise (erwärmen Sie es zum Beispiel **nicht** in der Mikrowelle oder in heißem Wasser).
6. Entfernen Sie **nicht** die Kappe der Spritze, bevor Sie bereit sind, die Injektion vorzunehmen.
7. **Waschen Sie sich gründlich die Hände.**
8. Suchen Sie einen bequemen, gut beleuchteten Platz auf und legen Sie alle Materialien, die Sie benötigen, so hin, dass Sie sie erreichen können (die Fertigspritze mit Ratiograstim und Alkoholtupfer).

Wie bereite ich meine Ratiograstim-Injektion vor?

Bevor Sie Ratiograstim injizieren, müssen Sie folgendes tun:

1. Halten Sie die Spritze fest und nehmen Sie vorsichtig die Kappe von der Nadel ab, ohne zu drehen. Ziehen Sie die Kappe gerade ab, wie in Abbildung 1 und 2 zu sehen. Berühren Sie nicht die Nadel und drücken Sie nicht auf den Kolben.

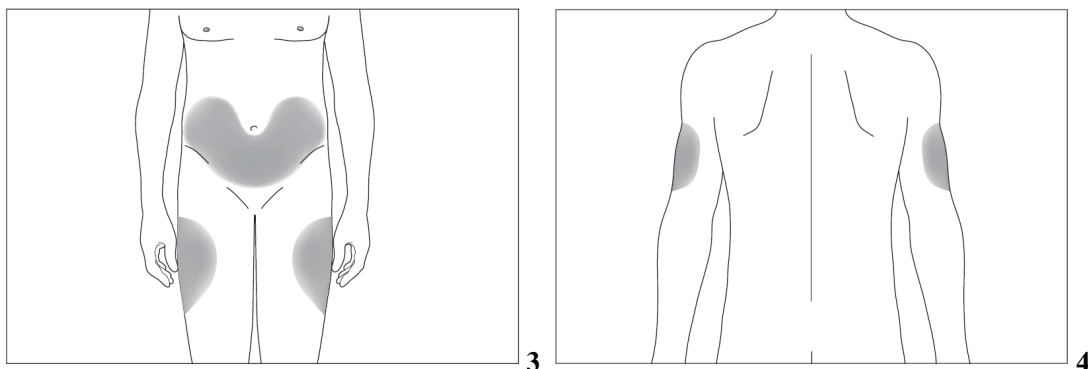


2. Es kann sein, dass Sie eine kleine Luftblase in der Fertigspritze sehen. Wenn Luftblasen vorhanden sind, klopfen Sie vorsichtig mit den Fingern auf die Spritze, bis die Luftblasen zur Spritzenspitze aufsteigen. Drücken Sie mit nach oben gerichteter Spritze die Luft aus der Spritze, indem Sie den Kolben nach oben drücken.
3. Die Spritze besitzt auf ihrem Schaft eine Skala. Schieben Sie den Kolben bis zu der Zahl (ml) auf der Spritze vor, die der Ratiograstim-Dosis entspricht, die Ihr Arzt Ihnen verordnet hat.
4. Kontrollieren Sie noch einmal, um sicher zu stellen, dass die richtige Ratiograstim-Dosis in der Spritze ist.
5. Sie können die Fertigspritze jetzt verwenden.

Wo sollte die Injektion bei mir erfolgen?

Die am besten geeigneten Stellen für eine Selbstinjektion sind:

- die Oberseite der Oberschenkel; und
- die Bauchdecke, mit Ausnahme des Bereichs um den Nabel herum (siehe Abbildung 3).

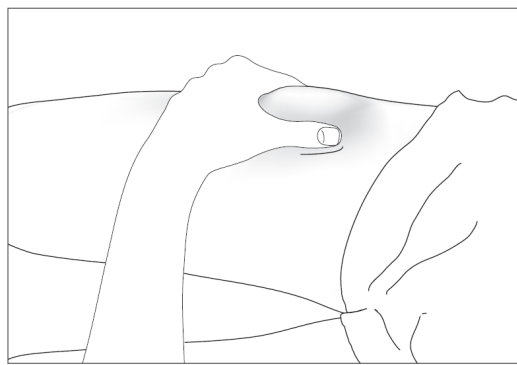


Wenn jemand anderes Ihnen die Spritze gibt, kann die Injektion auch auf der Rückseite der Arme erfolgen (siehe Abbildung 4).

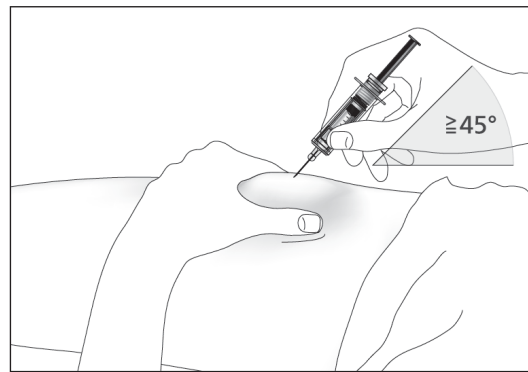
Um zu verhindern, dass an einer Stelle Schmerzen auftreten, sollte die Injektionsstelle jeden Tag gewechselt werden.

Wie gebe ich mir die Injektion?

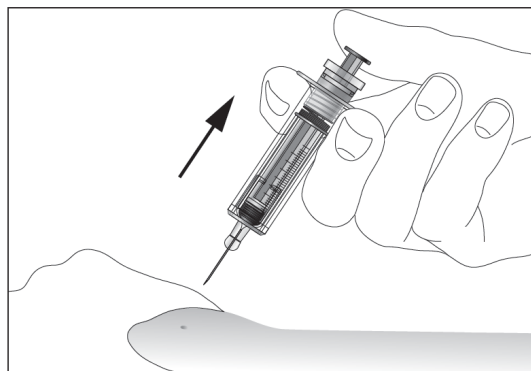
1. Desinfizieren Sie Ihre Haut mit einem Alkoholtupfer und halten Sie die Haut zwischen Daumen und Zeigefinger fest, ohne Sie einzuklemmen (siehe Abbildung 5).
2. Führen Sie die Nadel so, wie es Ihnen Ihr Pflegepersonal oder Ihr Arzt gezeigt haben, vollständig in die Haut ein (siehe Abbildung 6).
3. Ziehen Sie vorsichtig am Kolben, um zu kontrollieren, dass Sie nicht in ein Blutgefäß gestochen haben. Wenn Sie Blut in der Spritze sehen, müssen Sie die Nadeln aus der Haut herausziehen und an einer anderen Stelle neu einstechen.
4. Injizieren Sie die Flüssigkeit langsam und gleichmäßig. Halten Sie Ihre Haut die ganze Zeit zwischen Daumen und Zeigefinger fest.
5. Injizieren Sie nur die Dosis, die Ihnen Ihr Arzt genannt hat.
6. Entfernen Sie die Spritze aus der Injektionsstelle, während Sie Ihren Finger auf dem Kolben lassen (siehe Abbildung 7). Richten Sie die Nadel von sich und anderen weg und lösen sie die Schutzvorrichtung durch kräftiges Drücken des Kolbens aus (siehe Abbildung 8). Sie werden ein „Klick“ hören, das Ihnen das Auslösen der Schutzvorrichtung bestätigt. Die Nadel wird durch die Schutzhülse bedeckt, so dass Sie sich nicht mehr stechen können.



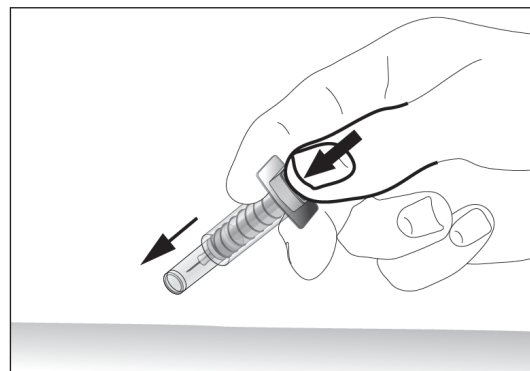
5



6



7



8

Denken Sie daran

Zögern Sie nicht, Ihren Arzt oder Ihr Pflegepersonal um Hilfe zu bitten oder um Rat zu fragen, wenn Sie Probleme haben.

Entsorgung gebrauchter Spritzen

- Die Schutzvorrichtung verhindert Nadelstichverletzungen nach Verwendung, so dass keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen bei der Entsorgung notwendig sind. Entsorgen Sie die Spritzen mit Schutzvorrichtung, wie es Ihnen Ihr Arzt, Ihr Pflegepersonal oder Ihr Apotheker erklärt haben.

8. Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt

Ratiograstim enthält keine Konservierungsmittel. Wegen des möglichen Risikos einer mikrobiellen Kontamination sind Ratiograstim-Spritzen nur zum Einmalgebrauch bestimmt.

Eine versehentliche Exposition mit Temperaturen im Gefrierbereich hat keine nachteiligen Auswirkungen auf die Stabilität von Ratiograstim.

Ratiograstim sollte nicht mit Natriumchloridlösung verdünnt werden. Das Arzneimittel darf, außer mit den weiter unten aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Verdünntes Filgrastim kann an Glas und Plastikmaterialien adsorbiert werden, wenn es nicht wie weiter unten beschrieben verdünnt wird.

Falls erforderlich kann Ratiograstim in Glucose 50 mg/ml (5 %) Infusionslösung verdünnt werden. Eine Verdünnung auf eine Endkonzentration von unter 0,2 Mio. I.E. (2 µg) pro ml wird in keinem Fall empfohlen. Die Lösung ist vor der Anwendung visuell zu prüfen. Nur klare Lösungen ohne Partikel sollen verwendet werden. Bei Patienten, die Filgrastim in einer Verdünnung mit Konzentrationen unter 1,5 Mio. I.E. (15 µg) pro ml erhalten, sollte Serum-Albumin vom Menschen (HSA) in einer Endkonzentration von 2 mg/ml zugesetzt werden. Beispiel: Bei einem endgültigen Injektionsvolumen von 20 ml sollten Filgrastim-Gesamtdosen von unter 30 Mio. I.E. (300 µg) unter Hinzufügen von 0,2 ml einer 200 mg/ml (20 %) Albuminlösung vom Menschen verabreicht werden. Bei Verdünnung in Glucose 50 mg/ml (5 %) Infusionslösung ist Ratiograstim mit Glas und unterschiedlichen Plastikmaterialien wie PVC, Polyolefin (ein Copolymer aus Polypropylen und Polyethylen) und Polypropylen kompatibel.

Nach Verdünnung: Die chemische und physikalische Stabilität der verdünnten Infusionslösung wurde bei 2 °C bis 8 °C über einen Zeitraum von 24 Stunden nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Zubereitung sofort verwendet werden. Wird sie nicht sofort verwendet, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung bis zur Anwendung verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten sollte, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.