

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ratiograstim 30 MUI/0,5 mL solution injectable/pour perfusion

Ratiograstim 48 MUI/0,8 mL solution injectable/pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL de solution injectable/pour perfusion contient 60 millions d'unités internationales [MUI] de filgrastim (600 µg /mL).

Ratiograstim 30 MUI/0,5 mL solution injectable/pour perfusion

Chaque seringue préremplie contient 30 MUI (300 µg) de filgrastim dans 0,5 mL de solution injectable/pour perfusion.

Ratiograstim 48 MUI/0,8 mL solution injectable/pour perfusion

Chaque seringue préremplie contient 48 MUI (480 µg) de filgrastim dans 0,8 mL de solution injectable/pour perfusion.

Le filgrastim (facteur recombinant humain stimulant des colonies de granulocytes) est produit par la technique de l'ADN recombinant, sur *Escherichia coli* K802.

Excipient à effet notoire

chaque mL de solution contient 50 mg de sorbitol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable/pour perfusion

Solution limpide et incolore.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ratiograstim est indiqué dans la réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients traités par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques), et dans la réduction de la durée des neutropénies chez les patients recevant une thérapie myélosuppressive suivie de greffe de moelle et présentant un risque accru de neutropénie sévère prolongée. La sécurité et l'efficacité de Ratiograstim sont similaires chez l'adulte et chez l'enfant recevant une chimiothérapie cytotoxique.

Ratiograstim est indiqué dans la mobilisation de cellules souches progénitrices (CSP) dans le sang circulant.

L'administration à long terme de Ratiograstim est indiquée chez les patients, enfants ou adultes, atteints de neutropénies sévères congénitale, cyclique ou idiopathique avec un taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) de $\leq 0,5 \times 10^9/L$ et des antécédents d'infections sévères ou récurrentes, afin d'augmenter le taux de neutrophiles et de réduire l'incidence et la durée des épisodes infectieux.

Ratiograstim est indiqué dans le traitement des neutropénies persistantes (PNN inférieur ou égal à $1,0 \times 10^9/L$) chez les patients infectés par le VIH à un stade avancé, afin de réduire le risque d'infection bactérienne quand les autres options destinées à corriger la neutropénie sont inadéquates.

4.2 Posologie et mode d'administration

Un traitement par le filgrastim ne doit être administré qu'après avis d'un centre d'oncologie ayant l'expérience de l'utilisation des G-CSFs et de l'hématologie et ayant les équipements diagnostiques nécessaires. Les procédures de mobilisation et de cytophérèse doivent être mises en œuvre en collaboration avec un centre d'onco-hématologie disposant d'une expérience adéquate, et capable de surveiller correctement le rendement en cellules souches.

Après chimiothérapie cytotoxique

Posologie

La dose recommandée de filgrastim est de 0,5 MUI (5 µg)/kg/jour. La première injection de filgrastim doit être effectuée au plus tôt 24 heures après la fin de la chimiothérapie cytotoxique.

Dans les essais cliniques randomisés, la dose utilisée a été de 23 MUI (230 µg)/m²/j (4,0 à 8,4 µg /kg/jour) par voie sous-cutanée.

L'administration quotidienne de filgrastim doit être poursuivie jusqu'à ce que le nadir du nombre de neutrophiles soit dépassé et que ce nombre soit revenu à une valeur normale. Après traitement par une chimiothérapie validée dans les tumeurs solides, les lymphomes et les leucémies lymphoïdes, la durée nécessaire de traitement par le filgrastim pour satisfaire ces critères peut aller jusqu'à 14 jours. Après traitement d'induction et de consolidation pour une leucémie aiguë myéloïde, la durée de traitement peut être significativement plus longue (jusqu'à 38 jours) selon le type, la dose et le schéma de chimiothérapie cytotoxique utilisés.

Chez les patients traités par chimiothérapie cytotoxique, une augmentation transitoire du nombre des neutrophiles est typiquement observée, 1 à 2 jours après le début du traitement par le filgrastim. Cependant, pour obtenir une réponse durable, il faut continuer le traitement par le filgrastim jusqu'à ce que la date attendue du nadir soit dépassée et que le nombre des neutrophiles se soit normalisé. Il n'est pas recommandé d'interrompre prématurément le traitement avant la date attendue du nadir.

Mode d'administration

Le filgrastim peut être administré de façon quotidienne, soit par injection sous-cutanée, soit par perfusion intraveineuse une fois dilué dans une solution pour perfusion de glucose à 5 %, pendant 30 minutes, (voir rubrique 6.6). La préférence doit être donnée à la voie sous-cutanée dans la plupart des cas. D'après les résultats d'une étude à dose unique, l'administration par voie intraveineuse semble réduire la durée de l'effet du filgrastim. La pertinence clinique de ces données après des administrations multiples n'est pas clairement établie. Le choix de la voie d'administration doit se faire en fonction du contexte clinique individuel.

Après chimiothérapie myéloablatrice suivie de greffe de moelle osseuse

Posologie

La dose initiale recommandée de filgrastim est de 1,0 MUI (10 µg)/kg/jour.

La première perfusion de filgrastim devra être réalisée au plus tôt 24 heures après la fin de la chimiothérapie cytotoxique et au plus tôt 24 heures après la transfusion de moelle osseuse.

Une fois le nadir du nombre de neutrophiles dépassé, la dose quotidienne de filgrastim devra être adaptée en fonction de la réponse des neutrophiles comme suit :

Numération de neutrophiles	Ajustement de la dose de filgrastim
> 1,0 x 10 ⁹ /L pendant 3 jours consécutifs	Réduire à 0,5 MUI (5 µg)/kg/jour
Puis si le nombre de PNN se maintient > 1,0 x 10 ⁹ /L pendant 3 jours consécutifs supplémentaires	Arrêter le traitement par le filgrastim
Pendant cette période si le nombre de PNN redescend en dessous de 1,0 x 10 ⁹ /L, la dose de filgrastim devra être ré-augmentée selon le schéma thérapeutique décrit ci-dessus	

PNN = polynucléaires neutrophiles

Mode d'administration

Le filgrastim peut être administré en perfusion intraveineuse de 30 minutes ou 24 heures ou en perfusion sous-cutanée continue sur 24 heures. En cas de perfusion, le filgrastim doit être dilué dans 20 mL de solution pour perfusion de glucose à 5 % (voir rubrique 6.6).

Mobilisation des CSP dans le sang circulant chez les patients traités par chimiothérapie myélosuppressive ou myéloablatrice suivie d'une autogreffe de ces CSP

Posologie

La dose de filgrastim recommandée pour la mobilisation de CSP, utilisé seul, est de 1,0 MUI (10 µg)/kg/jour pendant 5 à 7 jours consécutifs. Période de cytophérèse : 1 ou 2 cytophérèses aux jours 5 et 6 sont souvent suffisantes. Dans d'autres circonstances, des cytophérèses supplémentaires peuvent être nécessaires. La dose de filgrastim doit être maintenue jusqu'à la dernière cytophérèse.

Après chimiothérapie myélosuppressive, la dose de filgrastim recommandée pour la mobilisation de CSP est de 0,5 MUI (5 µg)/kg/jour, à partir du jour suivant la fin de la chimiothérapie et jusqu'à ce que la date attendue du nadir soit dépassée et que le taux de neutrophiles se soit normalisé. La cytophérèse doit être réalisée dans l'intervalle de temps où le taux de PNN est compris entre 0,5 x 10⁹/L et 5,0 x 10⁹/L. Une seule cytophérèse est en général suffisante pour les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie intensive. Dans les autres cas, il est recommandé de procéder à des cytophérèses supplémentaires.

Mode d'administration

Dose de filgrastim pour la mobilisation des CSP, utilisé seul :

Le filgrastim peut être administré en perfusion sous-cutanée continue sur 24 heures ou en injection sous-cutanée. En cas de perfusion, le filgrastim doit être dilué dans 20 mL de solution pour perfusion de glucose à 5 % (voir rubrique 6.6).

Dose de filgrastim pour la mobilisation des CSP après une chimiothérapie myélosuppressive :

Le filgrastim doit être administré par injection sous-cutanée.

Mobilisation des CSP dans le sang circulant chez les donneurs sains en vue d'une greffe allogénique de CSP

Posologie

La dose recommandée de filgrastim pour la mobilisation de CSP chez les donneurs sains est de 1,0 MUI (10 µg)/kg/jour pendant 4 à 5 jours consécutifs. Les cytophérèses doivent être commencées au jour 5 et poursuivies jusqu'au jour 6 si nécessaire, afin de collecter une quantité de 4 x 10⁶ cellules CD34⁺ / kg de poids corporel du receveur.

Mode d'administration

Le filgrastim doit être administré par injection sous-cutanée.

Chez les patients souffrant de neutropénie chronique sévère (NCS)

Posologie

Neutropénie congénitale

La dose initiale recommandée est de 1,2 MUI (12 µg)/kg/jour en dose unique ou en doses fractionnées.

Neutropénie idiopathique ou cyclique

La dose initiale recommandée est de 0,5 MUI (5 µg)/kg/jour en dose unique ou en doses fractionnées.

Ajustement des doses

Le filgrastim doit être administré tous les jours par injection sous-cutanée pour augmenter et maintenir les chiffres moyens des neutrophiles au-dessus de $1,5 \times 10^9/L$. Lorsque la réponse a été obtenue, la dose minimale efficace, nécessaire à maintenir le taux de neutrophiles, doit être recherchée.

L'administration quotidienne au long cours est nécessaire pour maintenir un taux de neutrophiles adéquat. Après une ou deux semaines de traitement, la dose initiale peut être doublée ou diminuée de moitié selon la réponse du patient. Par la suite, la dose doit être ajustée à chaque individu toutes les une à deux semaines pour maintenir le taux moyen de neutrophiles entre $1,5 \times 10^9/L$ et $10 \times 10^9/L$. Un protocole d'augmentation des doses plus rapide peut être envisagé chez les patients présentant des infections sévères. Lors des essais cliniques, 97 % des patients répondeurs avaient une réponse complète à des doses $\leq 2,4$ MUI (24 µg)/kg/jour. La tolérance à long terme de l'administration de filgrastim à des doses $> 2,4$ MUI (24 µg)/kg/jour chez des patients atteints de NCS n'a pas été établie.

Mode d'administration

Neutropénie congénitale, idiopathique ou cyclique :

Le filgrastim doit être administré par injection sous-cutanée.

Chez les patients infectés par le virus VIH

Posologie

Correction de la neutropénie

La dose initiale recommandée de filgrastim est de 0,1 MUI (1 µg)/kg/jour, elle peut être augmentée par paliers jusqu'à 0,4 MUI (4 µg)/kg/jour pour obtenir et maintenir un taux normal et stable de polynucléaires neutrophiles (PNN $> 2,0 \times 10^9/L$). Lors des essais cliniques, plus de 90 % des patients ont été répondeurs à ces doses, avec une durée médiane de correction de la neutropénie de 2 jours.

Chez un nombre restreint de patients ($< 10\%$), il a été nécessaire d'administrer des doses allant jusqu'à 1,0 MUI (10 µg)/kg/jour pour corriger la neutropénie.

Maintien d'un taux normal de polynucléaires neutrophiles

Lorsque la correction de la neutropénie a été obtenue, la dose minimale efficace, pour maintenir un taux de polynucléaires neutrophiles normal doit être recherchée. Il est recommandé d'ajuster la dose initiale en administrant, un jour sur deux, 30 MUI (300 µg)/jour. Selon la réponse du patient, la posologie pourra être ajustée pour maintenir le taux moyen de polynucléaires neutrophiles à une valeur supérieure à $2 \times 10^9/L$. Lors des essais cliniques, des doses de 30 MUI (300 µg)/jour, administrées 1 à 7 jours par semaine, ont été nécessaires pour maintenir un taux de PNN $> 2 \times 10^9/L$, avec une fréquence médiane d'administration de 3 jours par semaine. Une administration au long cours peut s'avérer nécessaire pour maintenir le taux de PNN $> 2 \times 10^9/L$.

Mode d'administration

Correction de la neutropénie ou maintien d'un taux normal de polynucléaires neutrophiles :

Le filgrastim doit être administré par injection sous-cutanée.

Populations particulières

Patients âgés

Les études cliniques avec le filgrastim ont inclus un nombre réduit de patients âgés mais aucune étude spécifique n'ayant été réalisée, il n'est pas possible de faire de recommandations concernant la posologie chez ce type de patients.

Patients avec une insuffisance rénale ou hépatique

Des études avec le filgrastim chez les malades présentant une insuffisance rénale ou hépatique sévère démontrent que les profils pharmacocinétique et pharmacodynamique sont similaires à ceux observés chez les sujets normaux. L'ajustement des doses n'est pas nécessaire dans ces conditions.

Utilisation pédiatrique en cancérologie et dans la NCS

Soixante-cinq pourcent des patients inclus dans le programme d'essai dans la NCS avaient moins de 18 ans. L'efficacité du traitement par le filgrastim est apparue clairement pour ce groupe d'âge qui comportait essentiellement des patients atteints de neutropénie congénitale. Il n'est pas apparu de différence dans le profil de tolérance chez les enfants traités pour une NCS.

Les données fournies par les études cliniques effectuées en pédiatrie montrent que la tolérance et l'efficacité de filgrastim sont comparables chez les adultes et les enfants recevant des chimiothérapies cytotoxiques.

Les doses recommandées chez l'enfant sont identiques à celles préconisées chez l'adulte après chimiothérapie cytotoxique myélosuppressive.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales et précautions concernant toutes les indications

Hypersensibilité

Une hypersensibilité, y compris des réactions anaphylactiques, survenant lors du traitement initial ou des traitements suivants a été rapportée chez des patients traités par filgrastim. Le filgrastim doit être arrêté de façon définitive chez les patients présentant une hypersensibilité cliniquement significative. Ne pas administrer de filgrastim à des patients ayant des antécédents d'hypersensibilité au filgrastim ou au pegfilgrastim.

Effets indésirables pulmonaires

Après l'administration de G-CSF, des réactions indésirables pulmonaires ont été rapportées, en particulier des maladies pulmonaires interstitielles. Les risques peuvent être majorés chez les patients ayant des antécédents récents d'infiltration pulmonaire ou de pneumonie. L'apparition de signes pulmonaires, tels que toux, fièvre et dyspnée associés à des signes radiologiques d'infiltration pulmonaire avec détérioration de la fonction pulmonaire, peut être un signe préliminaire d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Le filgrastim doit être arrêté et un traitement approprié doit être initié.

Glomérulonéphrite

Une glomérulonéphrite a été rapportée chez les patients traités par filgrastim et pegfilgrastim. Généralement, les épisodes de glomérulonéphrite ont été résolus après une réduction de dose ou l'arrêt du traitement par filgrastim ou pegfilgrastim. Une surveillance des analyses d'urine est recommandée.

Syndrome de fuite capillaire

Un syndrome de fuite capillaire, pouvant engager le pronostic vital si le traitement est retardé, a été rapporté après l'administration de G-CSF et est caractérisé par une hypotension, une hypoalbuminémie, un œdème et une hémococoncentration. Les patients développant des symptômes de syndrome de fuite capillaire doivent être étroitement surveillés et recevoir un traitement symptomatique standard, qui peut inclure un recours à des soins intensifs (voir rubrique 4.8).

Splénomégalie et rupture splénique

Des cas généralement asymptomatiques de splénomégalie et des cas de rupture splénique ont été rapportés chez les patients et les donneurs sains après une administration de filgrastim. Certains cas de rupture splénique ont été d'issue fatale. Par conséquent, une surveillance du volume de la rate doit être instituée (par ex. examen clinique, échographie). Un diagnostic de rupture splénique devra être envisagé chez les donneurs sains et/ou chez les patients présentant une douleur au niveau de l'hypochondre gauche ou une douleur au sommet de l'épaule. Il a été noté qu'une réduction de dose de filgrastim ralentissait ou stoppait la progression de l'hypertrophie splénique chez les patients présentant une neutropénie chronique sévère et qu'une splénectomie a été nécessaire chez 3 % des patients.

Croissance de cellules malignes

Le facteur stimulant les colonies de granulocytes peut promouvoir la croissance des cellules myéloïdes *in vitro* et des effets similaires ont également pu être observés sur certaines cellules non myéloïdes *in vitro*.

Syndrome myélodysplasique ou leucémie myéloïde chronique

La tolérance et l'efficacité de l'administration de filgrastim chez les patients atteints de syndrome myélodysplasique ou de leucémie myéloïde chronique n'ont pas été établies. Le filgrastim n'est pas indiqué dans ces pathologies. Il importe de bien différencier une transformation blastique de leucémie myéloïde chronique d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM).

Leucémie aiguë myéloïde

En raison des données de tolérance et d'efficacité limitées, le filgrastim doit être administré avec précaution chez les patients atteints de LAM secondaire. La tolérance et l'efficacité du filgrastim n'ont pas été établies chez les patients atteints d'une LAM de novo, âgés de moins de 55 ans et ayant une cytogénétique favorable (t(8;21) ; t(15;17) ; et inv(16)).

Thrombocytopénie

Des cas de thrombocytopénie ont été rapportés chez des patients recevant du filgrastim. La numération des plaquettes doit être étroitement surveillée, en particulier au cours des premières semaines de traitement par le filgrastim. Il faut envisager d'interrompre temporairement le traitement ou de diminuer la dose de filgrastim chez les patients présentant une neutropénie chronique sévère qui développent une thrombocytopénie (nombre de plaquettes $< 100 \times 10^9/L$).

Leucocytose

Une leucocytose supérieure ou égale à $100 \times 10^9/L$ a été observée chez moins de 5 % des patients atteints de cancer recevant des doses de filgrastim supérieures à 0,3 MUI (3 µg)/kg/jour. Aucun effet indésirable directement attribuable à ce niveau de leucocytose n'a été rapporté. Cependant, en raison des risques potentiels associés à une hyperleucocytose, il est souhaitable de réaliser une numération leucocytaire à intervalles réguliers lors du traitement par filgrastim. Si le nombre de leucocytes dépasse $50 \times 10^9/L$ après la date attendue du nadir, le filgrastim doit être arrêté immédiatement. Cependant, pendant la période d'administration du filgrastim en vue d'une mobilisation des CSP

périphériques, le traitement par le filgrastim doit être arrêté ou la posologie diminuée si le taux de leucocytes dépasse $70 \times 10^9/L$.

Immunogénicité

Comme avec toutes les autres protéines thérapeutiques, il existe un risque potentiel d'immunogénicité. Les taux de production d'anticorps anti-filgrastim sont généralement faibles. Des anticorps liants peuvent être présents comme avec tous les médicaments biologiques ; cependant, jusqu'à présent, ils n'ont pas été associés à une activité neutralisante.

Aortite

Des cas d'aortite ont été rapportés après administration de G-CSF chez des sujets sains et des patients atteints d'un cancer. Les symptômes ressentis comprenaient : fièvre, douleurs abdominales, malaise, douleurs dorsales et augmentation des marqueurs inflammatoires (p. ex. protéine C-réactive et nombre de globules blancs). Dans la plupart des cas, l'aortite a été diagnostiquée par tomodensitométrie (TDM) et a été généralement résolue après l'arrêt du traitement par G-CSF (voir également rubrique 4.8).

Mises en garde spéciales et précautions associées aux comorbidités

Précautions particulières en cas de trait drépanocytaire et d'anémie falciforme

Des crises drépanocytaires, dans certains cas d'issue fatale, ont été rapportées lors de l'utilisation de filgrastim chez des patients porteurs sains du trait drépanocytaire ou atteints d'anémie falciforme. Le médecin doit faire preuve de prudence lors de la prescription de filgrastim chez les patients porteurs sains du trait drépanocytaire ou atteints d'anémie falciforme.

Ostéoporose

Une surveillance de la densité osseuse peut être indiquée chez les patients ayant un terrain ostéoporotique, et dont le traitement par le filgrastim est prévu pour une durée supérieure à 6 mois.

Précautions particulières chez les patients atteints de cancer

Le filgrastim ne doit pas être utilisé pour augmenter les doses de chimiothérapie cytotoxique au-delà des posologies établies.

Risques associés à la chimiothérapie intensive

Une prudence particulière est requise lors du traitement de patients par chimiothérapie à doses élevées car les effets bénéfiques sur l'évolution tumorale n'ont pas été démontrés et une chimiothérapie intensive peut comporter des effets toxiques accrus, en particulier cardiaques, pulmonaires, neurologiques et dermatologiques (se référer au Résumé des caractéristiques du produit de la chimiothérapie utilisée).

Effet de la chimiothérapie sur les érythrocytes et les thrombocytes

Le traitement par le filgrastim seul n'agit pas en soi sur la thrombocytopénie ni sur l'anémie dues à la chimiothérapie myélosuppressive. Du fait de l'administration possible de doses plus élevées de chimiothérapie (c'est-à-dire, dose complète du schéma prescrit), les risques de thrombocytopénie et d'anémie peuvent être majorés. Il est recommandé de surveiller régulièrement le nombre des plaquettes et l'hématocrite. Il faut être particulièrement attentif lors de l'administration d'agents de chimiothérapie, seuls ou associés, connus pour être thrombopénisants.

Il a été montré que l'utilisation de CSP mobilisées par le filgrastim réduit l'ampleur et la durée de la thrombocytopénie liée à une chimiothérapie myélosuppressive ou myéloablatrice.

Syndrome myélodysplasique et leucémie aiguë myéloïde chez les patients atteints de cancer du sein et du poumon

Dans le cadre d'étude observationnelle post-autorisation, le pegfilgrastim, une forme alternative de G-CSF, combiné à la chimiothérapie et/ou à la radiothérapie a été associé à l'apparition de cas de syndrome myélodysplasique (SMD) et de leucémie aiguë myéloïde (LAM) chez les patients atteints de cancer du sein et du poumon. Il n'a pas été observé d'association similaire entre le filgrastim et des cas de SMD/LAM. Néanmoins, les patients atteints de cancer du sein et du poumon doivent être surveillés afin de détecter tout signe ou symptôme de SMD/LAM.

Autres précautions particulières

Les effets de filgrastim chez les patients ayant une diminution substantielle des précurseurs myéloïdes n'ont pas été étudiés. Le filgrastim agit avant tout sur les précurseurs des neutrophiles pour aboutir à une élévation du nombre des neutrophiles. De ce fait, la réponse au traitement peut être diminuée chez les patients ayant une réduction des précurseurs des neutrophiles (par exemple chez les patients traités par une radiothérapie étendue ou une chimiothérapie prolongée ou avec une infiltration de moelle osseuse par la tumeur).

Occasionnellement, des troubles vasculaires ont été rapportés, parmi lesquels des syndromes veino-occlusifs et des modifications des volumes hydriques, chez les patients recevant une chimiothérapie à haute dose suivie d'une greffe.

Des cas de réaction du greffon contre l'hôte (RGCH), avec dans certains cas une issue fatale, ont été observés chez des patients recevant le G-CSF après une greffe allogénique de moelle osseuse (voir rubriques 4.8 et 5.1).

L'augmentation de l'activité hématopoïétique de la moelle osseuse en réponse à un traitement par facteur de croissance a été associée à des anomalies transitoires à la scintigraphie osseuse. Celles-ci doivent être prises en compte lors de l'interprétation des résultats de la scintigraphie osseuse.

Précautions particulières chez les patients bénéficiant d'une mobilisation des CSP

Mobilisation

Il n'y a pas de comparaison prospective randomisée des deux méthodes de mobilisation recommandées (le filgrastim seul ou en association avec une chimiothérapie myélosuppressive) chez les mêmes populations de patients. Le degré de variation des taux de cellules CD34⁺ entre les patients et entre les dosages rend difficile la comparaison directe entre les études. Il est donc difficile de recommander la méthode idéale. Le choix de la méthode doit prendre en compte l'objectif thérapeutique global pour chaque patient.

Avec exposition préalable aux agents cytotoxiques

Les patients ayant reçu au préalable une chimiothérapie myélosuppressive très intensive peuvent ne pas présenter une mobilisation suffisante des CSP périphériques pour obtenir le rendement recommandé (cellules CD34⁺ $\geq 2,0 \times 10^6/\text{kg}$) ou l'accélération de la normalisation du taux de plaquettes.

Certains agents cytotoxiques sont particulièrement toxiques pour les cellules souches progénitrices et peuvent diminuer leur mobilisation. Des agents tels que le melphalan, la carmustine (BCNU) et le carboplatine peuvent réduire le rendement en cellules souches s'ils sont administrés pendant de longues périodes avant l'initiation de la mobilisation. Néanmoins, l'administration de ces produits associée à celle du filgrastim s'est montrée efficace pour la mobilisation des cellules souches. Si une greffe de CSP est envisagée, il est souhaitable de prévoir précocement une procédure de mobilisation de ces cellules dans le schéma thérapeutique du patient. Une attention particulière doit être apportée

chez ces patients sur le nombre de cellules souches recueillies avant l'administration de chimiothérapie à haute dose. Si des rendements insuffisants sont constatés, selon les critères définis ci-dessus, d'autres schémas de traitement ne nécessitant pas de support en cellules souches doivent être envisagés.

Estimation des rendements en cellules souches

Il convient d'attacher une attention particulière à la méthode de quantification utilisée pour l'estimation du taux de cellules souches collectées chez les patients traités par filgrastim. Les résultats de la quantification des cellules CD34⁺ par cytométrie de flux varient suivant la méthode utilisée. Les recommandations de taux basées sur des études d'autres laboratoires doivent donc être interprétées avec prudence.

L'analyse statistique montre qu'il existe une relation complexe mais continue entre le nombre de cellules CD34⁺ réinjectées et la rapidité de la récupération plaquettaire après chimiothérapie à haute dose.

La recommandation de rendements minimum de cellules CD34⁺ $\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$ est basée sur l'expérience publiée dans la littérature, démontrant une reconstitution hématologique correcte. Il semble que des rendements en CD34⁺ supérieurs à cette norme soient liés à une récupération plus rapide, et des rendements inférieurs à une récupération plus lente.

Précautions particulières chez les donneurs sains en vue d'une mobilisation de CSP

La mobilisation des CSP est sans bénéfice direct pour les donneurs sains et doit être envisagée uniquement dans le cadre de la transplantation allogénique de cellules souches.

La mobilisation de CSP ne peut être envisagée que chez les donneurs qui répondent aux critères cliniques et biologiques retenus pour le don de cellules souches, avec une attention particulière pour les valeurs hématologiques et les maladies infectieuses.

La tolérance et l'efficacité du filgrastim n'ont pas été évaluées chez les donneurs sains âgés de moins de 16 ans ou de plus de 60 ans.

Une thrombocytopénie transitoire (numération plaquettaire $< 100 \times 10^9/\text{L}$), consécutive à l'administration de filgrastim et aux cytophèreses, a été observée chez 35 % des sujets étudiés. Parmi ces sujets, deux cas rapportés de numération plaquettaire $< 50 \times 10^9/\text{L}$ ont été attribués à la procédure de cytophèrese.

Si plus d'une cytophèrese est nécessaire, une attention particulière doit être apportée chez les donneurs dont la numération plaquettaire est $< 100 \times 10^9/\text{L}$ avant la cytophèrese ; en général celle-ci ne doit pas être effectuée si la numération plaquettaire est $< 75 \times 10^9/\text{L}$.

La cytophèrese ne doit pas être effectuée chez les donneurs sous traitement anticoagulant ou reconnus comme présentant des anomalies de l'hémostase.

Les donneurs ayant reçu du G-CSF pour la mobilisation des CSP doivent être suivis jusqu'à ce que les paramètres hématologiques soient redevenus normaux.

Précautions particulières chez les receveurs de CSP allogéniques obtenues après mobilisation par le filgrastim

Les données actuelles indiquent que les interactions immunologiques entre le greffon de CSP allogénique et le système immunitaire du receveur peuvent être associées à un risque accru et chronique de RGCH, en comparaison avec la greffe de moelle osseuse.

Précautions particulières chez les patients atteints de NCS

Le filgrastim ne doit pas être administré à des patients présentant une neutropénie congénitale sévère et développant une leucémie ou présentant des signes d'évolution leucémique.

Numération sanguine

D'autres modifications de la numération sanguine peuvent apparaître, notamment une anémie ou des augmentations transitoires des précurseurs myéloïdes. Une surveillance étroite de la numération sanguine est donc requise.

Transformation en leucémie ou en syndrome myélodysplasique

Avant d'établir un diagnostic de NCS, il faut veiller particulièrement à distinguer cette affection d'autres dérèglements hématologiques comme l'anémie aplasique, la myélodysplasie et la leucémie myéloïde. Une numération-formule sanguine avec numération plaquettaire ainsi qu'un myélogramme et un caryotype doivent être réalisés avant le traitement.

De rares cas (environ 3 %) de syndromes myélodysplasiques (SMD) ou de leucémies ont été observés lors des essais cliniques chez des patients atteints de NCS traités par filgrastim. Ces observations n'ont été faites que dans les cas de neutropénie congénitale. Cependant, les SMD et les leucémies sont des complications naturelles de la maladie et la relation avec le traitement par filgrastim est incertaine. Un sous-ensemble d'environ 12 % des patients, dont la formule cytogénétique était initialement normale, a développé des anomalies, dont la monosomie 7, au cours des évaluations de routine. On ignore encore si le traitement à long terme des patients atteints de NCS favorise l'apparition d'anomalies cytogénétiques, de SMD ou d'une transformation leucémique. Il est recommandé de pratiquer un myélogramme et un caryotype chez les patients, à intervalles réguliers (environ une fois par an).

Autres précautions particulières

Les causes de neutropénie transitoire, telles que les infections virales, doivent être écartées.

Des hématuries ont été fréquentes et des protéinuries sont survenues chez quelques patients. Des analyses d'urine doivent être effectuées régulièrement afin de les déceler.

La tolérance et l'efficacité chez le nouveau-né et chez les patients atteints de neutropénie auto-immune n'ont pas été établies.

Précautions particulières chez les patients infectés par le VIH

Numération sanguine

Les PNN doivent être étroitement surveillés, en particulier au cours des premières semaines du traitement par le filgrastim. Certains patients peuvent répondre très rapidement au traitement, avec dès le début une forte augmentation du taux de polynucléaires neutrophiles. Il est recommandé de surveiller le nombre absolu de PNN quotidiennement au cours des 2 à 3 premiers jours du traitement par le filgrastim. Par la suite, il est recommandé de doser le taux des PNN au moins deux fois par semaine pendant les deux premières semaines, puis une fois par semaine ou une semaine sur deux, durant la poursuite du traitement. Au cours de l'administration intermittente des doses de 30 MUI/jour (300 µg/jour) de filgrastim, on peut observer des fluctuations importantes du nombre absolu de PNN. Afin de déterminer le nadir du nombre absolu de PNN du patient, il est recommandé de procéder à une numération des PNN, immédiatement avant l'administration du filgrastim.

Risques liés à l'administration de doses plus élevées de médicaments myélosuppresseurs

Le filgrastim ne prévient pas la thrombocytopénie et l'anémie dues aux médicaments myélosuppresseurs. Du fait de la possibilité d'administrer des doses ou des associations plus importantes de ces médicaments avec un traitement par le filgrastim, les risques de thrombocytopénie

et d'anémie peuvent être majorés. Une surveillance régulière de la numération sanguine est recommandée (voir ci-dessus).

Myélosuppression due aux infections opportunistes et aux affections malignes

Les infections opportunistes comme celles à *Mycobacterium avium* ou les affections malignes comme le lymphome, touchant la moelle osseuse, peuvent également provoquer une neutropénie. Chez les patients porteurs d'une atteinte médullaire infectieuse ou maligne, il est indiqué de traiter spécifiquement la pathologie sous-jacente, en plus de l'administration de filgrastim pour le traitement de la neutropénie. Les effets du filgrastim sur la neutropénie due à une infection ou à une affection maligne envahissant la moelle osseuse n'ont pas été déterminés avec précision.

Tous les patients

Sorbitol

Ratiograstim contient du sorbitol (E420). L'effet additif des produits administrés concomitamment contenant du sorbitol (ou du fructose) et l'apport alimentaire de sorbitol (ou de fructose) doit être pris en compte.

Pour l'administration par voie intraveineuse

Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas recevoir ce médicament, sauf en cas de nécessité uniquement. Les bébés et les jeunes enfants (moins de 2 ans) peuvent ne pas avoir été diagnostiqués avec une intolérance héréditaire au fructose (IHF). Les médicaments (contenant du sorbitol/fructose) administrés par voie intraveineuse peuvent être mortels et doivent être contre-indiqués dans cette population, sauf nécessité clinique impérieuse et en l'absence de solution alternative.

L'historique détaillé des symptômes d'IHF doit être obtenu pour chaque patient avant de prescrire ce médicament.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par seringue préremplie, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

La sécurité et l'efficacité de l'administration de filgrastim et d'une chimiothérapie myélosuppressive cytotoxique n'ont pas été formellement établies. L'utilisation de filgrastim n'est pas recommandée dans la période de 24 heures précédant ou suivant une chimiothérapie myélosuppressive cytotoxique, en raison de la sensibilité des cellules myéloïdes à division rapide à cette chimiothérapie. En cas de traitement concomitant par le filgrastim et le 5-Fluorouracile, des données préliminaires observées chez un petit nombre de patients indiquent une augmentation possible de la sévérité de la neutropénie.

Les possibles interactions avec d'autres facteurs de croissance hématopoïétiques et avec les cytokines n'ont pas été étudiées au cours des essais cliniques.

Sachant que le lithium favorise le relargage des neutrophiles, il est possible qu'il potentialise l'effet de filgrastim. Bien que cette association n'ait pas été spécifiquement étudiée, aucun effet indésirable dû à cette interaction n'a été mis en évidence.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de filgrastim chez la femme enceinte.

Les études animales ont montré une toxicité sur la reproduction. Une augmentation de l'incidence des pertes embryonnaires a été observée chez le lapin à une exposition nettement supérieure à l'exposition clinique, et en présence de toxicité maternelle (voir rubrique 5.3). Il a été rapporté dans la littérature des cas de passage transplacentaire du filgrastim chez des femmes enceintes.

Le filgrastim n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si le filgrastim/ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés allaités/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec le filgrastim en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Le filgrastim n'a pas eu d'effet sur les performances de reproduction ou la fertilité des rats mâles ou femelles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le filgrastim peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses peuvent survenir après l'administration du filgrastim (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

a. Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus graves pouvant survenir au cours du traitement par filgrastim sont les suivants : réaction anaphylactique, événements indésirables pulmonaires graves (y compris pneumonie interstitielle et SDRA), syndrome de fuite capillaire, splénomégalie/rupture splénique sévère, transformation en syndrome myélodysplasique ou leucémie chez les patients atteints de NCS, RGCH chez les patients bénéficiant d'une greffe allogénique de moelle osseuse ou d'une greffe de cellules souches progénitrices périphériques et crise drépanocytaire chez les patients atteints d'anémie falciforme.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont la fièvre, les douleurs musculosquelettiques (qui comprennent des douleurs osseuses, des dorsalgies, des arthralgies, des myalgies, des extrémités douloureuses, des douleurs musculo-squelettiques, des douleurs thoraciques musculosquelettiques, des cervicalgies), l'anémie, les vomissements et les nausées. Dans les études cliniques conduites chez les patients atteints de cancer, les douleurs musculo-squelettiques ont été légères à modérées chez 10 % des patients et sévères chez 3 % des patients.

b. Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les données du tableau ci-dessous décrivent les effets indésirables rapportés dans les essais cliniques ou ayant fait l'objet d'une notification spontanée. Les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité, au sein de chaque groupe de fréquence.

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables			
	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Infections et infestations		Sepsis Bronchite Infection des voies aériennes supérieures Infection des voies urinaires		
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombocytopénie Anémie ^e	Splénomégalie ^a Hémoglobine diminuée ^e	Leucocytose ^a	Rupture splénique ^a Crise drépanocytaire Hématopoïèse extramédullaire
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité Hypersensibilité au médicament ^a Réaction du greffon contre l'hôte ^b	Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Appétit diminué ^e Élévation du taux sanguin de lactate déshydrogénase	Hyperuricémie Élévation de l'acide urique dans le sang	Diminution de la glycémie Pseudogoutte ^a (Chondrocalcinose pyrophosphate) Modifications des volumes hydriques
Affections psychiatriques		Insomnie		
Affections du système nerveux	Céphalées ^a	Sensations vertigineuses Hypoesthésie Paresthésie		
Affections vasculaires		Hypertension Hypotension	Syndrome veino-occlusif ^d	Syndrome de fuite capillaire ^a Aortite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Hémoptysie Dyspnée Toux ^a Douleur oropharyngée ^{a,e} Épistaxis	Syndrome de détresse respiratoire aiguë ^a Insuffisance respiratoire ^a Œdème pulmonaire ^a Hémorragie pulmonaire Pneumopathie interstitielle ^a Infiltration pulmonaire ^a Hypoxie	
Affections gastro-intestinales	Diarrhées ^{a,e} Vomissements ^{a,e} Nausées ^a	Douleur buccale Constipation ^e		

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables			
	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Affections hépatobiliaires		Hépatomégalie Élévation du taux sanguin de phosphatases alcalines	Élévation de l'aspartate aminotransférase Élévation de la gamma-glutamyl transférase	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie ^a	Rash ^a Érythème	Rash maculopapuleux	Vascularite cutanée ^a Syndrome de Sweet (dermatose aiguë fébrile neutrophilique)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleurs musculo-squelettiques ^c	Spasmes musculaires	Ostéoporose	Densité osseuse diminuée Aggravation de la polyarthrite rhumatoïde
Affections du rein et des voies urinaires		Dysurie Hématurie	Protéinurie	Glomérulo-néphrite Urine anormale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue ^a Inflammation des muqueuses ^a Fièvre	Douleurs thoraciques ^a Douleur ^a Asthénie ^a Malaise ^e Œdème périphérique ^e	Réaction au site d'injection	
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Réaction à la transfusion ^e		

^a Voir rubrique c (Description de certains effets indésirables particuliers).

^b Des cas de RGCH et des issues fatales ont été rapportés chez des patients suite à une greffe allogénique de moelle osseuse (voir rubrique c).

^c Comprend des douleurs osseuses, des dorsalgies, des arthralgies, des myalgies, des extrémités douloureuses, des douleurs musculo-squelettiques, des douleurs thoraciques musculo-squelettiques, des cervicalgies.

^d Des cas ont été rapportés au cours de la surveillance après commercialisation chez des patients ayant reçu une greffe de moelle osseuse ou traités en vue de la mobilisation des CSP.

^e Effets indésirables plus fréquents chez les patients traités par filgrastim que chez les patients sous placebo et associés aux séquelles de la pathologie maligne sous-jacente ou la chimiothérapie cytotoxique.

c. Description de certains effets indésirables particuliers

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité, incluant anaphylaxie, rash, urticaire, angioœdème, dyspnée et hypotension survenant lors de l'administration initiale ou de la poursuite du traitement ont été rapportées dans le cadre des études cliniques et de la surveillance après commercialisation. En général, les cas rapportés ont été plus fréquents après une administration par voie IV. Dans certains cas, la réadministration du produit a entraîné la réapparition des symptômes, suggérant ainsi une relation de

cause à effet. Le traitement par Ratiograstim doit être définitivement arrêté chez les patients présentant une réaction allergique grave.

Effets indésirables pulmonaires

Dans le cadre des études cliniques et au cours de la surveillance après commercialisation, des effets indésirables pulmonaires incluant une pneumopathie interstitielle, un œdème pulmonaire et une infiltration pulmonaire ont été rapportés, évoluant parfois en insuffisance respiratoire ou en syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) pouvant être fatale (voir rubrique 4.4).

Splénomégalie et rupture splénique

Des cas de splénomégalie et de rupture splénique ont été rapportés après administration de filgrastim. Certains cas de rupture splénique ont présenté une issue fatale (voir rubrique 4.4).

Syndrome de fuite capillaire

Des cas de syndrome de fuite capillaire ont été signalés après utilisation des facteurs de croissance de la lignée granulocytaire. Ces événements sont généralement apparus chez des patients ayant des pathologies malignes à un stade avancé, une septicémie, traités par de multiples chimiothérapies ou sous aphérèse (voir rubrique 4.4).

Vascularite cutanée

Des cas de vascularite cutanée ont été rapportés chez des patients traités par filgrastim. Le mécanisme des vascularites chez ces patients n'est pas connu. Au cours de l'utilisation à long terme, des vascularites cutanées ont été rapportées chez 2 % des patients atteints de NCS.

Leucocytose

Une leucocytose (leucocytes $> 50 \times 10^9/L$) a été observée chez 41 % des donneurs sains et une thrombocytopénie transitoire (plaquettes $< 100 \times 10^9/L$) a été observée chez 35 % des donneurs consécutivement à l'administration de filgrastim et aux cytophèses (voir rubrique 4.4).

Syndrome de Sweet

Des cas de syndrome de Sweet (dermatose aiguë fébrile neutrophilique) ont été rapportés chez des patients traités par filgrastim.

Pseudogoutte (chondrocalcinose pyrophosphate)

Des cas de pseudogoutte (chondrocalcinose pyrophosphate) ont été rapportés chez des patients atteints de cancer et traités par filgrastim.

RGCH

Des cas de réaction du greffon contre l'hôte (RGCH) et des cas de décès chez des patients ayant reçu du G-CSF après une greffe allogénique de moelle osseuse ont été rapportés (voir rubriques 4.4 et 5.1).

d. Population pédiatrique

Les données fournies par les études cliniques effectuées en pédiatrie montrent que la sécurité d'emploi et l'efficacité du filgrastim sont comparables chez les adultes et les enfants recevant des chimiothérapies cytotoxiques, suggérant l'absence de différence liée à l'âge dans la pharmacocinétique du filgrastim. Le seul effet indésirable systématiquement rapporté a été les douleurs musculosquelettiques, ce qui n'est pas différent de l'expérience dans la population adulte.

Les données sont insuffisantes pour évaluer davantage l'utilisation du filgrastim chez les enfants.

e. Autres populations particulières

Population gériatrique

Aucune différence globale de sécurité d'emploi ou d'efficacité n'a été observée entre les personnes âgées de plus de 65 ans et les adultes plus jeunes (> 18 ans) recevant des chimiothérapies cytotoxiques. L'expérience clinique n'a identifié aucune différence dans les réponses obtenues chez les patients âgés et les patients adultes plus jeunes.

Les données sont insuffisantes pour évaluer l'utilisation du filgrastim chez les personnes âgées dans d'autres indications approuvées du filgrastim.

En pédiatrie chez les patients atteints de NCS

Des cas de diminution de la densité osseuse et d'ostéoporose ont été rapportés en pédiatrie chez des patients atteints de NCS et traités de façon chronique par le filgrastim.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Les effets d'un surdosage du filgrastim n'ont pas été établis.

L'arrêt du traitement par le filgrastim est suivi habituellement d'une chute de 50 % des polynucléaires neutrophiles circulants en 1 à 2 jours et d'une normalisation de leur taux en 1 à 7 jours.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunostimulants, facteurs de croissance, code ATC : L03AA02

Ratiograstim est un médicament biosimilaire. Des informations détaillées sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

Le G-CSF est une glycoprotéine qui régule la production et la libération des polynucléaires neutrophiles fonctionnels à partir de la moelle osseuse. Ratiograstim, contenant du r-metHuG-CSF (filgrastim), entraîne une augmentation marquée du nombre des polynucléaires neutrophiles circulants et une augmentation mineure des monocytes en 24 heures. Chez certains patients atteints de NCS, le filgrastim peut aussi induire une faible augmentation du nombre des éosinophiles et des basophiles circulants par rapport aux valeurs initiales ; certains de ces patients présentent déjà une éosinophilie ou une basophilie avant le traitement. Aux posologies recommandées, l'augmentation du taux de polynucléaires neutrophiles est dose-dépendante. Les neutrophiles produits en réponse au filgrastim possèdent des fonctions normales ou activées comme le démontrent les tests de chimiotactisme et de phagocytose. Après arrêt du traitement par le filgrastim, le nombre de polynucléaires neutrophiles circulants diminue de 50 % en 1 à 2 jours et se normalise dans un délai de 1 à 7 jours.

L'utilisation du filgrastim chez les patients traités par chimiothérapie cytotoxique entraîne une réduction significative de l'incidence, de la sévérité et de la durée tant de la neutropénie que des épisodes fébriles associés. Le traitement par le filgrastim réduit significativement les durées des

neutropénies fébriles, de l'utilisation d'antibiotiques et de l'hospitalisation, après chimiothérapie d'induction pour une leucémie aiguë myéloïde ou après chimiothérapie myélosuppressive suivie de greffe de moelle. L'incidence des fièvres et infections documentées n'a pas été réduite dans ces conditions. La durée de la fièvre n'a pas été réduite chez les patients sous chimiothérapie myélosuppressive suivie de greffe de moelle.

L'utilisation du filgrastim soit isolément, soit après une chimiothérapie entraîne un passage de cellules souches progénitrices de la moelle vers le sang circulant périphérique. Ces CSP autologues peuvent être recueillies par cytophérèse et réinjectées après une cure de chimiothérapie à forte dose, avec ou sans greffe de moelle osseuse associée. L'injection de CSP accélère l'hématopoïèse en réduisant le risque de complications hémorragiques et le besoin de transfusion plaquettaire.

Les receveurs de CSP allogéniques, obtenues après mobilisation par le filgrastim, ont une reconstitution hématologique significativement plus rapide avec, un délai significativement plus court de récupération plaquettaire, non soutenue par transfusion plaquettaire, comparé à ceux recevant une greffe de moelle allogénique.

Une étude européenne rétrospective évaluant l'utilisation du G-CSF après une greffe allogénique de moelle osseuse chez des patients atteints de leucémies aiguës a suggéré une augmentation du risque de GvHD, de mortalité (liée au traitement et non liée) lors de l'administration du G-CSF. Dans une autre étude internationale rétrospective menée sur des patients atteints de leucémie myéloïde chronique et aiguë, aucun effet sur le risque de GvHD, de mortalité liée au traitement et non liée n'a été observé. Une méta-analyse d'études sur les greffes allogéniques, incluant les résultats de 9 essais prospectifs randomisés, 8 études rétrospectives et 1 étude cas-témoin, n'a pas détecté d'effet sur les risques de GvHD aiguë ou chronique ni sur la mortalité précoce liée au traitement.

Risque relatif (IC à 95 %) de GvHD et de mortalité liée au traitement avec le G-CSF après une greffe de moelle osseuse					
<i>Publication</i>	<i>Période d'étude</i>	<i>N</i>	<i>GvHD aiguë de degré II-IV</i>	<i>GvHD chronique</i>	<i>Mortalité liée au traitement</i>
Méta-analyse (2003)	1986-2001 ^a	1198	1,08 (0,87 ; 1,33)	1,02 (0,82 ; 1,26)	0,70 (0,38 ; 1,31)
Etude européenne rétrospective (2004)	1992-2002 ^b	1789	1,33 (1,08 ; 1,64)	1,29 (1,02 ; 1,61)	1,73 (1,30 ; 2,32)
Etude internationale rétrospective (2006)	1995-2000 ^b	2110	1,11 (0,86 ; 1,42)	1,10 (0,86 ; 1,39)	1,26 (0,95 ; 1,67)
^a L'analyse inclut des études au cours desquelles les patients ont reçu une greffe de moelle osseuse; le GM-CSF (facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages) était utilisé dans certaines études.					
^b L'analyse inclut des patients qui ont reçu une greffe de moelle osseuse au cours de cette période					

L'utilisation du filgrastim pour la mobilisation de CSP dans le sang circulant chez les donneurs sains en vue d'une allogreffe de CSP permet de collecter chez la majorité des donneurs une quantité $\geq 4 \times 10^6$ cellules CD34⁺ / kg de poids corporel du receveur après deux cytophérèses. Chez les donneurs sains, la dose de 10 µg /kg/jour est administrée par voie sous-cutanée pendant 4 à 5 jours consécutifs.

L'utilisation du filgrastim chez des patients, enfants ou adultes, atteints de NCS (neutropénie congénitale sévère, neutropénie cyclique et neutropénie idiopathique) induit une augmentation prolongée du chiffre absolu des neutrophiles dans la circulation périphérique et une réduction du risque infectieux et de ses conséquences.

L'utilisation du filgrastim chez des patients infectés par le virus VIH maintient un taux normal de polynucléaires neutrophiles rendant possible l'administration, aux doses prévues, des médicaments antiviraux et/ou autres médicaments myélosuppresseurs. Chez les patients infectés par le virus VIH ayant reçu du filgrastim, aucune augmentation de la réplication virale VIH n'a été mise en évidence.

Comme pour d'autres facteurs de croissance hématopoïétiques, le G-CSF a montré *in vitro* des propriétés stimulantes des cellules endothéliales humaines.

La sécurité et l'efficacité de Ratiograstim ont été déterminées dans des études contrôlées, randomisées de phase III dans le cancer du sein, le cancer du poumon et le lymphome non hodgkinien. Aucune différence significative n'est apparue entre Ratiograstim et le produit de référence au regard de la durée des neutropénies sévères et de l'incidence sur les neutropénies fébriles.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Des études randomisées en simple aveugle, à dose unique, croisée chez 196 volontaires sains ont montré que le profil pharmacocinétique de Ratiograstim était comparable à celui du produit de référence après administration sous-cutanée et intraveineuse.

Il a été démontré que l'élimination du filgrastim suit une cinétique de premier ordre après administration sous-cutanée et intraveineuse. La demi-vie d'élimination sérique est d'environ 3,5 heures avec une clairance moyenne de 0,6 mL/min/kg. La perfusion continue de filgrastim sur une durée allant jusqu'à 28 jours chez des malades traités par autogreffe de moelle n'entraîne pas d'accumulation de filgrastim, et ne modifie pas la demi-vie d'élimination. Il existe une corrélation linéaire positive entre la dose de filgrastim, administrée par voie sous-cutanée ou par voie intraveineuse, et la concentration sérique. Après administration sous-cutanée aux doses recommandées, les concentrations sériques de filgrastim sont maintenues au-dessus de 10 ng/mL pendant 8 à 16 heures. Le volume de distribution est d'environ 150 mL/kg.

Chez les patients atteints de cancer, le profil pharmacocinétique de Ratiograstim était comparable à celui du produit de référence après administrations sous-cutanées uniques et répétées.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le filgrastim a été testé dans des études de toxicité par administration répétée d'une durée allant jusqu'à 1 an. Elles ont révélé des changements attribuables aux effets pharmacologiques attendus, incluant une augmentation du nombre de leucocytes, une hyperplasie myéloïde de la moelle osseuse, une granulopoïèse extramédullaire et une splénomégalie. Tous ces changements ont été réversibles à l'arrêt du traitement.

Les effets du filgrastim sur le développement prénatal ont été étudiés chez le rat et le lapin. L'administration intraveineuse de filgrastim (80 µg/kg/jour) à des lapins pendant la période d'organogenèse était toxique pour la femelle et a augmenté le nombre d'avortements spontanés et de pertes post-implantatoires. Une diminution de la taille moyenne des portées vivantes et du poids des fœtus a été observée.

Selon les données rapportées pour un autre filgrastim similaire au produit de référence, des résultats comparables ainsi qu'une augmentation des malformations fœtales ont été observées à 100 µg/kg/jour, dose toxique pour la femelle correspondant à une exposition systémique d'environ 50-90 fois les expositions observées chez les patients traités avec la dose clinique de 5 µg/kg/jour. Dans cette étude, la dose sans effet indésirable pour le développement embryo-fœtal était de 10 µg/kg/jour, ce qui correspond à une exposition systémique environ 3-5 fois supérieure aux expositions observées chez les patients traités avec la dose clinique.

Chez les rates gestantes, aucune toxicité maternelle ou fœtale n'a été observée à des doses allant jusqu'à 575 µg/kg/jour. La progéniture de rats ayant reçu du filgrastim pendant les périodes périnatales

et de lactation présentait un retard dans la différenciation externe et un retard de croissance ($\geq 20 \mu\text{g/kg/jour}$), et le taux de survie était légèrement réduit ($100 \mu\text{g/kg/jour}$).

Le filgrastim n'a eu aucun effet sur la fertilité des rats mâles ou femelles.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide acétique glacial
Hydroxyde de sodium
Sorbitol (E420)
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ratiograstim ne doit pas être dilué dans des solutions salines.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

Le filgrastim dilué peut s'adsorber sur les matériaux en verre ou en plastique sauf lorsqu'il est dilué comme mentionné en rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

30 mois.

Après dilution : La stabilité physico-chimique de la solution diluée pendant 24 heures entre 2°C et 8°C a été démontrée. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation du produit sont sous la seule responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre $+2^\circ\text{C}$ et $+8^\circ\text{C}$, à moins que la reconstitution ait été effectuée sous conditions aseptiques validées et contrôlées.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Pendant sa durée de conservation et pour une utilisation en ambulatoire, le produit peut être retiré du réfrigérateur (2°C – 8°C) et conservé à une température ne dépassant pas 25°C pour une période unique de maximum 4 jours. Si le produit n'est pas utilisé dans les 4 jours, il peut être replacé au réfrigérateur (2°C – 8°C) jusqu'à la date de péremption. Éliminer les seringues si elles sont conservées à une température supérieure à 8°C pendant plus de 4 jours.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Seringues préremplies en verre de type I avec une aiguille en acier inoxydable attachée de manière permanente avec ou sans système de sécurité pour empêcher une blessure avec l'aiguille et une réutilisation.

Ratiograstim 30 MUI/0,5 mL solution injectable/pour perfusion

Boîtes contenant 1, 5 ou 10 seringues préremplies de 0,5 mL de solution ou emballage multiple contenant 10 (2 boîtes de 5) seringues préremplies de 0,5 mL de solution.

Ratiograstim 48 MUI/0,8 mL solution injectable/pour perfusion

Boîtes contenant 1, 5 ou 10 seringues préremplies de 0,8 mL de solution ou emballage multiple contenant 10 (2 boîtes de 5) seringues préremplies de 0,8 mL de solution.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Si nécessaire, Ratiograstim peut être dilué dans une solution de glucose à 50 mg/mL (5 %).

La concentration finale ne doit pas être inférieure à 0,2 MUI (2 µg) par mL.

Avant toute utilisation, la solution doit être contrôlée visuellement. Seules les solutions limpides et dépourvues de particules peuvent être utilisées.

Pour des patients traités par le filgrastim dilué à des concentrations inférieures à 1,5 MUI (15 µg) par mL, il faut ajouter de la sérum albumine humaine (SAH) afin d'obtenir une concentration finale de 2 mg/mL.

Exemple : Dans un volume d'injection final de 20 mL, il faut ajouter aux doses de filgrastim inférieures à 30 MUI (300 µg), 0,2 mL de sérum albumine humaine à 200 mg/mL (20 %).

Après dilution dans une solution de glucose à 50 mg/mL (5 %), Ratiograstim est compatible avec le verre et diverses matières plastiques, incluant le PVC, la polyoléfine (un copolymère de polypropylène et de polyéthylène) et le polypropylène.

Ratiograstim ne contient aucun conservateur. Du fait d'un risque possible de contamination microbienne, les seringues de Ratiograstim sont à usage unique.

Une exposition accidentelle à la congélation n'affecte pas la stabilité de Ratiograstim.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Allemagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Ratiograstim 30 MUI/0,5 mL solution injectable/pour perfusion

EU/1/08/444/001

EU/1/08/444/002

EU/1/08/444/003

EU/1/08/444/004

EU/1/08/444/009

EU/1/08/444/010

Ratiograstim 48 MUI/0,8 mL solution injectable/pour perfusion

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. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 15 septembre 2008

Date de dernier renouvellement : 19 juillet 2013

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

UAB Teva Baltics
Molėtų pl. 5
08409 Vilnius
Lituanie

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Merckle GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs) pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**Emballage extérieur****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ratiograstim 30 MUI/0,5 mL solution injectable/pour perfusion

filgrastim

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie contient 30 millions d'unités internationales [MUI] (300 microgrammes) de filgrastim dans 0,5 mL (60 MUI/mL, 600 microgrammes/mL).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : Hydroxyde de sodium, acide acétique glacial, sorbitol, polysorbate 80, eau pour préparations injectables. Lire la notice avant utilisation.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable/pour perfusion

1 seringue préremplie de 0,5 mL

1 seringue préremplie de 0,5 mL avec système de sécurité

5 seringues préremplies de 0,5 mL

5 seringues préremplies de 0,5 mL avec système de sécurité

10 seringues préremplies de 0,5 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée et voie intraveineuse.

Pour usage unique.

Utiliser comme suit:

Cadre pour la dose prescrite

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Utiliser dans les 24 heures après dilution.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/444/001 1 seringue préremplie
EU/1/08/444/002 5 seringues préremplies
EU/1/08/444/004 10 seringues préremplies
EU/1/08/444/009 1 seringue préremplie avec système de sécurité
EU/1/08/444/010 5 seringues préremplies avec système de sécurité

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Ratiograstim 30 MUI/0,5 mL

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**Emballage extérieur****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ratiograstim 48 MUI/0,8 mL solution injectable/pour perfusion

filgrastim

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie contient 48 millions d'unités internationales [MUI] (480 microgrammes) de filgrastim dans 0,8 mL (60 MUI/mL, 600 microgrammes/mL).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : Hydroxyde de sodium, acide acétique glacial, sorbitol, polysorbate 80, eau pour préparations injectables. Lire la notice avant utilisation.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable/pour perfusion

1 seringue préremplie de 0,8 mL

1 seringue préremplie de 0,8 mL avec système de sécurité

5 seringues préremplies de 0,8 mL

5 seringues préremplies de 0,8 mL avec système de sécurité

10 seringues préremplies de 0,8 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée et voie intraveineuse.

Pour usage unique.

Utiliser comme suit:

Cadre pour la dose prescrite

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Utiliser dans les 24 heures après dilution.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/444/005 1 seringue préremplie
EU/1/08/444/006 5 seringues préremplies
EU/1/08/444/008 10 seringues préremplies
EU/1/08/444/011 1 seringue préremplie avec système de sécurité
EU/1/08/444/012 5 seringues préremplies avec système de sécurité

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Ratiograstim 48 MUI/0,8 mL

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Étiquette appliquée sur les emballages multiples – Avec la Blue Box

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ratiograstim 30 MUI/0,5 mL solution injectable/pour perfusion

filgrastim

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie contient 30 millions d'unités internationales [MUI] (300 microgrammes) de filgrastim dans 0,5 mL (60 MUI/mL, 600 microgrammes/mL).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : Hydroxyde de sodium, acide acétique glacial, sorbitol, polysorbate 80, eau pour préparations injectables. Lire la notice avant utilisation.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable/pour perfusion

Emballage multiple : 10 (2 emballages de 5) seringues préremplies de 0,5 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée et voie intraveineuse.

Pour usage unique.

Utiliser comme suit:

Cadre pour la dose prescrite

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Utiliser dans les 24 heures après dilution.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/444/003 2 x 5 seringues préremplies

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D
--

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Étiquette appliquée sur les emballages multiples – Avec la Blue Box

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ratiograstim 48 MUI/0,8 mL solution injectable/pour perfusion

filgrastim

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie contient 48 millions d'unités internationales [MUI] (480 microgrammes) de filgrastim dans 0,8 mL (60 MUI/mL, 600 microgrammes/mL).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : Hydroxyde de sodium, acide acétique glacial, sorbitol, polysorbate 80, eau pour préparations injectables. Lire la notice avant utilisation.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable/pour perfusion

Emballage multiple : 10 (2 emballages de 5) seringues préremplies de 0,8 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée et voie intraveineuse.

Pour usage unique.

Utiliser comme suit:

Cadre pour la dose prescrite

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Utiliser dans les 24 heures après dilution.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/444/007 2 x 5 seringues préremplies

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE****17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE INTERMÉDIAIRE**Boîte d'emballage multiple – Sans la Blue Box****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ratiograstim 30 MUI/0,5 mL solution injectable/pour perfusion

filgrastim

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie contient 30 millions d'unités internationales [MUI] (300 microgrammes) de filgrastim dans 0,5 mL (60 MUI/mL, 600 microgrammes/mL).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : Hydroxyde de sodium, acide acétique glacial, sorbitol, polysorbate 80, eau pour préparations injectables. Lire la notice avant utilisation.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable/pour perfusion

5 seringues préremplies de 0,5 mL. Composant d'un emballage multiple, ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée et voie intraveineuse.

Pour usage unique.

Utiliser comme suit:

Cadre pour la dose prescrite

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Utiliser dans les 24 heures après dilution.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/444/003 2 x 5 seringues préremplies

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Ratiograstim 30 MUI/0,5 mL

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE INTERMÉDIAIRE**Boîte d'emballage multiple – Sans la Blue Box****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ratiograstim 48 MUI/0,8 mL solution injectable/pour perfusion

filgrastim

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie contient 48 millions d'unités internationales [MUI] (480 microgrammes) de filgrastim dans 0,8 mL (60 MUI/mL, 600 microgrammes/mL).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : Hydroxyde de sodium, acide acétique glacial, sorbitol, polysorbate 80, eau pour préparations injectables. Lire la notice avant utilisation.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable/pour perfusion

5 seringues préremplies de 0,8 mL. Composant d'un emballage multiple, ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée et voie intraveineuse.

Pour usage unique.

Utiliser comme suit:

Cadre pour la dose prescrite

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Utiliser dans les 24 heures après dilution.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/444/007 2 x 5 seringues préremplies

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Ratiograstim 48 MUI/0,8 mL

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Seringue préremplie

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Ratiograstim 30 MUI/0,5 mL solution injectable/pour perfusion

filgrastim

SC

IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

0,5 mL

6. AUTRE

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Seringue préremplie

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Ratiograstim 48 MUI/0,8 mL solution injectable/pour perfusion

filgrastim

SC

IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

0,8 mL

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Ratiograstim 30 MUI/0,5 mL solution injectable/pour perfusion Ratiograstim 48 MUI/0,8 mL solution injectable/pour perfusion

filgrastim

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Ratiograstim et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Ratiograstim
3. Comment utiliser Ratiograstim
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Ratiograstim
6. Contenu de l'emballage et autres informations
7. Informations pour l'auto-injection
8. Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé

1. Qu'est-ce que Ratiograstim et dans quels cas est-il utilisé ?

Qu'est-ce que Ratiograstim

Ratiograstim est un facteur de croissance des globules blancs (facteur de croissance de la lignée granulocytaire) et appartient à un groupe de médicaments appelé cytokines. Les facteurs de croissance sont des protéines naturellement produites dans l'organisme mais qui peuvent également être fabriquées par biotechnologie pour être utilisées comme médicaments. Ratiograstim agit en incitant la moelle osseuse à produire plus de globules blancs.

Dans quels cas Ratiograstim est-il utilisé

La réduction du nombre de globules blancs (neutropénie) peut survenir pour plusieurs raisons et diminue la capacité de l'organisme à lutter contre les infections. Ratiograstim stimule la moelle osseuse pour qu'elle produise rapidement de nouveaux globules blancs.

Ratiograstim peut être utilisé :

- pour augmenter le nombre de globules blancs à la suite d'une chimiothérapie afin d'aider à prévenir les infections ;
- pour augmenter le nombre de globules blancs à la suite d'une greffe de moelle osseuse afin d'aider à prévenir les infections ;
- avant une chimiothérapie à haute dose afin de pousser la moelle osseuse à produire plus de cellules souches, qui pourront être prélevées et réinjectées après le traitement. Ces cellules pourront être prélevées à partir de votre sang ou de celui d'un donneur. Les cellules souches retourneront ensuite dans la moelle osseuse et produiront ainsi de nouvelles cellules sanguines ;
- pour augmenter le nombre de globules blancs si vous souffrez de neutropénie chronique sévère, afin d'aider à prévenir les infections ;

- chez les patients présentant une infection par le VIH à un stade avancé, afin d'aider à réduire le risque d'infections.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Ratiograstim ?

N'utilisez jamais Ratiograstim

- si vous êtes allergique au filgrastim ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Ratiograstim.

Prévenez votre médecin avant de commencer le traitement **si vous avez** :

- une anémie falciforme car ce médicament peut provoquer une crise drépanocytaire ;
- une ostéoporose (maladie osseuse).

Prévenez immédiatement votre médecin au cours de votre traitement par Ratiograstim **si vous** :

- présentez des signes soudains d'allergie comme une éruption cutanée, des démangeaisons ou de l'urticaire sur la peau, un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou d'autres parties du corps, un essoufflement, une respiration sifflante ou des difficultés à respirer ; il pourrait s'agir de signes d'une réaction allergique sévère (hypersensibilité) ;
- constatez un gonflement de votre visage ou de vos chevilles, la présence de sang dans vos urines ou une coloration brune de vos urines, ou si vous remarquez que vous urinez moins que d'habitude (glomérulonéphrite) ;
- ressentez une douleur en haut à gauche de votre ventre (douleur abdominale), une douleur du côté gauche sous la cage thoracique ou une douleur à l'extrémité de l'épaule gauche (il pourrait s'agir des symptômes d'une augmentation de la taille de la rate [splénomégalie] ou éventuellement d'une rupture de la rate) ;
- remarquez des saignements ou des ecchymoses inhabituels (il pourrait s'agir des symptômes d'une diminution du nombre de plaquettes sanguines [thrombocytopénie] réduisant la capacité du sang à coaguler).
- présentez des symptômes d'inflammation de l'aorte (le grand vaisseau sanguin qui achemine le sang du cœur vers le corps), ceci a été signalé à une fréquence rare chez les patients atteints d'un cancer et les donneurs sains. Les symptômes peuvent comprendre : fièvre, douleurs abdominales, malaise, maux de dos et augmentation des marqueurs inflammatoires. Si vous ressentez ces symptômes, parlez-en à votre médecin.

Perte de réponse au filgrastim

Si vous présentez une perte de réponse ou une incapacité à maintenir une réponse au traitement par filgrastim, votre médecin en recherchera les raisons, notamment si vous avez développé des anticorps neutralisant l'activité du filgrastim.

Votre médecin pourra juger nécessaire de vous surveiller étroitement ; voir rubrique 4 de cette notice.

Si vous êtes atteint(e) de neutropénie chronique sévère, vous pourriez courir le risque de développer un cancer du sang (leucémie, syndrome myélodysplasique [SMD]). Parlez avec votre médecin des risques de développement de cancers du sang et des examens nécessaires. Si vous développez ou risquez de développer un cancer du sang, vous ne devez pas utiliser Ratiograstim, sauf indication contraire de votre médecin.

Si vous êtes un donneur de cellules souches, vous devez être âgé(e) de 16 à 60 ans.

Faites attention avec les autres produits qui stimulent les globules blancs

Ratiograstim appartient à l'un des groupes de médicaments stimulant la production des globules blancs. Votre professionnel de santé doit veiller à systématiquement noter le nom exact du produit que vous utilisez.

Autres médicaments et Ratiograstim

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

Ratiograstim n'a pas été étudié chez la femme enceinte ou qui allaite.

Ratiograstim n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Il est important de signaler à votre médecin si vous :

- êtes enceinte ou allaitez ;
- pensez que vous pourriez l'être ; ou
- envisagez une grossesse.

Si vous débutez une grossesse pendant votre traitement par Ratiograstim, vous devez en informer votre médecin. Sauf si votre médecin vous y autorise, vous devez arrêter l'allaitement si vous utilisez Ratiograstim.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ratiograstim peut avoir une influence mineure sur votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Ce médicament peut provoquer des sensations vertigineuses. Il est conseillé d'attendre de voir comment vous réagissez après avoir utilisé ce médicament avant de conduire des véhicules ou d'utiliser une machine.

Ratiograstim contient du sorbitol

Ce médicament contient 50 mg de sorbitol par mL.

En cas d'utilisation par voie intraveineuse

Le sorbitol est une source de fructose. Si vous (ou votre enfant) présentez une intolérance héréditaire au fructose (IHF), une maladie génétique rare, vous (ou votre enfant) ne devez pas recevoir ce médicament. Les patients atteints d'IHF ne peuvent pas décomposer le fructose, et ne doivent pas recevoir ce médicament en raison de risque d'effets indésirables graves. Vous devez en informer votre médecin avant de recevoir ce médicament si vous (ou votre enfant) présentez une IHF ou si votre enfant ne peut plus prendre d'aliments ou de boissons sucrées du fait de nausées, de vomissements ou d'effets désagréables tels que des ballonnements, des crampes d'estomac ou la diarrhée.

Ratiograstim contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par seringue préremplie, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Ratiograstim ?

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Comment Ratiograstim est-il administré et quelle quantité dois-je prendre ?

Ratiograstim est habituellement administré en une injection quotidienne dans le tissu situé juste sous la peau (injection sous-cutanée). Il peut également être administré en une injection quotidienne lente dans une veine (perfusion intraveineuse). La dose habituelle varie selon la maladie et le poids. Votre médecin vous indiquera quelle quantité de Ratiograstim vous devez prendre.

Patients recevant une greffe de moelle osseuse après une chimiothérapie :

Vous recevrez normalement votre première dose de Ratiograstim au moins 24 heures après votre chimiothérapie et au moins 24 heures après votre greffe de moelle osseuse.

Vous, ou les personnes qui s'occupent de vous, pouvez apprendre à faire des injections sous-cutanées pour que vous puissiez poursuivre votre traitement à domicile. Cependant, vous ne devez pas tenter de faire des injections sans avoir reçu, au préalable, une formation adéquate de votre professionnel de santé.

Pendant combien de temps devrai-je prendre Ratiograstim ?

Vous devrez prendre Ratiograstim jusqu'à ce que le nombre de vos globules blancs atteigne un niveau normal. Des analyses de sang seront régulièrement effectuées pour surveiller le nombre de globules blancs dans votre organisme. Votre médecin vous indiquera pendant combien de temps vous devrez prendre Ratiograstim.

Utilisation chez les enfants

Ratiograstim est utilisé pour traiter les enfants recevant une chimiothérapie ou souffrant d'une diminution sévère du nombre de globules blancs (neutropénie). La posologie utilisée chez l'enfant recevant une chimiothérapie est la même que chez l'adulte.

Si vous avez utilisé plus de Ratiograstim que vous n'auriez dû

N'augmentez pas la dose prescrite par votre médecin. Si vous avez pris plus de Ratiograstim que vous n'auriez dû, contactez dès que possible votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous oubliez d'utiliser Ratiograstim

Si vous avez manqué une injection, ou si vous n'avez pas injecté assez de produit, contactez votre médecin dès que possible. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables importants

Il est important de contacter immédiatement votre médecin :

- en cas de réaction allergique se manifestant par une faiblesse, une chute de la pression artérielle, des difficultés respiratoires, un gonflement du visage (anaphylaxie), une éruption cutanée, une éruption avec démangeaisons (urticaire), un gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge (angioedème) et un essoufflement (dyspnée).
- en cas de toux, fièvre et difficultés respiratoires (dyspnée), car ceci pourrait être le signe d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).
- si vous présentez un problème rénal (glomérulonéphrite). Ce problème rénal a été observé chez des patients qui recevaient du filgrastim. Contactez immédiatement votre médecin si vous constatez un gonflement de votre visage ou de vos chevilles, la présence de sang dans vos urines ou une coloration brune de vos urines, ou si vous remarquez que vous urinez moins que d'habitude.
- si vous ressentez un ou plusieurs des effets indésirables ci-dessous :
 - boursofflure ou gonflement, qui peuvent être associés à une mauvaise circulation de l'eau, difficultés respiratoires, gonflement abdominal et ballonnement, et sensation de fatigue générale. Ces symptômes apparaissent généralement de façon rapide. Ceux-ci peuvent être les symptômes d'une affection appelée « syndrome de fuite

capillaire » qui provoque une fuite du sang des petits vaisseaux sanguins dans votre corps et nécessite une prise en charge médicale urgente.

- si vous ressentez plusieurs des symptômes suivants :
 - fièvre, ou frissons, ou sensation de froid intense, fréquence cardiaque élevée, confusion ou désorientation, essoufflement, douleur ou gêne extrême et peau moite ou en sueur.Ces symptômes pourraient être ceux d'une maladie appelée « sepsis » (également appelée « empoisonnement du sang »), une infection grave entraînant une réponse inflammatoire du corps entier pouvant mettre la vie en danger et qui nécessite une prise en charge médicale urgente.
- en cas de douleur en haut à gauche de votre ventre (douleur abdominale), de douleur du côté gauche sous la cage thoracique ou de douleur à l'extrémité de l'épaule gauche, car il pourrait y avoir un problème avec votre rate (augmentation de la taille de la rate (splénomégalie) ou rupture de la rate).
- si vous êtes traité(e) pour une neutropénie chronique sévère et que vous observez la présence de sang dans vos urines (hématurie). Votre médecin pourra vous faire effectuer régulièrement des analyses d'urine si vous rencontrez cet effet indésirable ou si des protéines sont détectées dans vos urines (protéinurie).

L'utilisation de Ratiograstim est associée à un effet indésirable fréquent, les douleurs dans les muscles ou les os (douleurs musculo-squelettiques), lesquelles peuvent être soulagées en prenant des médicaments classiques contre la douleur (antalgiques). Chez les patients recevant une greffe de cellules souches ou de moelle osseuse, une réaction du greffon contre l'hôte (RGCH) peut se produire. Il s'agit d'une réaction des cellules du donneur contre le patient recevant la greffe ; les signes et symptômes peuvent être notamment une éruption cutanée sur la paume des mains et la plante des pieds ainsi que des ulcérations et des plaies dans la bouche, l'intestin, le foie, la peau ou les yeux, les poumons, le vagin et les articulations.

Chez les donneurs sains de cellules souches, une augmentation du nombre des globules blancs (leucocytose) et une diminution des plaquettes peuvent être observées. La diminution des plaquettes réduit la capacité de votre sang à coaguler (thrombocytopénie). Ces effets seront surveillés par votre médecin.

Vous pouvez avoir les effets secondaires suivants :

Très fréquent (peut toucher plus de 1 patient sur 10) :

- diminution du nombre de plaquettes réduisant la capacité du sang à coaguler (thrombocytopénie)
- faible nombre de globules rouges (anémie)
- maux de tête
- diarrhée
- vomissements
- nausées
- chute ou raréfaction inhabituelle des cheveux (alopécie)
- fatigue
- douleur et gonflement de la paroi du tube digestif qui s'étend de la bouche à l'anus (inflammation des muqueuses)
- fièvre (pyrexie)

Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 patient sur 10) :

- inflammation des bronches (bronchite)
- infection des voies aériennes supérieures
- infection des voies urinaires
- appétit diminué
- troubles du sommeil (insomnie)
- sensations vertigineuses
- diminution de la sensibilité, en particulier au niveau de la peau (hypoesthésie)

- picotements et engourdissement des mains ou des pieds (paresthésie)
- pression artérielle faible (hypotension)
- pression artérielle élevée (hypertension)
- toux
- toux avec expectoration de sang (hémoptysie)
- douleur dans la bouche et la gorge (douleur oropharyngée)
- saignement de nez (épistaxis)
- constipation
- douleur buccale
- augmentation du volume du foie (hépatomégalie)
- rash (éruption cutanée)
- rougeur de la peau (érythème)
- spasme musculaire
- douleur lors de l'émission des urines (dysurie)
- douleur dans la poitrine
- douleur
- faiblesse généralisée (asthénie)
- sensation de ne pas se sentir très bien en général (malaise)
- gonflement des mains et des pieds (œdème périphérique)
- augmentation du taux sanguin de certaines enzymes
- modifications de la composition chimique du sang
- réaction suite à la transfusion

Peu fréquent (peut toucher jusqu'à 1 patient sur 100) :

- augmentation du nombre de globules blancs (leucocytose)
- réaction allergique (hypersensibilité)
- rejet de la moelle osseuse greffée (réaction du greffon contre l'hôte)
- taux élevés d'acide urique dans le sang, pouvant provoquer une goutte (hyperuricémie) (élévation de l'uricémie)
- atteinte du foie causée par l'obstruction des petites veines du foie (maladie veino-occlusive)
- poumons ne fonctionnant pas comme ils le devraient, entraînant un essoufflement (insuffisance respiratoire)
- gonflement et/ou présence de liquide dans les poumons (œdème pulmonaire)
- inflammation des poumons (pneumopathie interstitielle)
- radiographies anormales des poumons (infiltrations pulmonaires)
- saignement au niveau des poumons (hémorragie pulmonaire)
- absorption insuffisante d'oxygène dans les poumons (hypoxie)
- éruption cutanée avec bosses (rash maculopapuleux)
- maladie qui rend les os moins denses, plus faibles, plus fragiles et plus susceptibles de se fracturer (ostéoporose)
- réaction au site d'injection

Rare (peut toucher jusqu'à 1 patient sur 1 000) :

- douleur sévère dans les os, la poitrine, l'intestin ou les articulations (crise drépanocytaire)
- réaction allergique soudaine engageant le pronostic vital (réaction anaphylactique)
- douleurs et gonflements des articulations, similaires à la goutte (pseudogoutte)
- modification de la façon dont le corps régule les liquides qu'il contient, pouvant entraîner un gonflement (modifications des volumes hydriques)
- inflammation des vaisseaux sanguins dans la peau (vascularite cutanée)
- lésions douloureuses avec plaques violacées sur les membres et parfois le visage et le cou avec de la fièvre (syndrome de Sweet)
- aggravation de la polyarthrite rhumatoïde
- modifications inhabituelles des urines
- densité osseuse diminuée

- inflammation de l'aorte (le grand vaisseau sanguin qui achemine le sang du cœur vers le corps), voir rubrique 2
- formation de cellules sanguines en dehors de la moelle osseuse (hématopoïèse extramédullaire)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Ratiograstim

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage extérieur et la seringue préremplie après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Pendant sa durée de conservation et pour une utilisation en ambulatoire, le produit peut être retiré du réfrigérateur (2 °C–8 °C) et conservé à une température ne dépassant pas 25 °C pour une période unique de maximum 4 jours. Si le produit n'est pas utilisé dans les 4 jours, il peut être replacé au réfrigérateur (2 °C–8 °C) jusqu'à la date de péremption. Éliminer les seringues si elles sont conservées à une température supérieure à 8 °C pendant plus de 4 jours.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la solution est trouble ou contient des particules.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Ratiograstim

- La substance active est le filgrastim. Chaque mL de solution injectable/pour perfusion contient 60 millions d'unités internationales [MUI] (600 microgrammes) de filgrastim.
Ratiograstim 30 MUI/0,5 mL : Chaque seringue préremplie contient 30 millions d'unités internationales [MUI] (300 microgrammes) de filgrastim dans 0,5 mL de solution.
Ratiograstim 48 MUI/0,8 mL : Chaque seringue préremplie contient 48 millions d'unités internationales [MUI] (480 microgrammes) de filgrastim dans 0,8 mL de solution.
- Les autres composants sont : Hydroxyde de sodium, acide acétique glacial, sorbitol, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

Comment se présente Ratiograstim et contenu de l'emballage extérieur

Ratiograstim est une solution injectable/pour perfusion en seringue préremplie avec ou sans dispositif de sécurité. Ratiograstim est une solution limpide et incolore. Chaque seringue préremplie contient soit 0,5 mL, soit 0,8 mL de solution.

Ratiograstim est proposé en boîtes de 1, 5 ou 10 seringues préremplies ou en emballage multiple de 10 seringues préremplies (2 boîtes de 5). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3

89079 Ulm
Allemagne

Fabricant

Merckle GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

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

Polska

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

France

Laboratoires Biogaran
Tél: +33 800970109

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.

Tel: +44 2075407117

Tel: +386 15890390

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Κύπρος

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

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

7. Informations pour l'auto-injection

Ce paragraphe présente les instructions permettant de vous administrer vous-même une injection de Ratiograstim. Il est important de ne pas essayer de pratiquer l'injection avant que votre médecin ou votre infirmier(e) ne vous ait montré comment faire. Si vous avez des doutes sur la façon d'injection ou si vous avez des questions, demandez conseil à votre médecin ou votre infirmier(e).

Il est important que vous disposiez jetez les seringues usagées dans une boîte protégeant des piqûres.

Comment s'injecter Ratiograstim ?

Vous allez vous injecter le produit dans la région située juste sous la peau. Il s'agit d'une injection sous-cutanée. Les injections doivent être pratiquées à peu près au même moment de la journée.

Matériel nécessaire pour l'injection

Pour vous administrer une injection sous-cutanée, vous aurez besoin:

- d'une seringue préremplie de Ratiograstim ;
- des tampons imbibés d'alcool ou équivalents ;
- d'une boîte protégeant des piqûres (boîte en plastique fournie par l'hôpital ou la pharmacie) dans laquelle vous pouvez jeter en toute sécurité les seringues usagées.

Que dois-je faire avant de m'administrer une injection sous-cutanée de Ratiograstim ?

1. Essayer de pratiquer l'injection à peu près à la même heure tous les jours.
2. Sortir la seringue préremplie de Ratiograstim du réfrigérateur.
3. Vérifier la date de péremption sur l'étiquette de la seringue préremplie (EXP). Ne pas utiliser si le dernier jour du mois indiqué est dépassé.
4. Vérifier l'apparence de Ratiograstim. Le liquide doit être limpide et incolore. En présence de particules dans le liquide, il ne faut pas l'utiliser.
5. Pour une injection plus confortable, laisser la seringue préremplie 30 minutes pour que la solution atteigne la température ambiante ou réchauffer la seringue préremplie doucement dans

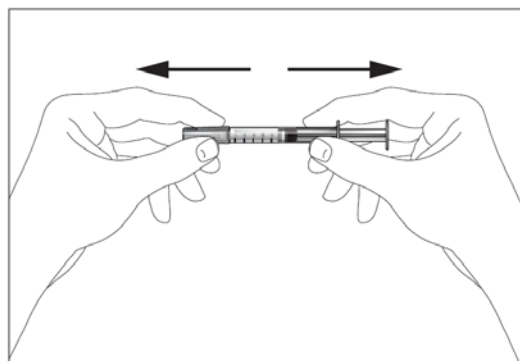
vosre main pendant quelques minutes. Ne pas réchauffer Ratiograstim d'une autre façon (par exemple, ne pas le mettre dans le four à micro-ondes ou dans l'eau chaude).

6. **Ne pas** enlever le capuchon de la seringue avant que vous ne soyez prêt à injecter.
7. **Se laver les mains soigneusement.**
8. S'installer dans un endroit confortable et bien éclairé et disposer le matériel nécessaire à portée de main (la seringue préremplie de Ratiograstim et les tampons imbibés d'alcool).

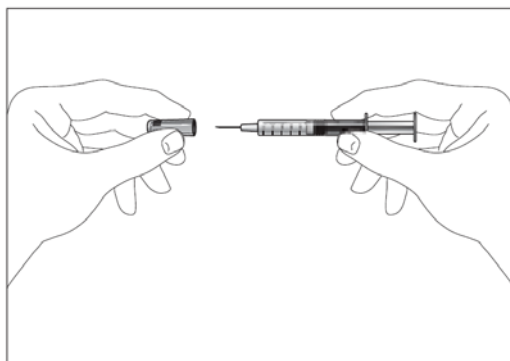
Comment préparer l'injection de Ratiograstim ?

Avant d'injecter Ratiograstim vous devez suivre les instructions suivantes:

1. Prendre la seringue et retirer avec précaution le capuchon de l'aiguille sans le tourner. Tirer dans l'axe comme indiqué sur les schémas 1 et 2. Ne pas toucher l'aiguille et ne pas pousser le piston.



1



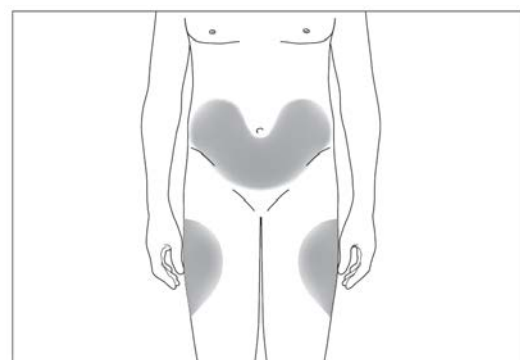
2

2. Vous pourrez observer la présence d'une petite bulle d'air dans la seringue préremplie. Si des bulles d'air sont présentes, tapotez doucement la seringue avec vos doigts jusqu'à ce que les bulles d'air atteignent le haut de la seringue. En tenant la seringue à la verticale vers le haut, expulser tout l'air de la seringue en poussant progressivement le piston.
3. La seringue a une barre graduée. Poussez le piston jusqu'au nombre (mL) de la seringue correspondant à la dose de Ratiograstim que votre médecin vous a prescrite.
4. Vérifier à nouveau que la dose de Ratiograstim dans la seringue est correcte.
5. La seringue préremplie est maintenant prête à l'emploi.

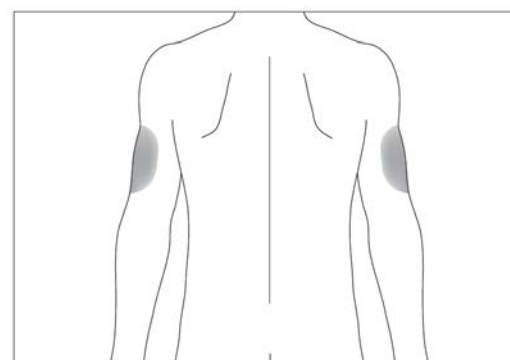
Où faut-il faire l'injection ?

Les sites d'injection les plus appropriés sont:

- le haut des cuisses; et
- l'abdomen, sauf la région autour du nombril (voir schéma 3).



3



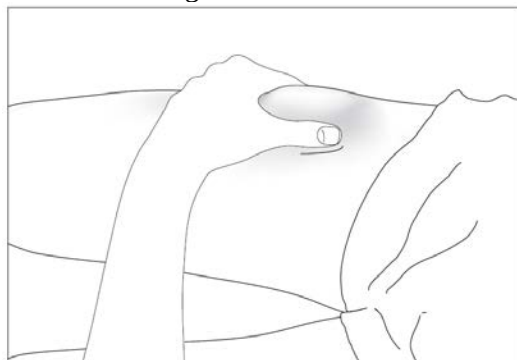
4

Si quelqu'un d'autre pratique l'injection, il peut également la faire sur la partie arrière de vos bras (voir schéma 4).

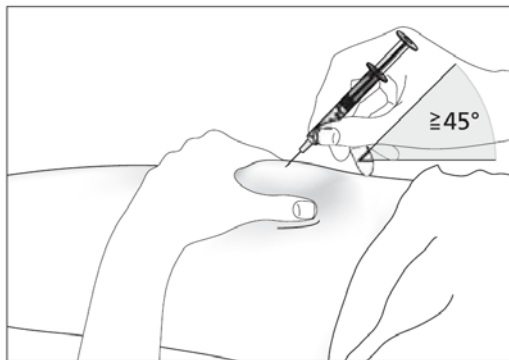
Il est préférable de changer de site d'injection tous les jours afin d'éviter le risque d'endolorissement d'un site.

Comment se pratique l'injection ?

1. Désinfecter la peau à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool et pincer délicatement la peau entre le pouce et l'index (voir schéma 5).
2. Introduire complètement l'aiguille dans la peau comme vous l'a montré votre médecin ou votre infirmier(e) (voir schéma 6).
3. Tirer légèrement sur le piston pour vérifier qu'aucun vaisseau n'a été atteint. Si du sang apparaît dans la seringue, retirer l'aiguille et l'introduire ailleurs.
4. Injecter le liquide doucement et régulièrement, en maintenant la peau pincée.
5. Injecter uniquement la dose prescrite par votre médecin.
6. Lorsque le liquide a été injecté, retirer l'aiguille et relâcher la peau.
7. N'utiliser une seringue que pour une seule injection. Ne pas utiliser de Ratiograstim restant dans une seringue.



5



6

Ne pas oublier

Si vous avez des difficultés, n'hésitez pas à demander aide et conseil à votre médecin ou à votre infirmier(e).

Élimination des seringues usagées

- Ne pas remettre le capuchon sur les aiguilles usagées.
- Placer les seringues usagées dans la boîte de récupération et tenir le container hors de la vue et de la portée des enfants.
- Se débarrasser de la boîte de récupération comme indiqué par votre médecin, votre infirmier(e) ou votre pharmacien.
- Ne jamais jeter les seringues avec les ordures ménagères.

8. Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé

Ratiograstim ne contient aucun conservateur. Du fait d'un risque possible de contamination microbienne, les seringues de Ratiograstim sont à usage unique.

Une exposition accidentelle à la congélation n'affecte pas la stabilité de Ratiograstim.

Ratiograstim ne doit pas être dilué dans des solutions salines. Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés ci-dessous. Le filgrastim dilué peut s'adsorber sur les matériaux en verre ou en plastique sauf dilué comme mentionné ci-dessous.

Si nécessaire, Ratiograstim peut être dilué dans une solution de glucose à 50 mg/mL (5 %). La concentration finale ne doit pas être inférieure à 0,2 MUI (2 µg) par mL. Avant toute utilisation, la solution doit être contrôlée visuellement. Seules les solutions claires et dépourvues de particules peuvent être utilisées. Pour des patients traités par le filgrastim dilué à des concentrations inférieures à 1,5 MUI (15 µg) par mL, il faut ajouter du sérum albumine humaine (SAH) afin d'obtenir une concentration finale de 2 mg/mL. Exemple : dans un volume d'injection final de 20 mL, il faut ajouter aux doses de filgrastim inférieures à 30 MUI (300 µg), 0,2 mL de sérum albumine humaine à 200 mg/mL (20 %). Après dilution dans une solution de glucose à 50 mg/mL (5 %), Ratiograstim est

compatible avec le verre et diverses matières plastiques, incluant le PVC, la polyoléfine (un copolymère de polypropylène et de polyéthylène) et le polypropylène.

Après dilution : La stabilité physico-chimique de la solution diluée pendant 24 heures entre 2 °C et 8 °C a été démontrée. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation du produit sont sous la seule responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre +2 °C et +8 °C, à moins que la reconstitution ait été effectuée sous conditions aseptiques validées et contrôlées.

Notice : Information de l'utilisateur

Ratiograstim 30 MUI/0,5 mL solution injectable/pour perfusion Ratiograstim 48 MUI/0,8 mL solution injectable/pour perfusion

filgrastim

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Ratiograstim et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Ratiograstim
3. Comment utiliser Ratiograstim
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Ratiograstim
6. Contenu de l'emballage et autres informations
7. Informations pour l'auto-injection
8. Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé

1. Qu'est-ce que Ratiograstim et dans quel cas est-il utilisé ?

Qu'est-ce que Ratiograstim

Ratiograstim est un facteur de croissance des globules blancs (facteur de croissance de la lignée granulocytaire) et appartient à un groupe de médicaments appelé cytokines. Les facteurs de croissance sont des protéines naturellement produites dans l'organisme mais qui peuvent également être fabriquées par biotechnologie pour être utilisées comme médicaments. Ratiograstim agit en incitant la moelle osseuse à produire plus de globules blancs.

Dans quel cas Ratiograstim est-il utilisé

La réduction du nombre de globules blancs (neutropénie) peut survenir pour plusieurs raisons et diminue la capacité de l'organisme à lutter contre les infections. Ratiograstim stimule la moelle osseuse pour qu'elle produise rapidement de nouveaux globules blancs.

Ratiograstim peut être utilisé :

- pour augmenter le nombre de globules blancs à la suite d'une chimiothérapie afin d'aider à prévenir les infections ;
- pour augmenter le nombre de globules blancs à la suite d'une greffe de moelle osseuse afin d'aider à prévenir les infections ;
- avant une chimiothérapie à haute dose afin de pousser la moelle osseuse à produire plus de cellules souches, qui pourront être prélevées et réinjectées après le traitement. Ces cellules pourront être prélevées à partir de votre sang ou de celui d'un donneur. Les cellules souches retourneront ensuite dans la moelle osseuse et produiront ainsi de nouvelles cellules sanguines ;
- pour augmenter le nombre de globules blancs si vous souffrez de neutropénie chronique sévère, afin d'aider à prévenir les infections ;
- chez les patients présentant une infection par le VIH à un stade avancé, afin d'aider à réduire le risque d'infections.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Ratiograstim ?

N'utilisez jamais Ratiograstim

- si vous êtes allergique au filgrastim ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Ratiograstim.

Prévenez votre médecin avant de commencer le traitement **si vous avez** :

- une anémie falciforme car ce médicament peut provoquer une crise drépanocytaire ;
- une ostéoporose (maladie osseuse).

Prévenez immédiatement votre médecin au cours de votre traitement par Ratiograstim **si vous** :

- présentez des signes soudains d'allergie comme une éruption cutanée, des démangeaisons ou de l'urticaire sur la peau, un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou d'autres parties du corps, un essoufflement, une respiration sifflante ou des difficultés à respirer ; il pourrait s'agir de signes d'une réaction allergique sévère (hypersensibilité) ;
- constatez un gonflement de votre visage ou de vos chevilles, la présence de sang dans vos urines ou une coloration brune de vos urines, ou si vous remarquez que vous urinez moins que d'habitude (glomérulonéphrite) ;
- ressentez une douleur en haut à gauche de votre ventre (douleur abdominale), une douleur du côté gauche sous la cage thoracique ou une douleur à l'extrémité de l'épaule gauche (il pourrait s'agir des symptômes d'une augmentation de la taille de la rate [splénomégalie] ou éventuellement d'une rupture de la rate) ;
- remarquez des saignements ou des ecchymoses inhabituels (il pourrait s'agir des symptômes d'une diminution du nombre de plaquettes sanguines [thrombocytopénie] réduisant la capacité du sang à coaguler).
- présentez des symptômes d'inflammation de l'aorte (le grand vaisseau sanguin qui achemine le sang du cœur vers le corps), ceci a été signalé à une fréquence rare chez les patients atteints d'un cancer et les donneurs sains. Les symptômes peuvent comprendre : fièvre, douleurs abdominales, malaise, maux de dos et augmentation des marqueurs inflammatoires. Si vous ressentez ces symptômes, parlez-en à votre médecin.

Perte de réponse au filgrastim

Si vous présentez une perte de réponse ou une incapacité à maintenir une réponse au traitement par filgrastim, votre médecin en recherchera les raisons, notamment si vous avez développé des anticorps neutralisant l'activité du filgrastim.

Votre médecin pourra juger nécessaire de vous surveiller étroitement ; voir rubrique 4 de cette notice.

Si vous êtes atteint(e) de neutropénie chronique sévère, vous pourriez courir le risque de développer un cancer du sang (leucémie, syndrome myélodysplasique [SMD]). Parlez avec votre médecin des risques de développement de cancers du sang et des examens nécessaires. Si vous développez ou risquez de développer un cancer du sang, vous ne devez pas utiliser Ratiograstim, sauf indication contraire de votre médecin.

Si vous êtes un donneur de cellules souches, vous devez être âgé(e) de 16 à 60 ans.

Faites attention avec les autres produits qui stimulent les globules blancs

Ratiograstim appartient à l'un des groupes de médicaments stimulant la production des globules blancs. Votre professionnel de santé doit veiller à systématiquement noter le nom exact du produit que vous utilisez.

Autres médicaments et Ratiograstim

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

Ratiograstim n'a pas été étudié chez la femme enceinte ou qui allaite.

Ratiograstim n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Il est important de signaler à votre médecin si vous :

- êtes enceinte ou allaitez ;
- pensez que vous pourriez l'être ; ou
- envisagez une grossesse.

Si vous débutez une grossesse pendant votre traitement par Ratiograstim, vous devez en informer votre médecin. Sauf si votre médecin vous y autorise, vous devez arrêter l'allaitement si vous utilisez Ratiograstim.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ratiograstim peut avoir une influence mineure sur votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Ce médicament peut provoquer des sensations vertigineuses. Il est conseillé d'attendre de voir comment vous réagissez après avoir utilisé ce médicament avant de conduire des véhicules ou d'utiliser une machine.

Ratiograstim contient du sorbitol

Ce médicament contient 50 mg de sorbitol par mL.

En cas d'utilisation par voie intraveineuse

Le sorbitol est une source de fructose. Si vous (ou votre enfant) présentez une intolérance héréditaire au fructose (IHF), une maladie génétique rare, vous (ou votre enfant) ne devez pas recevoir ce médicament. Les patients atteints d'IHF ne peuvent pas décomposer le fructose, et ne doivent pas recevoir ce médicament en raison de risque d'effets indésirables graves. Vous devez en informer votre médecin avant de recevoir ce médicament si vous (ou votre enfant) présentez une IHF ou si votre enfant ne peut plus prendre d'aliments ou de boissons sucrées du fait de nausées, de vomissements ou d'effets désagréables tels que des ballonnements, des crampes d'estomac ou la diarrhée.

Ratiograstim contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par seringue préremplie, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Ratiograstim ?

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Comment Ratiograstim est-il administré et quelle quantité dois-je prendre ?

Ratiograstim est habituellement administré en une injection quotidienne dans le tissu situé juste sous la peau (injection sous-cutanée). Il peut également être administré en une injection quotidienne lente dans une veine (perfusion intraveineuse). La dose habituelle varie selon la maladie et le poids. Votre médecin vous indiquera quelle quantité de Ratiograstim vous devez prendre.

Patients recevant une greffe de moelle osseuse après une chimiothérapie :

Vous recevrez normalement votre première dose de Ratiograstim au moins 24 heures après votre chimiothérapie et au moins 24 heures après votre greffe de moelle osseuse.

Vous, ou les personnes qui s'occupent de vous, pouvez apprendre à faire des injections sous-cutanées pour que vous puissiez poursuivre votre traitement à domicile. Cependant, vous ne devez pas tenter de faire des injections sans avoir reçu, au préalable, une formation adéquate de votre professionnel de santé.

Pendant combien de temps devrai-je prendre Ratiograstim ?

Vous devrez prendre Ratiograstim jusqu'à ce que le nombre de vos globules blancs atteigne un niveau normal. Des analyses de sang seront régulièrement effectuées pour surveiller le nombre de globules blancs dans votre organisme. Votre médecin vous indiquera pendant combien de temps vous devrez prendre Ratiograstim.

Utilisation chez les enfants

Ratiograstim est utilisé pour traiter les enfants recevant une chimiothérapie ou souffrant d'une diminution sévère du nombre de globules blancs (neutropénie). La posologie utilisée chez l'enfant recevant une chimiothérapie est la même que chez l'adulte.

Si vous avez utilisé plus de Ratiograstim que vous n'auriez dû

N'augmentez pas la dose prescrite par votre médecin. Si vous avez pris plus de Ratiograstim que vous n'auriez dû, contactez dès que possible votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous oubliez d'utiliser Ratiograstim

Si vous avez manqué une injection, ou si vous n'avez pas injecté assez de produit, contactez votre médecin dès que possible. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables importants

Il est important de contacter immédiatement votre médecin :

- en cas de réaction allergique se manifestant par une faiblesse, une chute de la pression artérielle, des difficultés respiratoires, un gonflement du visage (anaphylaxie), une éruption cutanée, une éruption avec démangeaisons (urticaire), un gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge (angioedème) et un essoufflement (dyspnée).
- en cas de toux, fièvre et difficultés respiratoires (dyspnée), car ceci pourrait être le signe d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).
- si vous présentez un problème rénal (glomérulonéphrite). Ce problème rénal a été observé chez des patients qui recevaient du filgrastim. Contactez immédiatement votre médecin si vous constatez un gonflement de votre visage ou de vos chevilles, la présence de sang dans vos urines ou une coloration brune de vos urines, ou si vous remarquez que vous urinez moins que d'habitude.
- si vous ressentez un ou plusieurs des effets indésirables ci-dessous :
 - boursoufflement ou gonflement, qui peuvent être associés à une mauvaise circulation de l'eau, difficultés respiratoires, gonflement abdominal et ballonnement, et sensation de fatigue générale. Ces symptômes apparaissent généralement de façon rapide. Ceux-ci peuvent être les symptômes d'une affection appelée « syndrome de fuite capillaire » qui provoque une fuite du sang des petits vaisseaux sanguins dans votre corps et nécessite une prise en charge médicale urgente.
- si vous ressentez plusieurs des symptômes suivants :

- fièvre, ou frissons, ou sensation de froid intense, fréquence cardiaque élevée, confusion ou désorientation, essoufflement, douleur ou gêne extrême et peau moite ou en sueur.
Ces symptômes pourraient être ceux d'une maladie appelée « sepsis » (également appelée « empoisonnement du sang »), une infection grave entraînant une réponse inflammatoire du corps entier pouvant mettre la vie en danger et qui nécessite une prise en charge médicale urgente.
- en cas de douleur en haut à gauche de votre ventre (douleur abdominale), de douleur du côté gauche sous la cage thoracique ou de douleur à l'extrémité de l'épaule gauche, car il pourrait y avoir un problème avec votre rate (augmentation de la taille de la rate (splénomégalie) ou rupture de la rate).
- si vous êtes traité(e) pour une neutropénie chronique sévère et que vous observez la présence de sang dans vos urines (hématurie). Votre médecin pourra vous faire effectuer régulièrement des analyses d'urine si vous rencontrez cet effet indésirable ou si des protéines sont détectées dans vos urines (protéinurie).

L'utilisation de Ratiograstim est associée à un effet indésirable fréquent, les douleurs dans les muscles ou les os (douleurs musculo-squelettiques), lesquelles peuvent être soulagées en prenant des médicaments classiques contre la douleur (antalgiques). Chez les patients recevant une greffe de cellules souches ou de moelle osseuse, une réaction du greffon contre l'hôte (RGCH) peut se produire. Il s'agit d'une réaction des cellules du donneur contre le patient recevant la greffe ; les signes et symptômes peuvent être notamment une éruption cutanée sur la paume des mains et la plante des pieds ainsi que des ulcérations et des plaies dans la bouche, l'intestin, le foie, la peau ou les yeux, les poumons, le vagin et les articulations.

Chez les donneurs sains de cellules souches, une augmentation du nombre des globules blancs (leucocytose) et une diminution des plaquettes peuvent être observées. La diminution des plaquettes réduit la capacité de votre sang à coaguler (thrombocytopénie). Ces effets seront surveillés par votre médecin.

Vous pouvez avoir les effets secondaires suivants :

Très fréquent (peut toucher plus de 1 patient sur 10) :

- diminution du nombre de plaquettes réduisant la capacité du sang à coaguler (thrombocytopénie)
- faible nombre de globules rouges (anémie)
- maux de tête
- diarrhée
- vomissements
- nausées
- chute ou raréfaction inhabituelle des cheveux (alopécie)
- fatigue
- douleur et gonflement de la paroi du tube digestif qui s'étend de la bouche à l'anus (inflammation des muqueuses)
- fièvre (pyrexie)

Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 patient sur 10) :

- inflammation des bronches (bronchite)
- infection des voies aériennes supérieures
- infection des voies urinaires
- appétit diminué
- troubles du sommeil (insomnie)
- sensations vertigineuses
- diminution de la sensibilité, en particulier au niveau de la peau (hypoesthésie)
- picotements et engourdissement des mains ou des pieds (paresthésie)
- pression artérielle faible (hypotension)
- pression artérielle élevée (hypertension)

- toux
- toux avec expectoration de sang (hémoptysie)
- douleur dans la bouche et la gorge (douleur oropharyngée)
- saignement de nez (épistaxis)
- constipation
- douleur buccale
- augmentation du volume du foie (hépatomégalie)
- rash (éruption cutanée)
- rougeur de la peau (érythème)
- spasme musculaire
- douleur lors de l'émission des urines (dysurie)
- douleur dans la poitrine
- douleur
- faiblesse généralisée (asthénie)
- sensation de ne pas se sentir très bien en général (malaise)
- gonflement des mains et des pieds (œdème périphérique)
- augmentation du taux sanguin de certaines enzymes
- modifications de la composition chimique du sang
- réaction suite à la transfusion

Peu fréquent (peut toucher jusqu'à 1 patient sur 100) :

- augmentation du nombre de globules blancs (leucocytose)
- réaction allergique (hypersensibilité)
- rejet de la moelle osseuse greffée (réaction du greffon contre l'hôte)
- taux élevés d'acide urique dans le sang, pouvant provoquer une goutte (hyperuricémie) (élévation de l'uricémie)
- atteinte du foie causée par l'obstruction des petites veines du foie (maladie veino-occlusive)
- poumons ne fonctionnant pas comme ils le devraient, entraînant un essoufflement (insuffisance respiratoire)
- gonflement et/ou présence de liquide dans les poumons (œdème pulmonaire)
- inflammation des poumons (pneumopathie interstitielle)
- radiographies anormales des poumons (infiltrations pulmonaires)
- saignement au niveau des poumons (hémorragie pulmonaire)
- absorption insuffisante d'oxygène dans les poumons (hypoxie)
- éruption cutanée avec bosses (rash maculopapuleux)
- maladie qui rend les os moins denses, plus faibles, plus fragiles et plus susceptibles de se fracturer (ostéoporose)
- réaction au site d'injection

Rare (peut toucher jusqu'à 1 patient sur 1 000) :

- douleur sévère dans les os, la poitrine, l'intestin ou les articulations (crise drépanocytaire)
- réaction allergique soudaine engageant le pronostic vital (réaction anaphylactique)
- douleurs et gonflements des articulations, similaires à la goutte (pseudogoutte)
- modification de la façon dont le corps régule les liquides qu'il contient, pouvant entraîner un gonflement (modifications des volumes hydriques)
- inflammation des vaisseaux sanguins dans la peau (vascularite cutanée)
- lésions douloureuses avec plaques violacées sur les membres et parfois le visage et le cou avec de la fièvre (syndrome de Sweet)
- aggravation de la polyarthrite rhumatoïde
- modifications inhabituelles des urines
- densité osseuse diminuée
- inflammation de l'aorte (le grand vaisseau sanguin qui achemine le sang du cœur vers le corps), voir rubrique 2

- formation de cellules sanguines en dehors de la moelle osseuse (hématopoïèse extramédullaire)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration** décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Ratiograstim

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage extérieur et la seringue préremplie après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Pendant sa durée de conservation et pour une utilisation en ambulatoire, le produit peut être retiré du réfrigérateur (2 °C–8 °C) et conservé à une température ne dépassant pas 25 °C pour une période unique de maximum 4 jours. Si le produit n'est pas utilisé dans les 4 jours, il peut être replacé au réfrigérateur (2 °C–8 °C) jusqu'à la date de péremption. Éliminer les seringues si elles sont conservées à une température supérieure à 8 °C pendant plus de 4 jours.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la solution est trouble ou contient des particules.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Ratiograstim

- La substance active est le filgrastim. Chaque mL de solution injectable/pour perfusion contient 60 millions d'unités internationales [MUI] (600 microgrammes) de filgrastim.
Ratiograstim 30 MUI/0,5 mL : Chaque seringue préremplie contient 30 millions d'unités internationales [MUI] (300 microgrammes) de filgrastim dans 0,5 mL de solution.
Ratiograstim 48 MUI/0,8 mL : Chaque seringue préremplie contient 48 millions d'unités internationales [MUI] (480 microgrammes) de filgrastim dans 0,8 mL de solution.
- Les autres composants sont : Hydroxyde de sodium, acide acétique glacial, sorbitol, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

Comment se présente Ratiograstim et contenu de l'emballage extérieur

Ratiograstim est une solution injectable/pour perfusion en seringue préremplie avec ou sans dispositif de sécurité. Ratiograstim est une solution limpide et incolore. Chaque seringue préremplie contient soit 0,5 mL, soit 0,8 mL de solution.

Ratiograstim est proposé en boîtes de 1, 5 ou 10 seringues préremplies ou en emballage multiple de 10 seringues préremplies (2 boîtes de 5). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Allemagne

Fabricant

Merckle GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

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

Polska

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

France

Laboratoires Biogaran
Tél: +33 800970109

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Slovenija

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

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Κύπρος

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

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

7. Informations pour l'auto-injection

Ce paragraphe présente les instructions permettant de vous administrer vous-même une injection de Ratiograstim. Il est important de ne pas essayer de pratiquer l'injection avant que votre médecin ou votre infirmier(e) ne vous ait montré comment faire. Si vous avez des doutes sur la façon d'injection ou si vous avez des questions, demandez conseil à votre médecin ou votre infirmier(e).

Comment s'injecter Ratiograstim ?

Vous allez vous injecter le produit dans la région située juste sous la peau. Il s'agit d'une injection sous-cutanée. Les injections doivent être pratiquées à peu près au même moment de la journée.

Matériel nécessaire pour l'injection

Pour vous administrer une injection sous-cutanée, vous aurez besoin:

- d'une seringue préremplie de Ratiograstim ;
- des tampons imbibés d'alcool ou équivalents ;

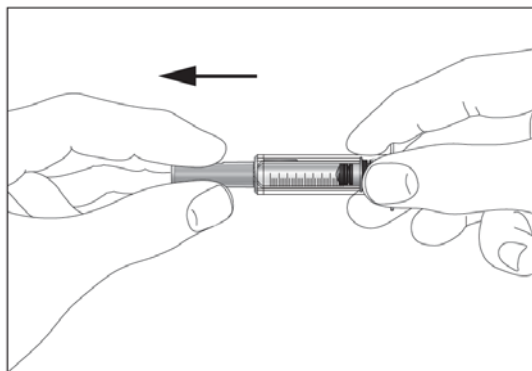
Que dois-je faire avant de m'administrer une injection sous-cutanée de Ratiograstim ?

1. Essayer de pratiquer l'injection à peu près à la même heure tous les jours.
2. Sortir la seringue préremplie de Ratiograstim du réfrigérateur.
3. Vérifier la date de péremption sur l'étiquette de la seringue préremplie (EXP). Ne pas utiliser si le dernier jour du mois indiqué est dépassé.
4. Vérifier l'apparence de Ratiograstim. Le liquide doit être limpide et incolore. En présence de particules dans le liquide, il ne faut pas l'utiliser.
5. Pour une injection plus confortable, laisser la seringue préremplie 30 minutes pour que la solution atteigne la température ambiante ou réchauffer la seringue préremplie doucement dans votre main pendant quelques minutes. Ne pas réchauffer Ratiograstim d'une autre façon (par exemple, ne pas le mettre dans le four à micro-ondes ou dans l'eau chaude).
6. **Ne pas** enlever le capuchon de la seringue avant que vous ne soyez prêt à injecter.
7. **Se laver les mains soigneusement.**
8. S'installer dans un endroit confortable et bien éclairé et disposer le matériel nécessaire à portée de main (la seringue préremplie de Ratiograstim et les tampons imbibés d'alcool).

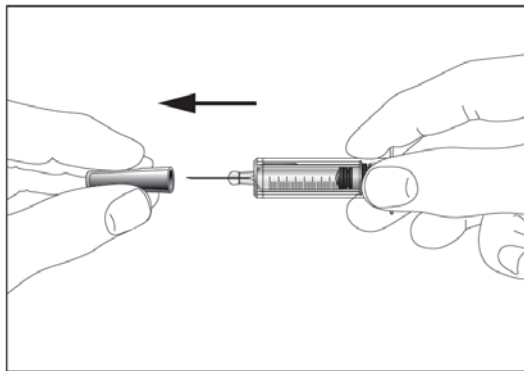
Comment préparer l'injection de Ratiograstim ?

Avant d'injecter Ratiograstim vous devez suivre les instructions suivantes:

1. Prendre la seringue et retirer avec précaution le capuchon de l'aiguille sans le tourner. Tirer dans l'axe comme indiqué sur les schémas 1 et 2. Ne pas toucher l'aiguille et ne pas pousser le piston.



1



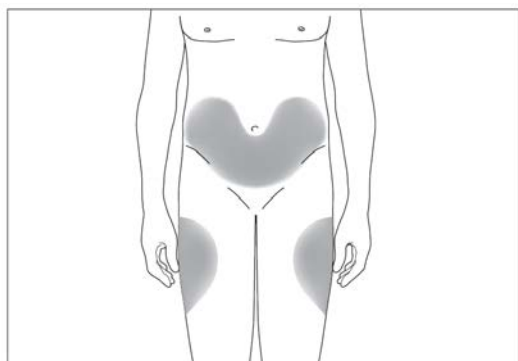
2

2. Vous pourrez observer la présence d'une petite bulle d'air dans la seringue préremplie. Si des bulles d'air sont présentes, tapotez doucement la seringue avec vos doigts jusqu'à ce que les bulles d'air atteignent le haut de la seringue. En tenant la seringue à la verticale vers le haut, expulser tout l'air de la seringue en poussant progressivement le piston.
3. La seringue a une barre graduée. Poussez le piston jusqu'au nombre (mL) de la seringue correspondant à la dose de Ratiograstim que votre médecin vous a prescrite.
4. Vérifier à nouveau que la dose de Ratiograstim dans la seringue est correcte.
5. La seringue préremplie est maintenant prête à l'emploi.

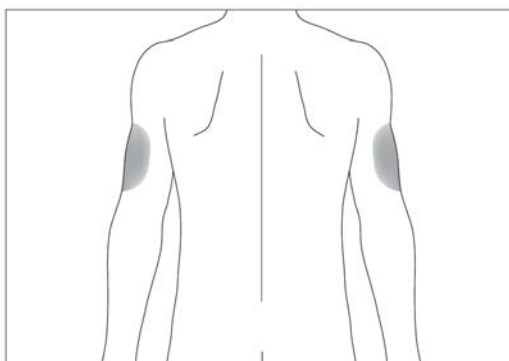
Où faut-il faire l'injection ?

Les sites d'injection les plus appropriés sont:

- le haut des cuisses; et
- l'abdomen, sauf la région autour du nombril (voir schéma 3).



3



4

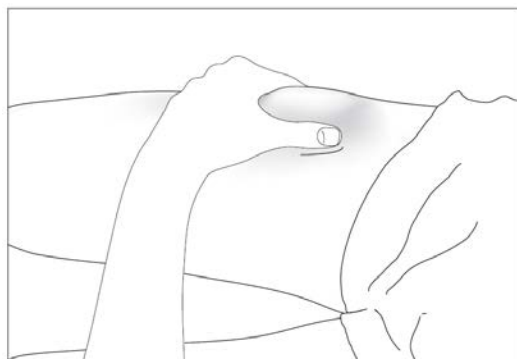
Si quelqu'un d'autre pratique l'injection, il peut également la faire sur la partie arrière de vos bras (voir schéma 4).

Il est préférable de changer de site d'injection tous les jours afin d'éviter le risque d'endolorissement d'un site.

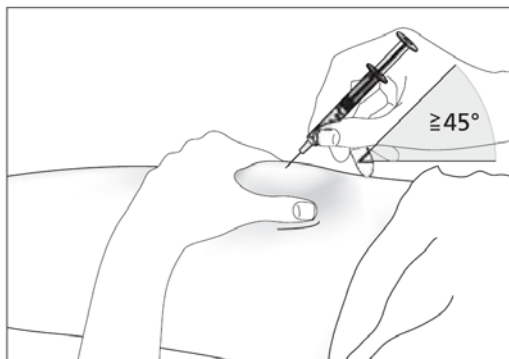
Comment se pratique l'injection ?

1. Désinfecter la peau à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool et pincer délicatement la peau entre le pouce et l'index (voir schéma 5).
2. Introduire complètement l'aiguille dans la peau comme vous l'a montré votre médecin ou votre infirmier(e) (voir schéma 6).
3. Tirer légèrement sur le piston pour vérifier qu'aucun vaisseau n'a été atteint. Si du sang apparaît dans la seringue, retirer l'aiguille et l'introduire ailleurs.
4. Injecter le liquide doucement et régulièrement, en maintenant la peau pincée.

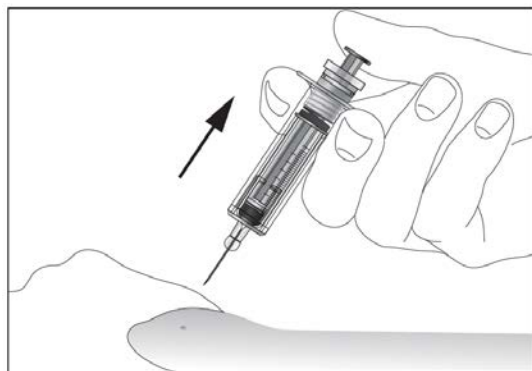
5. Injecter uniquement la dose prescrite par votre médecin.
6. Retirer la seringue du site d'injection en gardant votre doigt sur le piston (voir schéma 7). Orienter l'aiguille loin de vous et des autres et activer le système de sécurité en appuyant fermement sur le piston (voir schéma 8). Vous entendrez un « clic » qui confirmera l'activation du système de sécurité. L'aiguille sera recouverte par le manchon protecteur pour que vous ne puissiez pas vous piquer par inadvertance.



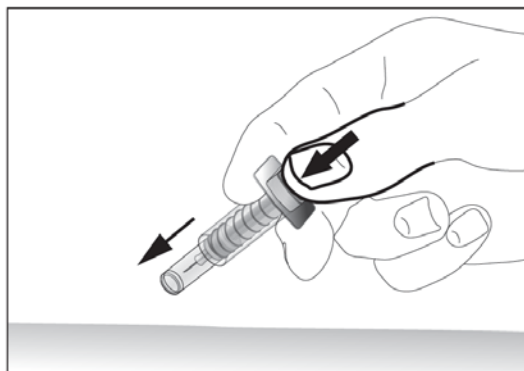
5



6



7



8

Ne pas oublier

Si vous avez des difficultés, n'hésitez pas à demander aide et conseil à votre médecin ou à votre infirmier(e).

Élimination des seringues usagées

- Le dispositif de sécurité empêche les blessures avec l'aiguille après utilisation, aucune précaution particulière d'élimination n'est donc requise. Jeter les seringues avec système de sécurité comme indiqué par votre médecin, infirmier(e) ou pharmacien.

8. Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé

Ratiograstim ne contient aucun conservateur. Du fait d'un risque possible de contamination microbienne, les seringues de Ratiograstim sont à usage unique.

Une exposition accidentelle à la congélation n'affecte pas la stabilité de Ratiograstim.

Ratiograstim ne doit pas être dilué dans des solutions salines. Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés ci-dessous. Le filgrastim dilué peut s'adsorber sur les matériaux en verre ou en plastique sauf dilué comme mentionné ci-dessous.

Si nécessaire, Ratiograstim peut être dilué dans une solution de glucose à 50 mg/mL (5 %). La concentration finale ne doit pas être inférieure à 0,2 MUI (2 µg) par mL. Avant toute utilisation, la solution doit être contrôlée visuellement. Seules les solutions claires et dépourvues de particules peuvent être utilisées. Pour des patients traités par le filgrastim dilué à des concentrations inférieures à

1,5 MUI (15 µg) par mL, il faut ajouter du sérum albumine humaine (SAH) afin d'obtenir une concentration finale de 2 mg/mL. Exemple : Dans un volume d'injection final de 20 mL, il faut ajouter aux doses de filgrastim inférieures à 30 MUI (300 µg), 0,2 mL de sérum albumine humaine à 200 mg/mL (20 %). Après dilution dans une solution de glucose à 50 mg/mL (5 %), Ratiograstim est compatible avec le verre et diverses matières plastiques, incluant le PVC, la polyoléfine (un copolymère de polypropylène et de polyéthylène) et le polypropylène.

Après dilution : La stabilité physico-chimique de la solution diluée pendant 24 heures entre 2 °C et 8 °C a été démontrée. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation du produit sont sous la seule responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre +2 °C et +8 °C, à moins que la reconstitution ait été effectuée sous conditions aseptiques validées et contrôlées.