

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ratiograstim 30 MIE /0,5 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

Ratiograstim 48 MIE /0,8 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml oppløsning til injeksjon/infusjon inneholder 60 millioner internasjonale enheter [MIE] (600 µg) filgrastim.

Ratiograstim 30 MIE /0,5 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

Hver ferdigfylt sprøyte inneholder 30 MIE (300 µg) filgrastim i 0,5 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

Ratiograstim 48 MIE /0,8 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

Hver ferdigfylt sprøyte inneholder 48 MIE (480 µg) filgrastim i 0,8 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

Filgrastim (rekombinant human metionylert granulocyt-kolonistimulerende faktor) produseres i *Escherichia coli* K802 ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver ml oppløsning inneholder 50 mg sorbitol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

Klar, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Ratiograstim er indisert for reduksjon i varighet av nøytropeni og insidens av febril nøytropeni hos pasienter behandlet med standard cytotoksisk kjemoterapi ved malignitet (med unntak av kronisk myelogen leukemi og myelodysplastiske syndromer) samt reduksjon av nøytropeni varigheten hos pasienter som får myeloablativ behandling etterfulgt av benmargstransplantasjon som antas å ha økt risiko for langvarig alvorlig nøytropeni. Sikkerhet og effekt for filgrastim er lik hos voksne og barn som behandlet med cytotoksisk kjemoterapi.

Ratiograstim er indisert for mobilisering av stamceller høstet i perifert blod (PBPC).

Hos pasienter, barn eller voksne, med alvorlig kongenital, syklisk eller idiopatisk nøytropeni med et absolutt antall nøytrofile (ANC) på $\leq 0,5 \times 10^9/l$, og tidligere alvorlige eller gjentatte infeksjoner, er langvarig bruk av Ratiograstim indisert for å øke de nøytrofile verdiene og for å redusere insidens og varighet av infeksjonsrelaterte hendelser.

Ratiograstim er indisert for behandling av vedvarende nøytropeni (ANC mindre enn eller lik $1,0 \times 10^9/l$) hos pasienter med fremskredet HIV infeksjon, for å redusere risiko for bakterielle infeksjoner når andre muligheter for behandling av nøytropeni er uegnet.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Filgrastimbehandling bør bare gis i samarbeid med et onkologisenter som har erfaring med granulocyt-kolonistimulerende faktor (G-CSF) behandling og hematologi og har de nødvendige diagnostiske fasiliteter. Prosedyrer for mobilisering og aferese bør utføres i samarbeide med et senter for onkologi-hematologi med akseptabel erfaring på området og hvor monitorering av hematopoetiske stamceller kan utføres på en korrekt måte.

Standard cytotoksisk kjemoterapi

Dosering

Anbefalt dose med filgrastim er 0,5 MIE (5 µg)/kg/dag. Første dose med filgrastim skal gis minst 24 timer etter cytotoksisk kjemoterapi.

I randomiserte kliniske studier ble det benyttet en subkutan dose på 23 MIE (230 µg)/m²/dag (4,0-8,4 µg/kg/dag).

Daglig dosering med filgrastim bør fortsette inntil det forventede nøytrofile nadir er passert og nøytrofile verdier har nådd normalt nivå. Etter standard kjemoterapi ved solide tumorer, lymfomer og lymfoid leukemi, er forventet behandlingstid for å oppnå disse kriterier opptil 14 dager. Etter induksjons- og konsolideringsbehandling for akutt myelogen leukemi kan behandlingstiden være betydelig lengre (opptil 38 dager), avhengig av den benyttede cytotoksiske kjemoterapiens type, dose og hyppighet.

Hos pasienter som får cytotoksisk kjemoterapi ser man typisk en forbigående økning i nøytrofile verdier 1-2 dager etter at filgrastimbehandling er satt i gang. For å oppnå en varig behandlingsrespons bør imidlertid ikke filgrastim-behandlingen avsluttes før det forventede nadir er passert og nøytrofilitallet har nådd normalt nivå. Det anbefales ikke å avslutte filgrastimbehandling før det forventede nøytrofile nadir er nådd.

Administrasjonsmåte

Filgrastim kan gis som en daglig subkutan injeksjon eller daglig intravenøs infusjon fortynnet i 5 % glukose infusjonsvæske, oppløsning, gitt i løpet av 30 minutter (se pkt. 6.6). Subkutan injeksjon er å foretrekke i de fleste tilfeller. En enkeltdose-studie tyder på at intravenøs dosering kan redusere varigheten av effekten. Det er ikke klarlagt hvilken klinisk relevans dette funnet har for administrasjon ved gjentatte doser. Valg av administrasjonsmåte må avgjøres på bakgrunn av individuelle kliniske forhold.

Hos pasienter som får myeloablativ behandling etterfulgt av benmargstransplantasjon

Dosering

Anbefalt startdose med filgrastim er 1,0 MIE (10 µg)/kg/dag.

Første dose filgrastim bør gis minst 24 timer etter cytotoksisk kjemoterapi og minst 24 timer etter benmargsinfusjon.

Så snart det nøytrofile nadir er passert skal daglig dose med filgrastim titreres mot den nøytrofile responsen på følgende måte:

Nøytrofilitall	Filgrastim dosejustering
> 1,0 x 10 ⁹ /l i 3 påfølgende dager	Reduser til 0,5 MIE (5 µg)/kg/dag
Deretter, hvis ANC forblir > 1,0 x 10 ⁹ /l i 3 påfølgende dager	Avslutt filgrastim
Dersom ANC faller til < 1,0 x 10 ⁹ /l i løpet av behandlingsperioden, økes dosen med filgrastim trinnvis igjen i henhold til ovenstående skjema.	

ANC = absolutt nøytrofilitall

Administrasjonsmåte

Filgrastim kan gis som en 30 minutters eller 24-timers intravenøs infusjon eller som kontinuerlig 24-timers subkutan infusjon. Filgrastim bør fortynnes i 20 ml 5 % glukose infusjonsvæske, oppløsning (se pkt. 6.6).

For mobilisering av perifere stamceller (PBPC-er) hos pasienter som får myelosuppressiv eller myeloablativ behandling etterfulgt av autolog transplantasjon av PBPC-er

Dosering

Anbefalt dose for PBPC mobilisering når filgrastim brukes alene er 1.0 MIE (10 µg)/kg/dag i 5 til 7 påfølgende dager. Tidspunkt for leukaferese: 1 eller 2 leukafereser på dag 5 og 6 er ofte tilstrekkelig. Under andre forhold kan det være nødvendig med flere leukafereser. Filgrastim doseringen skal vedlikeholdes til siste leukaferese.

Anbefalt dose filgrastim for PBPC mobilisering etter myelosuppressiv kjemoterapi er 0,5 MIE (5 µg)/kg/dag fra første dag etter avsluttet kjemoterapi til det forventede nøytrofile nadir er passert og nøytrofile verdier har nådd normalområdet. Leukaferese bør utføres i perioden når ANC stiger fra $< 0,5 \times 10^9/l$ til $> 5,0 \times 10^9/l$. For pasienter som ikke har fått omfattende kjemoterapi er én leukaferese ofte tilstrekkelig. Under andre forhold anbefales flere leukafereser.

Administrasjonsmåte

Filgrastim for PBPC-mobilisering når den brukes alene:

Filgrastim kan gis som en 24-timers kontinuerlig subkutan infusjon eller subkutan injeksjon. For infusjoner fortynnes filgrastim i 20 ml 5 % glukose infusjonsvæske, oppløsning (se pkt. 6.6).

Filgrastim for PBPC-mobilisering etter myelosuppressiv kjemoterapi:

Filgrastim skal gis som subkutan injeksjon.

For mobilisering av PBPC-er hos normale donorer i forkant av allogen transplantasjon av PBPC-er

Dosering

For PBPC mobilisering hos normale donorer bør filgrastim administreres med 1.0 MIE (10 µg)/kg/dag i 4 til 5 påfølgende dager. Leukaferese bør starte på dag 5 og fortsette til dag 6 ved behov for å samle 4×10^6 CD34⁺ celler/kg mottakers kroppsvekt.

Administrasjonsmåte

Filgrastim skal gis som subkutan injeksjon.

Hos pasienter med alvorlig kronisk nøytropeni (SCN)

Dosering

Kongenital nøytropeni

Anbefalt startdose er 1,2 MIE (12 µg)/kg/dag som enkeltdose eller fordelt på flere doser.

Idiopatisk eller syklisk nøytropeni

Anbefalt startdose er 0,5 MIE (5 µg)/kg/dag som enkeltdose eller fordelt på flere doser.

Dosejustering

Filgrastim bør administreres daglig ved subkutan injeksjon til verdien av nøytrofile har nådd og kan opprettholdes på mer enn $1,5 \times 10^9/l$. Når responsen er oppnådd må man finne den minste effektive

dose for å vedlikeholde dette nivået. Daglig administrering over lengre tid er påkrevd for å opprettholde et adekvat nøytrofilitall. Etter en til to ukers behandling kan startdosen dobles eller halveres avhengig av pasientens respons. Deretter kan dosen justeres individuelt i intervaller på 1-2 uker for å opprettholde en gjennomsnittlig nøytrofilverdi på mellom $1,5 \times 10^9/l$ og $10 \times 10^9/l$. En raskere doseøkning kan vurderes hos pasienter med alvorlige infeksjoner. I kliniske studier hadde 97 % av pasienter som responderte en fullstendig respons ved doser på $\leq 2,4$ MIE (24 µg)/kg/dag. Langsiktig sikkerhet er ikke dokumentert for filgrastim administrert i doser over 2,4 MIE (24 µg)/kg/dag til pasienter med SCN.

Administrasjonsmåte

Kongenital, idiopatisk eller syklisk nøytropeni:

Filgrastim skal gis som subkutan injeksjon.

Hos pasienter med HIV-infeksjon

Dosering

For reversering av nøytropeni

Anbefalt startdose filgrastim er 0,1 MIE (1 µg)/kg/dag med titrering opp til maksimalt 0,4 MIE (4 µg)/kg/dag til en normal verdi av nøytrofile er oppnådd og kan opprettholdes ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). I kliniske studier responderte > 90 % av pasientene ved disse doseringene, og oppnådde en reversering av nøytropeni i løpet av gjennomsnittlig 2 dager.

Hos et lite antall pasienter (< 10 %) var det påkrevd med doser opptil 1 MIE (10 µg)/kg/dag for å oppnå reversering av nøytropeni.

Opprettholdelse av normale verdier av nøytrofile granulocytter

Når nøytropenien er reversert må man finne den minste effektive dosen for å opprettholde en normal verdi av nøytrofile granulocytter. Det anbefales å justere startdosen til dosering annenhver dag med 30 MIE (300 µg)/dag. Det kan bli behov for ytterligere dosejustering avhengig av pasientens ANC, for å opprettholde konsentrasjonen av nøytrofile granulocytter på $> 2,0 \times 10^9/l$. I kliniske studier var doser på opptil 30 MIE (300 µg)/dag 1 til 7 dager i uken påkrevd for å opprettholde ANC på $> 2,0 \times 10^9/l$, med en median dosehyppighet på 3 dager per uke. Administrasjon over lengre tid kan være nødvendig for å opprettholde $ANC > 2,0 \times 10^9/l$.

Administrasjonsmåte

Reversering av nøytropeni eller opprettholdelse av normale nøytrofilitall:
Filgrastim skal gis som subkutan injeksjon.

Spesielle pasientgrupper

Eldre

Kliniske studier med filgrastim har inkludert et lite antall eldre pasienter, men spesialstudier er ikke utført i denne pasientgruppen og spesielle doseanbefalinger kan derfor ikke gis.

Pasienter med nedsatt nyre – eller leverfunksjon

Studier med filgrastim hos pasienter med alvorlig nedsatt nyre – eller leverfunksjon har vist at det har en lignende farmakokinetisk og farmakologisk profil som hos normale individer. Dosejusteringer er ikke nødvendig i slike tilfelle.

Bruk hos barn med SCN eller kreft

I det kliniske SCN studieprogrammet var 65 % av pasientene under 18 år. Behandlingseffekten var tydelig for denne aldersgruppen, som inkluderte flest pasienter med kongenital nøytropeni. Det var ingen forskjell i sikkerhetsprofiler for pедиатriske pasienter behandlet for SCN.

Data fra kliniske studier hos pediatriske pasienter indikerer at sikkerhet og effekt for filgrastim er lik hos både voksne og barn som får cytotoxisk kjemoterapi.

Doseanbefalinger hos pediatriske pasienter er de samme som hos voksne som får myelosuppressiv cytotoxisk kjemoterapi.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor (noen av) hjelpestoffet(ne) listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Advarsler og forsiktighetsregler på tvers av indikasjoner

Overfølsomhet

Overfølsomhet, inkludert anafylaktiske reaksjoner ved initial eller påfølgende behandling, er rapportert hos pasienter som har blitt behandlet med filgrastim. Filgrastim seponeres permanent hos pasienter med klinisk signifikant overfølsomhet. Filgrastim skal ikke administreres til pasienter med tidligere overfølsomhet for filgrastim eller pegfilgrastim.

Pulmonale bivirkninger

Det er rapportert pulmonale bivirkninger, særlig interstitiell lungesykdom etter administrasjon av G-CSF. Pasienter som nylig har hatt lungeinfiltrater eller lungebetennelse, kan være utsatt for høyere risiko. Debut av pulmonale symptomer som hoste, feber og dyspné i forbindelse med radiologiske funn som lungeinfiltrater og svekket lungefunksjon, kan være preliminnære tegn på akutt lungesviktsyndrom hos voksne (ARDS). I slike tilfeller bør filgrastim seponeres og egnet behandling igangsettes.

Glomerulonefritt

Glomerulonefritt har blitt rapportert hos pasienter som har fått filgrastim og pegfilgrastim. Tilfellene av glomerulonefritt opphørte vanligvis etter dosereduksjon eller seponering av filgrastim og pegfilgrastim. Overvåkning ved hjelp av urinprøver er anbefalt.

Kapillærlekkasjesyndrom

Det er rapportert kapillærlekkasjesyndrom, som kan være livstruende hvis behandling forsinkes, etter G-CSF-administrering. Det kjennetegnes ved hypotensjon, hypoalbuminemi, ødem og hemokonsentrasjon. Pasienter som utvikler symptomer på kapillærlekkasjesyndrom, skal overvåkes nøye og få standard symptomatisk behandling, som kan inkludere behov for intensivbehandling (se pkt. 4.8).

Splenomegali og miltruptur

Generelt asymptomatiske tilfeller av splenomegali og tilfeller av miltruptur har vært rapportert hos pasienter og friske donorer etter administrering av filgrastim. Enkelte tilfeller av miltruptur har vært fatale. Miltstørrelsen bør derfor monitoreres nøye (for eksempel ved klinisk undersøkelse, ultralyd). Det bør derfor vurderes om donorer og/eller pasienter som rapporterer om smerter til venstre i øvre del av abdomen og smerter rundt skulderbladet har en miltrupturdiagnose. Dosereduksjon av filgrastim er påvist å bremse eller stanse progresjonen av miltforstørrelsen hos pasienter med alvorlig kronisk nøytropeni, og hos 3 % av pasientene var splenektomi nødvendig.

Malign cellevekst

Granulocyt-kolonistimulerende faktor kan stimulere vekst av myeloide celler *in vitro* og lignende virkninger kan også sees i noen ikke-myeloide celler *in vitro*.

Myelodysplastisk syndrom eller kronisk myelogen leukemi

Sikkerhet og effekt av filgrastim-administrering hos pasienter med myelodysplastisk syndrom eller kronisk myelogen leukemi er ikke dokumentert. Filgrastim er derfor ikke indisert for bruk ved slike tilstander. Spesiell forsiktighet bør utvises for å skille diagnosen blastcelle-transformasjon ved kronisk myelogen leukemi fra akutt myelogen leukemi.

Akutt myelogen leukemi

På grunn av begrensede data om sikkerhet og effekt hos pasienter med sekundær AML, bør filgrastim administreres med forsiktighet. Sikkerhet og effekt av filgrastim-administrasjon hos de novo AML-pasienter i alderen < 55 år med god cytogenetikk [t(8;21), t(15;17), og inv (16)] er ikke dokumentert.

Trombocytopeni

Trombocytopeni har blitt rapportert hos pasienter som får filgrastim. Platetallet bør derfor overvåkes nøye spesielt i løpet av de første få ukene av filgrastimbehandlingen. Det bør utvises spesiell forsiktighet ved midlertidig seponering eller dosereduksjon av filgrastim hos pasienter med alvorlig kronisk nøytropeni som utvikler trombocytopeni (platetall < 100 x 10⁹/l).

Leukocytose

En konsentrasjon av hvite blodlegemer på 100 x 10⁹/l eller mer har vært observert hos mindre enn 5 % av kreftpasientene som får filgrastim i doser over 0,3 MIE/kg/dag (3 µg/kg/dag). Det er ikke rapportert om noen bivirkninger som har direkte sammenheng med denne graden av leukocytose. Med tanke på de potensielle risikoene forbundet med alvorlig leukocytose, bør imidlertid konsentrasjonen av hvite blodlegemer kontrolleres regelmessig under filgrastimbehandlingen. Dersom leukocyttallet overstiger 50 x 10⁹/l etter forventet nadir, må filgrastimbehandlingen avsluttes umiddelbart. Når det administreres for PBPC-mobilisering skal imidlertid filgrastimbehandlingen avsluttes eller dosen reduseres dersom leukocyttallet stiger til > 70 x 10⁹/l.

Immunogenisitet

Som for alle terapeutiske proteiner finnes det et potensial for immunogenisitet. Hastigheten på dannelsen av antistoffer mot filgrastim er generelt lav. Binding av antistoffer forekommer som forventet med alle biologiske stoffer, men de har per i dag ikke vært forbundet med nøytraliserende aktivitet.

Aortitt

Aortitt har blitt rapportert etter administrering av G-CSF hos friske personer og kreftpasienter. Symptomene omfatter feber, magesmerter, sykdomsfølelse, ryggsmerte og økning i inflammatoriske markører (for eksempel CRP og antall hvite blodceller). I de fleste tilfellene ble aortitt diagnostisert med CT-skanning og ble vanligvis borte etter seponering av G-CSF. Se også pkt. 4.8.

Advarsler og forsiktighetsregler assosiert med komorbiditeter

Spesielle forsiktighetsregler ved bærere av sigdcellegen og sigdcellesykdom

Sigdcellekriser, i noen tilfeller fatale, har vært rapportert ved bruk av filgrastim hos pasienter som er bærere av sigdcellegen eller med sigdcellesykdom. Leger må utvise forsiktighet når de foreskriver filgrastim til pasienter som er bærere av sigdcellegen eller med sigdcellesykdom.

Osteoporose

Monitorering av bentetthet kan være indisert hos pasienter som har underliggende osteoporotiske bensykdommer og får kontinuerlig behandling med filgrastim i mer enn 6 måneder.

Spesielle forsiktighetsregler hos kreftpasienter

Filgrastim skal ikke brukes til å øke dosen av cytotoksisk kjemoterapi utover etablert doseringsregime.

Risiko forbundet med økte doser kjemoterapi

Det bør utvises spesiell forsiktighet ved behandling av pasienter med høydose kjemoterapi da forbedret tumorresultat ikke er dokumentert, og økte doser av kjemoterapeutiske midler kan føre til økt toksisitet inkludert virkninger på hjerte- og lungefunksjonen, nervesystemet og huden (se preparatomtalene for de aktuelle kjemoterapeutiske midlene som brukes).

Effekt av kjemoterapi på erytrocytter og trombocytter

Behandling med filgrastim alene utelukker ikke trombocytopeni og anemi som følge av myelosuppressiv kjemoterapi. På grunn av muligheten for å få høyere doser kjemoterapi (for eksempel fulle doser etter det foreskrevne regimet) kan pasienten være utsatt for høyere risiko for trombocytopeni og anemi. Regelmessig kontroll av blodplatetall og hematokrit anbefales. Spesiell forsiktighet bør utvises ved administrasjon av enkle eller kombinerte kjemoterapeutiske midler som kan forårsake alvorlig trombocytopeni.

Det er påvist at bruk av filgrastim-mobiliserte PBPC-er kan redusere graden og varigheten av trombocytopeni etter myelosuppressiv eller myeloablativ kjemoterapi.

Myelodysplastisk syndrom og akutt myeloid leukemi i bryst- og lungekreftpasienter

I observasjonsstudier etter markedsføring har myelodysplastisk syndrom (MDS) og akutt myeloid leukemi (AML) blitt assosiert med bruk av pegfilgrastim, et legemiddelalternativ til G-CSF-medisin, kombinert med kjemoterapi og/eller radioterapi i bryst- og lungekreftpasienter. En lignende assosiasjon mellom filgrastim og MDS/AML har ikke blitt observert. Bryst- og lungekreftpasienter skal likevel overvåkes for tegn og symptomer på MDS/AML.

Andre spesielle forsiktighetsregler

Effekten av filgrastim hos pasienter med vesentlig redusert antall myeloide stamceller er ikke studert. Filgrastim virker primært på nøytrofile forløpere for å øke de nøytrofile verdiene. Hos pasienter med redusert antall forløpere kan derfor den nøytrofile responsen bli svakere (som hos pasienter behandlet med omfattende radioterapi eller kjemoterapi, eller som har benmargsinfiltrasjon av tumorer).

Det har tidvis vært rapportert om tilfeller av vaskulære sykdommer, inkludert veno-okklusiv sykdom og forstyrrelser i væskevolumet hos pasienter som gjennomgår høydose kjemoterapi etterfulgt av transplantasjon.

Det er blitt rapportert om transplantat-mot-vert-sykdom (GvHD) og dødsfall hos pasienter som mottar G-CSF etter allogen benmargstransplantasjon (se pkt. 4.8 og 5.1).

Økt hematopoetisk aktivitet i benmargen som respons på vekstfaktorbehandling er blitt assosiert med transiente unormale funn ved billed-diagnostikk av skjelettet. Dette bør tas med i betraktningen ved tolking av resultater fra billed-diagnostikk av skjelettet.

Spesielle forsiktighetsregler hos pasienter som gjennomgår PBPC-mobilisering

Mobilisering

Det finnes ingen prospektive, randomiserte sammenligninger av de to anbefalte mobiliseringsmetodene (filgrastim alene eller i kombinasjon med myelosuppressiv kjemoterapi) innenfor samme pasientpopulasjon. Graden av variasjon mellom individuelle pasienter og mellom laboratorieanalyser av CD34+ -celler betyr at direkte sammenligninger mellom ulike studier er vanskelig. Det er derfor vanskelig å anbefale en optimal metode. Valg av mobiliseringsmetode bør vurderes i sammenheng med målene for behandlingen for den enkelte pasient.

Tidligere eksponering for cytotoksiske midler

Pasienter som tidligere har gjennomgått svært omfattende myelosuppressiv behandling, vil kanskje ikke vise tilstrekkelig mobilisering av PBPC til å oppnå anbefalt minimum resultat ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34+ celler/kg) eller samme grad av akselerasjon i økningen av blodplatetallet.

Enkelte cytotoksiske midler viser særlig toksisitet for den hematopoetiske stamcellepoolen og kan ha en uheldig påvirkning på stamcellemobilisering. Midler som melfalan, karmustin (BCNU) og karboplatin kan redusere stamcelletallet dersom de administreres over lengre perioder i forkant av forsøk på stamcellemobilisering. Bruk av melfalan, karboplatin eller BCNU sammen med filgrastim har imidlertid vist seg å ha en positiv effekt på stamcellemobilisering. Når en PBPC-transplantasjon planlegges, anbefales det å planlegge prosedyren for stamcellemobilisering på et tidlig stadium av behandlingen. Det bør vises særlig oppmerksomhet mot antall stamceller som er mobilisert hos slike pasienter før det gis høydose kjemoterapi. Dersom resultatene ikke er tilstrekkelige, målt etter kriteriene ovenfor, bør det vurderes andre behandlingsformer som ikke krever stamcellestøtte.

Vurdering av stamcelleresultat

Ved vurdering av antall stamceller som er høstet hos pasienter behandlet med filgrastim, bør det legges særlig vekt på metoden for kvantifisering. Resultatene av flowcytometrianalyser for antall CD34+ celler varierer avhengig av hvilken presisjon den benyttede metoden har, og anbefalinger med hensyn til tall basert på studier utført i andre laboratorier, må derfor tolkes med forsiktighet.

Statistiske analyser av forholdet mellom antall CD34+-celler som ble re-infusert og hastigheten på nydannelsen av blodplater etter høydose kjemoterapi indikerer et komplekst, men kontinuerlig forhold.

Anbefalingen om et minimumsresultat på $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34+-celler/kg er basert på publiserte erfaringer som har resultert i tilstrekkelig hematologisk rekonstitusjon. Resultater over dette minimum synes å sammenfalle med en raskere bedring, mens lavere tall sammenfaller med en langsommere bedring.

Spesielle forsiktighetsregler hos normale donorer som gjennomgår PBPC-mobilisering

Mobilisering av PBPC gir ingen direkte kliniske fordeler for normale donorer og bør bare vurderes med tanke på allogen stamcelletransplantasjon.

PBPC-mobilisering bør bare vurderes hos donorer som tilfredsstillende normale kliniske og laboratoriemessige utvelgelseskriterier for stamcelledonasjon. Særlig oppmerksomhet bør utvises for hematologiske verdier og infeksjonssykdommer.

Sikkerhet og effekt for filgrastim hos normale donorer < 16 år eller > 60 år er ikke vurdert.

Forbigående trombocytopeni (platetall < $100 \times 10^9/l$) etter bruk av filgrastim og leukaferese ble observert hos 35 % av studiepersonene. Blant disse ble det rapportert om to tilfeller med platetall < $50 \times 10^9/l$ som følge av leukafereseprosedyren.

Dersom det er behov for mer enn én leukaferese, bør man være særlig oppmerksom på donorer med platetall < $100 \times 10^9/l$ før leukaferese; generelt skal ikke aferese utføres ved platetall < $75 \times 10^9/l$.

Leukaferese bør ikke utføres hos donorer som står på antikoagulantia eller som har kjente koagulasjonsforstyrrelser.

Donorer som får G-CSF for PBPC-mobilisering, bør monitoreres til de hematologiske verdiene normaliseres.

Spesielle forsiktighetsregler hos mottakere av allogene PBPC-er mobilisert med filgrastim

Tilgjengelige data indikerer at immunologisk interaksjon mellom allogen PBPC-transplantat og mottakeren kan ha sammenheng med en økt risiko for akutt og kronisk GvHD, sammenlignet med benmargstransplantasjon.

Spesielle forsiktighetsregler hos pasienter med SCN

Filgrastim skal ikke administreres til pasienter med alvorlig kongenital nøytropeni som får leukemi eller viser tegn til leukemisk utvikling.

Blodcelletall

Andre blodcelleforandringer kan forekomme, inkludert anemi og forbigående økning av antallet myeloide stamceller, som krever nøye monitorering av celletall.

Transformasjon til leukemi eller myelodysplastisk syndrom

Spesiell forsiktighet bør utvises ved diagnostisering av SCN for å skille dette fra andre hematopoetiske forstyrrelser som aplastisk anemi, myelodysplasi og myeloid leukemi. Fullstendig blodcelletelling med differensialtelling og platetall og en evaluering av benmargsmorfologi og karyotype bør utføres før behandling.

Det var en lav forekomst (ca. 3 %) av myelodysplastiske syndromer (MDS) eller leukemi hos pasienter i kliniske studier med SCN behandlet med filgrastim. Denne observasjonen er bare gjort hos pasienter med kongenital nøytropeni. MDS og leukemi er naturlige komplikasjoner forbundet med sykdommen, og en eventuell sammenheng med filgrastimbehandling er ikke fastslått. En undergruppe på ca. 12 % av pasientene som hadde normale cytogenetiske evalueringer ved baseline, viste seg senere ved rutinekontroller å ha abnormiteter, inkludert monosomi 7. Det er foreløpig usikkert om langtidsbehandling av pasienter med SCN vil predisponere pasienter for cytogenetiske abnormiteter, MDS eller leukemisk transformasjon. Det anbefales å utføre morfologiske og cytogenetiske benmargundersøkelser av pasientene med jevne mellomrom (ca. hver 12. måned).

Andre spesielle forsiktighetsregler

Årsaker til forbigående nøytropeni, somvirusinfeksjoner, må utelukkes.

Hematuri var vanlig, og proteinuri forekom hos et lite antall pasienter. Det bør foretas regelmessige urinprøver for å monitorere disse hendelsene.

Sikkerhet og effekt hos nyfødte og pasienter med autoimmun nøytropeni er ikke dokumentert.

Spesielle forsiktighetsregler hos pasienter med HIV-infeksjon

Blodcelletall

ANC må monitoreres nøye, spesielt i løpet av de første få ukene av filgrastimbehandlingen. Enkelte pasienter kan respondere meget raskt på den første dosen filgrastim og få en betydelig økning i nøytrofilitallet. Det anbefales at ANC måles daglig de første 2–3 dagene med filgrastimadministrasjon. Deretter anbefales det at ANC måles minst to ganger i uken de første to ukene og deretter én ukentlig eller én gang annenhver uke under vedlikeholdsbehandling. Under periodisk dosering av filgrastim med 30 MIE (300 µg)/dag kan det forekomme store variasjoner i pasientens ANC over tid. For å

fastslå en pasients bunnverdi eller nadir ANC, anbefales det at det blir tatt blodprøver til ANC-måling umiddelbart før enhver planlagt filgrastimdosering.

Risiko forbundet med økte doser av myelosuppressive legemidler

Behandling med filgrastim alene utelukker ikke trombocytopeni og anemi som følge av myelosuppressive legemidler. På grunn av muligheten for å få høyere doser eller et større antall av disse legemidlene med filgrastimbehandling, kan pasienten ha høyere risiko for å utvikle trombocytopeni og anemi. Regelmessig monitorering av blodbildet anbefales (se ovenfor).

Infeksjoner og malignitet som forårsaker myelosuppresjon

Nøytropeni kan skyldes benmargsinfiltrerende opportunistiske infeksjoner som *Mycobacterium avium* kompleks eller malignitet, som for eksempel lymfom. For pasienter med kjente benmargsinfiltrerende infeksjoner eller malignitet, vurderes egnet behandling av den underliggende tilstanden i tillegg til administrasjon av filgrastim for behandling av nøytropeni. Effekten av filgrastim på nøytropeni forårsaket av benmargsinfiltrerende infeksjon eller malignitet er ikke godt dokumentert.

Alle pasienter

Sorbitol

Ratiograstim inneholder sorbitol (E420). Tilleggseffekt av samtidig administrerte legemidler som inneholder sorbitol (eller fruktose) og inntak av sorbitol (eller fruktose) gjennom diett skal tas i betraktning.

Til intravenøs administrasjon

Pasienter med arvelig fruktoseintoleranse (HFI) må ikke gis dette legemidlet med mindre det er høyst nødvendig. Spedbarn og små barn (under 2 års alder) har kanskje ennå ikke fått diagnosen HFI. Legemidler (som inneholder sorbitol/fruktose) gitt intravenøst, kan være livstruende og er kontraindisert for denne populasjonen med mindre det er et ekstremt stort medisinsk behov og ingen andre alternativer er tilgjengelige. En detaljert sykdomshistorie med symptomer på medfødt fruktoseintoleranse skal registreres for hver enkelt pasient før legemidlet gis til pasienten.

Natrium

Dette legemiddelet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per ferdigfylte sprøyte, dvs. så godt som "natriumfritt".

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Sikkerhet og effekt av filgrastim gitt samme dag som myelosuppressiv cytotoxisk kjemoterapi er ikke fullstendig dokumentert. Filgrastim anbefales ikke gitt i perioden fra 24 timer før og 24 timer etter kjemoterapi på grunn av raskt delende myeloide cellers følsomhet overfor myelosuppressiv cytotoxisk kjemoterapi. Preliminær dokumentasjon fra et lite antall pasienter som ble behandlet samtidig med filgrastim og 5-Fluorouracil indikerer at graden av nøytropeni kan forverres.

Mulig interaksjon med andre hematopoetiske vekstfaktorer og cytokiner er hittil ikke undersøkt i kliniske studier.

Da litium bidrar til frigjøring av nøytrofile granulocytter, er det sannsynlig at litium kan forsterke effekten av filgrastim. Det er ikke vist at en slik interaksjon er skadelig selv om denne interaksjonen ikke har vært spesielt undersøkt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av filgrastim hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduktiv toksisitet. Økt forekomst av embryo-tap er observert hos kaniner ved mange ganger den kliniske doseringen og ved maternal toksisitet (se pkt. 5.3). Det finnes rapporter i faglitteraturen som påviser transplacental passasje av filgrastim hos gravide kvinner.

Filgrastim anbefales ikke under graviditet.

Amming

Det er ukjent om filgrastim/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes, kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med filgrastim skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Filgrastim påvirker ikke reproduksjonsevne eller fertilitet hos hann- eller hunnrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Filgrastim kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Administrering av filgrastim kan føre til svimmelhet (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

a. Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De mest alvorlige bivirkningene som kan oppstå under filgrastimbehandling, omfatter: anafylaktiske reaksjoner, alvorlige pulmonale bivirkninger (inkludert interstitiell pneumoni og ARDS), kapillærlekkasjesyndrom, alvorlig splenomegali/miltruatur, utvikling til myelodysplastisk syndrom eller leukemi hos SCN-pasienter, GvHD hos pasienter som mottar allogen benmargstransplantasjon eller transplantasjon av stamceller høstet i perifert blod og sigdcellekrise hos pasienter med sigdcellesykdom.

Bivirkningene som blir rapportert hyppigst, omfatter pyreksi, muskel-/skjelettsmerter (som omfatter skjelettsmerter, ryggsmerte, artralgi, myalgi, smerter i ekstremitetene, muskel-/skjelettsmerter, muskel-/skjelettsmerter i brystet, nakkesmerter), anemi, oppkast og kvalme. I kliniske studier av kreftpasienter var muskel-/skjelettsmerter milde eller moderate hos 10% og alvorlige hos 3% av pasientene.

b. Bivirkningstabell

Dataene i tabellen under beskriver bivirkninger rapportert fra kliniske studier og spontanerapporter. Innen hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert i rekkefølge etter synkende alvorlighetsgrad.

MedDRA organklasse- system	Bivirkninger			
	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10000 til < 1/1000)
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Sepsis Bronkitt Øvre luftveisinfeksjon Urinveisinfeksjon		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Trombocytopeni Anemi ^e	Splenomegali ^a Redusert hemoglobin ^e	Leukocytose ^a	Miltruptur ^a Sigdcelleanemi med krise Ekstramedullær hematopoese
Forstyrrelser i immunsyste t			Overfølsomhet Overfølsomhet mot legemidler ^a Transplantat- motvert-sykdom (GvHD) ^b	Anafylaktisk reaksjon
Stoffskifte- og ernæringsbeti ngede sykdommer		Nedsatt appetitt ^e Økning i laktatdehydrogenas e i blod	Hyperurikemi Økt urinsyre i blodet	Redusert blodsukker Pseudogikt ^a (kondrokalsinosepyrof osfat) Forstyrrelser i væskevolum
Psykiatriske lidelser		Insomni		
Nevrologiske sykdommer	Hodepine ^a	Svimmelhet Hypoastesi Paraesthesier		
Karsykdomme r		Hypertension Hypotension	Veno-okklusiv sykdom ^d	Kapillærlekkasjesyndr om ^a Aortitt
Sykdommer i respirasjonsor ganer, thorax og mediastinum		Hemoptyse Dyspné Hoste ^a Orofaryngeal smerte ^{a,e} Epistaksis	Akutt lungeviktssyndro m ^a Lungevikt ^a Lungeødem ^a Lungeblødning Interstitell lungetykdom ^a Lungeinfiltrasjon ^a Hypoksi	
Gastrointestin ale sykdommer	Diaré ^{a,e} Oppkast ^{a,e} Kvalme ^a	Smerter i munnen Forstoppelse ^e		
Sykdommer i lever og galleveier		Hepatomegali Økt alkalisk fosfatase i blodet	Økt aspartataminotran sferase Økt gammaglutamyltr ansferase	
Hud-og underhudssyk dommer	Alopesi ^a	Utslett ^a Erytem	Makulopapuløst utslett	Kutan vaskulitt ^a Sweets syndrom (akutt febril nøytrofil dermatose)

MedDRA organklasse- system	Bivirkninger			
	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10000 til < 1/1000)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Smerter i muskelskjeletts systemet ^c	Muskelspasmer	Osteoporose	Redusert bentetthet Forverring av revmatoid artritt
Sykdommer i nyre og urinveier		Dysuri Haematuri	Proteinuri	Glomerulonefritt Unormal urin
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonssstedet	Fatigue ^a Betennelse i slimhinner ^a Pyreksi	Brystsmerter ^a Smerter ^a Asteni ^a Sykdomsfølelse ^e Perifert ødem ^e	Reaksjon på injeksjonsstedet	
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Reaksjon på transfusjon ^e		

^a Se pkt. c (Beskrivelse av utvalgte bivirkninger)

^b GvHD og dødsfall har blitt rapportert hos pasienter etter allogen benmargstransplantasjon (se pkt. c)

^c Omfatter skjelettsmerter, ryggsmert, artralgi, myalgi, smerter i ekstremitetene, muskel/skjelettsmerter, muskel-/skjelettsmerter i brystet, nakkesmerter

^d Etter markedsføring ble det observert tilfeller hos pasienter som gjennomgikk benmargstransplantasjon eller PBPC-mobilisering

^e Bivirkninger med høyere forekomst hos filgrastim-pasienter sammenlignet med placebo og forbundet med følgesykdom av den underliggende maligniteten eller cytotoxiske kjemoterapien

c. Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Overfølsomhet

Overfølsomhetsreaksjoner inkludert anafylakse, utslett, urtikaria, angioødem, dyspné og hypotensjon, som har oppstått både ved oppstart av eller ved påfølgendebehandling, er rapportert i kliniske studier og etter markedsføring. Generelt var slike rapporter mer vanlig etter intravenøs -administrasjon. I noen tilfeller har symptomene kommet tilbake ved gjentatt administrering, noe som tyder på en årsakssammenheng. Ratiograstim bør avsluttes permanent hos pasienter som får en alvorlig allergisk reaksjon.

Pulmonale bivirkninger

I kliniske studier og etter markedsføring er det rapportert om pulmonale bivirkninger, inkludert interstitiell lungesykdom, lungeødem og lungeinfiltrasjon, som i noen tilfeller førte til respirasjonssvikt eller akutt lungesviktsyndrom hos voksne (ARDS)som kan være dødelig (se pkt. 4.4).

Splenomegali og miltruptur

Tilfeller av splenomegali og miltruptur har blitt rapportert etter administrasjon av filgrastim. Noen tilfeller av miltruptur var fatale (se pkt. 4.4).

Kapillærlekkasjesyndrom

Tilfeller av kapillærlekkasjesyndrom er rapportert ved bruk av granulocyttekolonistimulerendefaktor. Disse har generelt oppstått hos pasienter med fremskredne, ondartede sykdommer, sepsis, som bruker flere kjemoterapilegemidler eller gjennomgår aferese (se pkt. 4.4).

Kutan vaskulitt

Kutan vaskulitt er rapportert hos pasienter behandlet med filgrastim. Mekanismen for vaskulitt hos pasienter som får filgrastim, er ikke kjent. Ved langtidsbruk er kutan vaskulitt rapportert hos 2 % av SCN-pasienter.

Leukocytose

Leukocytose ($WBC > 50 \times 10^9/l$) ble observert hos 41 % av donorene og forbigående trombocytopeni (platetall $< 100 \times 10^9/l$) etter filgrastim, og leukaferese ble observert hos 35 % av donorene (se pkt. 4.4).

Sweets syndrom

Tilfeller av Sweets syndrom (akutt febril nøytrofil dermatose) er rapportert hos pasienter behandlet med filgrastim.

Pseudogikt (kondrokalsinosepyrofosfat)

Pseudogikt (kondrokalsinosepyrofosfat) er rapportert hos kreftpasienter behandlet med filgrastim.

GvHD

GvHD og dødsfall er rapportert hos pasienter som har fått G-CSF etter allogen benmargstransplantasjon (se pkt. 4.4 og 5.1).

d. Pediatrisk populasjon

Data fra kliniske studier med pediatriske pasienter tyder på at sikkerheten og effekten av filgrastim er lik hos både voksne og barn som mottar cytotoksisk kjemoterapi, og viser ingen aldersrelaterte forskjeller i farmakokinetikken til filgrastim. Den eneste bivirkningen som konsekvent ble rapportert var muskel-skjelettsmerter, noe som ikke avviker fra erfaringen i den voksne populasjonen.

Det foreligger ikke tilstrekkelige data til å evaluere bruken av filgrastim hos pediatriske pasienter ytterligere.

e. Andre spesielle populasjoner

Geriatrisk bruk

Det ble ikke observert noen generelle forskjeller i sikkerhet eller effekt hos pasienter over 65 år sammenlignet med yngre voksne pasienter (> 18 år) som mottok cytotoksisk kjemoterapi, og klinisk erfaring har ikke identifisert forskjeller i responsen mellom eldre og yngre voksne pasienter.

Det foreligger ikke tilstrekkelige data til å evaluere bruken av filgrastim hos geriatriske pasienter for andre godkjente indikasjoner for filgrastim.

Pediatriske pasienter med alvorlig kronisk nøytropeni (SCN)

Det har vært rapportert tilfeller av redusert bentetthet og osteoporose hos pediatriske pasienter med SCN under kronisk behandling med filgrastim.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Annex V.

4.9 Overdosering

Effektene av en overdosering med filgrastim er ikke fastslått.

Dersom filgrastim-behandlingen avsluttes, reduseres vanligvis de sirkulerende nøytrofile med 50 % innen 1 til 2 dager, og vender tilbake til normale nivåer innen 1-7 dager.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunstimulanter, kolonistimulerende faktorer, ATC-kode: L03AA02

Ratiograstim er et biotilsvarende ("biosimilar") legemiddel. Detaljert informasjon er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu/>.

Humant G-CSF er et glykoprotein som regulerer produksjon og frisetting av funksjonelle nøytrofile granulocytter fra benmargen. Ratiograstim som inneholder r-metHuG-CSF (filgrastim) forårsaker en markert økning i antall perifere nøytrofile granulocytter i blodet innen 24 timer, med en mindre økning i monocytter. Hos noen pasienter med SCN kan filgrastim også indusere en mindre økning i antall sirkulerende eosinofiler og basofiler i forhold til baseline; noen av disse pasientene kan ha eosinofili eller basofili allerede før behandlingen. Økningen av antallet nøytrofile granulocytter er doseavhengig ved anbefalt dosering. Nøytrofile granulocytter som er produsert som respons på filgrastim viser normal eller forsterket funksjon som demonstrert i tester av kjemotaktisk og fagocytisk funksjon. Etter avsluttet filgrastim-behandling reduseres antallet sirkulerende nøytrofile granulocytter med 50 % innen 1 til 2 dager, og normale nivåer gjenvinnes innen 1 til 7 dager.

Bruk av filgrastim hos pasienter som får cytotoxisk kjemoterapi fører til signifikant reduksjon av insidens, alvorlighetsgrad og varighet av nøytropeni og febril nøytropeni. Behandling med filgrastim reduserer signifikant varigheten av febril nøytropeni, bruk av antibiotika og hospitalisering etter induksjonskjemoterapi for akutt myelogenøs leukemi eller myeloablativ terapi etterfulgt av benmargstransplantasjon. Insidens av feber og dokumenterte infeksjoner ble ikke redusert under noen av forholdene. Feberens varighet ble ikke redusert hos pasienter som gjennomgikk myeloablativ behandling etterfulgt av benmargstransplantasjon.

Bruk av filgrastim, enten alene eller etter kjemoterapi, mobiliserer hematopoetiske stamceller i perifert blod. Disse autologe PBPCer kan høstes og infuseres etter høydose cytotoxisk behandling, enten i stedet for eller i tillegg til benmargstransplantasjon. Infusjon av PBPCer akselererer hematopoetisk restitusjon og reduserer varigheten av risikoen for hemoragiske komplikasjoner og behov for blodplatetransfusjoner.

Mottakere av allogen PBPC mobilisert ved filgrastim erfarte en signifikant raskere hematologisk restitusjon, noe som førte til en signifikant reduksjon i tid for ustøttet blodplaterestitusjon, sammenlignet med allogen benmargstransplantasjon.

En retrospektiv europeisk studie som evaluerte bruk av G-CSF etter allogen benmargstransplantasjon hos pasienter med akutte leukemier antydte en økning i risikoen for GvHD, behandlingsrelatert mortalitet (TRM) og mortalitet når G-CSF ble administrert. I en separat retrospektiv internasjonal studie på pasienter med akutte og myelogene leukemier, ble det ikke sett noen effekt vedrørende risikoen for GvHD, TRM og mortalitet. En meta-analyse av allogene transplantatstudier, inkludert

resultatene fra ni prospektive, randomiserte studier, 8 retrospektive studier og 1 sakskontrollert studie, påviste ingen effekt vedrørende risiko for akutt GvHD, kronisk GvHD eller tidlig behandlingsrelatert mortalitet.

Relativ risiko (95 % KI) for GvHD og TRM etter behandling med G-CSF etter benmargstransplantasjon					
<i>Publikasjon</i>	<i>Studieperiode</i>	<i>N</i>	<i>Akutt grad II–IV GvHD</i>	<i>Kronisk GvHD</i>	<i>TRM</i>
Meta-analyse (2003)	1986-2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Europeisk retrospektiv studie (2004)	1992-2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Internasjonal retrospektiv studie (2006)	1995-2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)
^a Analyse inkluderer studier som innebar benmargstransplantasjon i denne perioden; enkelte studier brukte GM-CSF (granulocyt-makrofag-kolonistimulerende faktor)					
^b Analyse inkluderer pasienter som mottok benmargstransplantasjoner i denne perioden					

Bruk av filgrastim for mobilisering av PBPC hos normale donorer i forkant av allogen PBPC transplantasjon fører til en samling av 4×10^6 CD34⁺-celler/kg kroppsvekt hos størstedelen av donorene etter to leukafereser. Normale donorer blir gitt en dose på 10 µg/kg/dag, gitt subkutan i 4-5 påfølgende dager.

Bruk av filgrastim hos pasienter, barn eller voksne, med SCN (alvorlig kongenital, cyklisk og idiopatisk nøytropeni) induserer en vedvarende økning i absolutt nøytrofiltall i perifert blod og en reduksjon av infeksjoner og relaterte hendelser.

Bruk av filgrastim hos pasienter med HIV-infeksjoner vedlikeholder normale nøytrofiltall for å muliggjøre planlagt dosering av antivirale midler og/eller andre myelosuppressive legemidler. Det er ingen dokumentasjon for at pasienter med HIV-infeksjon som behandles med filgrastim får økt HIV-replikasjon.

I likhet med andre hematopoetiske vekstfaktorer har G-CSF vist *in vitro* stimulerende egenskaper på humane endotelialceller.

Effekt og sikkerhet for Ratiograstim er vurdert i randomiserte, kontrollerte fase III studier ved brystkreft, lungekreft og Non-Hodgkin-Lymfom. Det var ingen relevante forskjeller mellom Ratiograstim og referanseproduktet med hensyn til varighet av alvorlig nøytropeni og insidens av febril nøytropeni.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Randomiserte, enkelt-blinde, enkeltdose, cross-overstudier i 196 friske frivillige har vist at farmakokinetisk profil for Ratiograstim var sammenlignbar med referanseproduktet etter subkutan og intravenøs administrasjon.

Det er påvist at filgrastim clearance følger første-ordens farmakokinetikk etter både subkutan og intravenøs administrasjon. Serum eliminasjons halveringstid for filgrastim er ca. 3,5 timer, med en clearance hastighet på ca. 0,6 ml/min/kg. Kontinuerlig infusjon med filgrastim over en periode på opptil 28 dager til pasienter under restitusjon etter autolog benmargstransplantasjon, ga ingen dokumentasjon for legemiddelakkumulering og sammenlignbare eliminasjons halveringstider. Det er en positiv lineær korrelasjon mellom dose og serumkonsentrasjon for filgrastim, både ved intravenøs og subkutan administrasjon. Etter subkutan administrasjon av anbefalt dose, ble

serumkonsentrasjonene vedlikeholdt på over 10 ng/ml i 8 til 16 timer. Distribusjonsvolumet i blodet er ca. 150 ml/kg.

Hos kreftpasienter er den farmakokinetiske profilen for Ratiograstim og referanseproduktet sammenlignbare etter enkel og gjentatt subkutan tilførsel.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Filgrastim ble studert i toksisitetsstudier med gjentatt dosering med opptil 1 års varighet, som viste endringer som kunne tilskrives de forventede farmakologiske virkningene, herunder økte leukocytter, myeloid hyperplasi i benmarg, ekstramedullær granulopoese og splenomegali. Alle disse endringene ble reversert etter seponering av behandlingen.

Effektene av filgrastim på prenatal utvikling er studert hos rotter og kaniner. Intravenøs (80 µg/kg/dag) administrasjon av filgrastim til kaniner i organogenesen medførte maternal toksisitet, og det ble observert økt spontanabortering, abort etter implantering og redusert gjennomsnittlig levende kullstørrelse og fostervekt.

Basert på data rapportert for et annet filgrastimlegemiddel tilsvarende referansepreparatet, ble det observert sammenlignbare funn pluss økte føtale misdannelser ved 100 µg/kg/dag, en maternalt toksisk dose som tilsvarte en systemisk eksponering på omkring 50–90 ganger de eksponeringene som ble observert hos pasienter behandlet med den kliniske dosen på 5 µg/kg/dag. Nivået for ikke-observerte bivirkninger for embryoføtal toksisitet i denne studien var 10 µg/kg/dag, noe som tilsvarer en systemisk eksponering på omkring 3–5 ganger de eksponeringene som ble observert hos pasienter behandlet med klinisk dose.

Hos gravide rotter ble det ikke observert maternal eller føtal toksisitet ved doser opptil 575 µg/kg/dag. Avkom av rotter som fikk filgrastim i perinatal periode og ammeperiode viste forsinket ekstern differensiering og vekstretardasjon (≥ 20 µg/kg/dag) og lett redusert overlevelsesrate (100 µg/kg/dag).

Filgrastim hadde ingen observert effekt på fertiliteten hos hann- eller hunnrotter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Iseddik
Natriumhydroksid
Sorbitol (E240)
Polysorbat 80
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Ratiograstim skal ikke fortynnes med natriumkloridoppløsning

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

Fortynnet filgrastim kan adsorberes av glass og plastmaterialer, unntatt hvis det er fortynnet som nevnt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

30 måneder.

Etter fortynning: Kjemisk og fysisk stabilitet av fortynnet oppløsning til infusjon under bruk har blitt demonstrert i 24 timer ved 2 °C-8 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør legemidlet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes med en gang har brukeren ansvar for oppbevaringstider og forhold før bruk, som normalt ikke skal være mer enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C, med mindre fortynningen har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C).

Ved ambulatorisk bruk, innenfor holdbarhetsdatoen, kan legemidlet tas ut av kjøleskapet (2 °C–8 °C) og oppbevares ved en temperatur på inntil 25 °C i én enkelt periode på inntil 4 dager. Hvis det ikke brukes innen 4 dager, kan legemidlet settes tilbake i kjøleskapet (2 °C–8 °C) frem til utløpsdatoen. Kast sprøyter hvis de oppbevares over 8 °C i mer enn 4 dager.

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Type I glass ferdigfylt sprøyte med en permanent påsatt kanyle av rustfri stål med eller uten sikkerhetsutstyr for å forebygge skader av nålestikk og gjenbruk.

Ratiograstim 30 MIE /0,5 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

Pakninger inneholder 1, 5 eller 10 ferdigfylte sprøyter med 0,5 ml eller multipakninger som inneholder 10 (2 pakninger á 5) ferdigfylte sprøyter med 0,5 ml.

Ratiograstim 48 MIE /0,8 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

Pakninger inneholder 1, 5 eller 10 ferdigfylte sprøyter med 0,8 ml eller multipakninger som inneholder 10 (2 pakninger á 5) ferdigfylte sprøyter med 0,8 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ved behov kan Ratiograstim fortynnes i glukoseoppløsning 50 mg/ml (5 %).

Fortynning til en sluttkonsentrasjon lavere enn 0,2 MIE (2 µg) per ml anbefales ikke i det hele tatt.

Oppløsningen må inspiseres visuelt før bruk. Bare klar oppløsning uten partikler må brukes.

For pasienter som behandles med filgrastim fortynnet til konsentrasjoner under 1,5 MIE (15 µg) per ml, må humant serumalbumin (HSA) tilsettes til en sluttkonsentrasjon på 2 mg/ml.

Eksempel: i et endelig injeksjonsvolum på 20 ml skal totaldose med filgrastim på mindre enn 30 MIE (300 µg) tilsettes 0,2 ml humant albumin 200 mg/ml (20 %).

Fortynnet i glukoseoppløsning 50 mg/ml (5 %) er Ratiograstim kompatibel med glass og en rekke plasttyper, inkludert PVC, polyolefin (en kopolymer av polypropylen og polyetylen) og polypropylen.

Ratiograstim inneholder ikke konserveringsmidler. Med hensyn til mulig risiko for mikrobiell kontaminasjon er Ratiograstim-sprøytene bare til engangsbruk.

Utsiktet eksponering for frysetemperaturer har ingen uheldig påvirkning på stabiliteten av Ratiograstim.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Ratiograstim 30 MIE /0,5 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

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 MIE /0,8 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15. september 2008
Dato for siste fornyelse: 19. juli 2013.

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu/>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG
TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

UAB Teva Baltics
Molėtu pl. 5
08409 Vilnius
Litauen

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Merckle GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Ytterkartong

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ratiograstim 30 MIE/0,5 ml injeksjon-/infusjonssvæske, oppløsning

filgrastim

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylt sprøyte inneholder 30 millioner internasjonale enheter [MIE] (300 mikrogram) filgrastim i 0,5 ml (60 MIE/ml, 600 mikrogram/ml)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumhydroksid, iseddik, sorbitol, polysorbat 80, vann til injeksjonssvæsker. Les pakningsvedlegget før bruk.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjons-/infusjonssvæske, oppløsning

1 ferdigfylt sprøyte inneholdende 0,5 ml

1 ferdigfylt sprøyte med sikkerhetsutstyr, inneholdende 0,5 ml

5 ferdigfylte sprøyter inneholdende 0,5 ml

5 ferdigfylte sprøyter med sikkerhetsutstyr, inneholdende 0,5 ml

10 ferdigfylte sprøyter inneholdende 0,5 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk og intravenøs bruk

Kun til engangsbruk

Brukes slik:

Boks for foreskrevet dose

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Brukes innen 24 timer etter fortykning

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/444/001	1 ferdigfylt sprøyte
EU/1/08/444/002	5 ferdigfylte sprøyter
EU/1/08/444/004	10 ferdigfylte sprøyter
EU/1/08/444/009	1 ferdigfylt sprøyte med sikkerhetsutstyr
EU/1/08/444/010	5 ferdigfylte sprøyter med sikkerhetsutstyr

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Ratiograstim 30 MIE/0,5 ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**Ytterkartong****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ratiograstim 48 MIE/0,8 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

filgrastim

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylt sprøyte inneholder 48 millioner internasjonale enheter [MIE] (480 mikrogram) filgrastim i 0,8 ml (60 MIE/ml, 600 mikrogram/ml)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumhydroksid, iseddik, sorbitol, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker. Les pakningsvedlegget før bruk.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt sprøyte inneholdende 0,8 ml

1 ferdigfylt sprøyte med sikkerhetsutstyr, inneholdende 0,8 ml

5 ferdigfylte sprøyter inneholdende 0,8 ml

5 ferdigfylte sprøyter med sikkerhetsutstyr, inneholdende 0,8 ml

10 ferdigfylte sprøyter inneholdende 0,8 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk

Subkutan bruk og intravenøs bruk

Kun til engangsbruk

Brukes slik:

Boks for foreskrevet dose

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Brukes innen 24 timer etter fortykning

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/444/005 1 ferdigfylt sprøyte
EU/1/08/444/006 5 ferdigfylte sprøyter
EU/1/08/444/008 10 ferdigfylte sprøyter
EU/1/08/444/011 1 ferdigfylt sprøyte med sikkerhetsutstyr
EU/1/08/444/012 5 ferdigfylte sprøyter med sikkerhetsutstyr

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Ratiograstim 48 MIE/0,8 ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Ytre omslagsetikett på multipakning -- Med Blue Box

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ratiograstim 30 MIE/0,5 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

filgrastim

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylt sprøyte inneholder 30 millioner internasjonale enheter [MIE] (300 mikrogram) filgrastim i 0,5 ml (60 MIE/ml, 600 mikrogram/ml)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumhydroksid, iseddik, sorbitol, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker. Les pakningsvedlegget før bruk.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

Multipakning: 10 (2 pakninger med 5) ferdigfylte sprøyter inneholder 0,5 ml.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk og intravenøs bruk

Kun til engangsbruk

Brukes slik:

Boks for foreskrevet dose

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Brukes innen 24 timer etter fortynning

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/444/003 2 x 5 ferdigfylte sprøyter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT****17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Ytre omslagsetikett på multipakning - Med Blue Box

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ratiograstim 48 MIE/0,8 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

filgrastim

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylt sprøyte inneholder 48 millioner internasjonale enheter [MIE] (480 mikrogram) filgrastim i 0,8 ml (60 MIE/ml, 600 mikrogram/ml)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumhydroksid, iseddik, sorbitol, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker. Les pakningsvedlegget før bruk.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

Multipakning: 10 (2 pakninger med 5) ferdigfylte sprøyter inneholdende 0,8 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk

Subkutan bruk og intravenøs bruk

Kun til engangsbruk

Brukes slik:

Boks for foreskrevet dose

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Brukes innen 24 timer etter fortynning

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/444/007 2 x 5 ferdigfylte sprøyter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT****17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ MIDTRE EMBALLASJE

Kartong for multipakning – uten Blue Box

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ratiograstim 30 MIE/0,5 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

filgrastim

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylt sprøyte inneholder 30 millioner internasjonale enheter [MIE] (300 mikrogram) filgrastim i 0,5 ml (60 MIE/ml, 600 mikrogram/ml)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumhydroksid, iseddik, sorbitol, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker. Les pakningsvedlegget før bruk.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

5 ferdigfylte sprøyter inneholdende 0,5 ml. Del av multipakning, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk og intravenøs bruk

Kun til engangsbruk

Brukes slik:

Boks for foreskrevet dose

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Brukes innen 24 timer etter fortynning

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/444/003 2 x 5 ferdigfylt sprøyter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Ratiograstim 30 MIE/0,5 ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ MIDTRE EMBALLASJE

Kartong for multipakning – uten Blue Box

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ratiograstim 48 MIE/0,8 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

filgrastim

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylt sprøyte inneholder 48 millioner internasjonale enheter [MIE] (480 mikrogram) filgrastim i 0,8 ml (60 MIE/ml, 600 mikrogram/ml)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumhydroksid, iseddik, sorbitol, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker. Les pakningsvedlegget før bruk.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

5 ferdigfylte sprøyter inneholdende 0,8 ml. Del av multipakning, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk

Subkutan bruk og intravenøs bruk

Kun til engangsbruk

Brukes slik:

Boks for foreskrevet dose

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Brukes innen 24 timer etter fortynning

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/444/007 2 x 5 ferdigfylte sprøyter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Ratiograstim 48 MUI/0,8 ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Ferdigfylt sprøyte

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Ratiograstim 30 MIE/0,5 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

filgrastim

s.c.

i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,5 ml

6. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Ferdigfylt sprøyte

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Ratiograstim 48 MIE/0,8 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

filgrastim

s.c.

i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,8 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Ratiograstim 30 MIE/0,5 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning Ratiograstim 48 MIE/0,8 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning filgrastim

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Ratiograstim er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Ratiograstim
3. Hvordan du bruker Ratiograstim
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Ratiograstim
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
7. Informasjon for å injisere deg selv
8. Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell

1. Hva Ratiograstim er og hva det brukes mot

Hva Ratiograstim er

Ratiograstim er en vekstfaktor for hvite blodceller (granulocyttkolonistimulerende faktor) og tilhører en gruppe legemidler som kalles cytokiner. Vekstfaktorer er proteiner som produseres naturlig i kroppen, men som også kan fremstilles bioteknologisk til medisinsk bruk. Ratiograstim virker ved å stimulere benmargen til å produsere flere hvite blodceller.

Hva Ratiograstim brukes mot

En reduksjon i antallet hvite blodceller (nøytropeni) kan oppstå av flere årsaker og gjør kroppen din mindre motstandsdyktig mot infeksjoner. Ratiograstim stimulerer benmargen til å produsere nye hvite celler raskt.

Ratiograstim kan brukes:

- til å øke antallet hvite blodceller etter behandling med kjemoterapi, for å forebygge infeksjoner;
- til å øke antallet hvite blodceller etter en benmargstransplantasjon, for å forebygge infeksjoner;
- før høydose kjemoterapi for å stimulere benmargen til å produsere flere stamceller som kan samles opp og gis tilbake til deg etter behandling. Disse kan tas fra deg eller fra en donor. Stamcellene går så tilbake i benmargen og produserer blodceller.
- til å øke antallet hvite blodceller, dersom du lider av alvorlig kronisk nøytropeni (reduert antall hvite blodceller), for å forebygge infeksjoner.
- hos pasienter med avansert HIV-infeksjon for å bidra til å redusere risikoen for infeksjoner.

2. Hva du må vite før du bruker Ratiograstim

Bruk ikke Ratiograstim

- dersom du er allergisk overfor filgrastim eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Ratiograstim.

Gi legen din beskjed før behandlingen starter **dersom du har:**

- sigdcelleanemi, da dette legemidlet kan forårsake sigdcellekrise.
- bensjorhet (osteoporose).

Snakk med legen din umiddelbart under behandling med Ratiograstim **dersom du:**

- får plutselige tegn på allergi, for eksempel utslett, kløe eller elveblest på huden, hevelser i ansiktet, på leppene, på tungen eller på andre deler av kroppen, kortpustethet, hvesende pust eller vanskeligheter med å puste, ettersom dette kan være tegn på en alvorlig allergisk reaksjon.
- opplever hevelse i ansiktet eller anklene, blod i urinen eller brun-farget urin eller du merker at du har mindre urinmengde enn vanlig(glomerulonefritt).
- får smerter i øvre, venstre del av magen, smerter under venstre ribben eller ytterst på venstre skulder (dette kan være symptomer på forstørret milt (splenomegali) eller mulig sprukket milt).
- merker uvanlige blødninger eller blåmerkedannelse (dette kan være symptomer på redusert antall blodplater (trombocytopeni), noe som reduserer blodets evne til å koagulere).
- har symptomer på betennelse i hovedpulsåren (den store blodåren som transporterer blod fra hjerte til kroppen). Dette er en sjelden bivirkning hos kreftpasienter og friske donorer. Symptomene kan omfatte feber, magesmerter, sykdomsfølelse, ryggsmarter og økning i betennelsesmarkører. Informer legen din hvis du opplever disse symptomene.

Tap av respons på filgrastim

Hvis du opplever tap av respons eller at du ikke opprettholder responsen på filgrastimbehandlingen vil legen undersøke årsakene til dette, blant annet om du har utviklet antistoffer som nøytraliserer effekten av filgrastim.

Legen ønsker kanskje å følge deg opp ekstra nøye, se avsnitt 4 i dette pakningsvedlegget.

Dersom du er en pasient med alvorlig kronisk nøydropeni, kan du ha risiko for å utvikle blodkreft (leukemi, myelodysplastisk syndrom (MDS)). Du bør snakke med legen din om risikoen for å utvikle blodkreft og om hvilke tester som må tas. Hvis du utvikler eller det er sannsynlig at du kommer til å utvikle blodkreft, skal du ikke bruke Ratiograstim, med mindre du får beskjed om dette av legen din.

Hvis du er stamcelledonor, må du være mellom 16 og 60 år.

Vær spesielt forsiktig med bruk av andre legemidler som stimulerer hvite blodceller

Ratiograstim tilhører en gruppe legemidler som stimulerer produksjonen av hvite blodceller. Helsepersonellet skal alltid registrere nøyaktig hvilket legemiddel du bruker.

Andre legemidler og Ratiograstim

snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

Ratiograstim er ikke testet på gravide eller ammende kvinner.

Ratiograstim anbefales ikke under graviditet.

Det er viktig å fortelle legen din hvis du:

- er gravid eller ammer,
- tror du kan være gravid eller
- planlegger å bli gravid.

Hvis du blir gravid under behandling med Ratiograstim, må du informere legen din. Med mindre legen din gir deg en annen beskjed, må du slutte å amme når du bruker Ratiograstim.

Kjøring og bruk av maskiner

Ratiograstim kan ha en liten påvirkning på evnen din til å kjøre bil og bruke maskiner. Dette legemidlet kan forårsake svimmelhet. Det anbefales at du venter og ser hvordan du føler deg etter at du har tatt dette legemidlet før du kjører eller bruker maskiner.

Ratiograstim inneholder sorbitol

Dette legemidlet inneholder 50 mg sorbitol i hver ml.

Til intravenøs bruk

Sorbitol er en kilde til fruktose. Hvis du (eller barnet ditt) har medfødt fruktoseintoleranse, en sjelden, arvelig sykdom, skal du (eller barnet ditt) ikke bruke dette legemidlet. Pasienter med medfødt fruktoseintoleranse kan ikke bryte ned fruktose og dette kan føre til alvorlige bivirkninger. Før dette legemidlet gis til deg (eller barnet ditt) må du informerer legen din, dersom du (eller barnet ditt) har medfødt fruktoseintoleranse eller hvis barnet ditt ikke lenger kan innta søt mat eller drikke fordi de føler seg dårlige, kaster opp eller opplever ubehag slik som oppblåst mage, magekramper og diaré.

Ratiograstim inneholder natrium

Dette legemiddelet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver ferdigfylte sprøyte, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Ratiograstim

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvordan gis Ratiograstim og hvor mye skal jeg ta?

Ratiograstim gis vanligvis som en daglig injeksjon i vevet rett under huden (subkutan injeksjon). Det kan også gis som en daglig, langsom injeksjon i en blodåre (intravenøsinfusjon). Vanlig dose varierer avhengig av sykdommen din og vekten din. Legen din forteller deg hvor mye Ratiograstim du skal ta.

Pasienter som får benmargstransplantasjon etter kjemoterapi:

Du vil vanligvis få din første dose med Ratiograstim minst 24 timer etter kjemoterapien og minst 24 timer etter at du fikk benmargstransplantasjon.

Du, eller personer som pleier deg, kan få opplæring i hvordan man gir subkutane injeksjoner slik at du kan fortsette med behandlingen hjemme. Du må imidlertid ikke forsøke dette med mindre du først har blitt riktig opplært av helsepersonellet som behandler deg.

Hvor lenge må jeg ta Ratiograstim?

Du må ta Ratiograstim inntil antallet hvite blodceller i kroppen din er normalt igjen. Blodprøver vil tas regelmessig for å overvåke antallet hvite blodceller i kroppen din. Legen din vil fortelle deg hvor lenge du må ta Ratiograstim.

Bruk hos barn

Ratiograstim brukes i behandling av barn som får kjemoterapi eller som har et alvorlig lavt antall hvite blodceller (nøytropeni). Doseringen for barn som får kjemoterapi er den samme som for voksne.

Dersom du tar for mye av Ratiograstim

Ikke øk dosen du har fått av legen din. Dersom du har brukt mer Ratiograstim enn du skulle, ta straks kontakt med legen eller apoteket.

Dersom du har glemt å ta Ratiograstim

Hvis du har glemt å ta en injeksjon eller du har injisert for lite, må du kontakte legen din så raskt som mulig. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Viktige bivirkninger

Det er viktig at du kontakter legen din øyeblikkelig:

- dersom du får en allergisk reaksjon, inkludert svakhet, blodtrykksfall, pustevansker, hevelse i ansiktet (anafylaksi), hudutslett, kløende utslett (urtikaria), opphovning av ansiktet, leppene, munnen, tungen eller halsen (angioødem) og kortpustethet (dyspné).
- dersom du får hoste, feber og pustevansker (dyspné), fordi dette kan være et tegn på Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS).
- dersom du får nyreskade (glomerulonefritt). Det har blitt observert nyreskade hos pasienter som har fått filgrastim. Kontakt lege umiddelbart hvis du opplever hevelse i ansiktet eller anklene, blod i urinen eller brun urin eller du merker at du har mindre urinmengde enn vanlig.
- hvis du opplever noe av de følgende eller en kombinasjon av de følgende bivirkningene:
 - hevelse eller hovenhet, noe som kan være forbundet med mindre hyppig vannlating, pustevansker, hevelse i mageregion og metthetsfølelse, og en generell tretthetsfølelse. Disse symptomene utvikler seg generelt raskt.

Det kan være symptomer på en lidelse som kalles "kapillærlekkasjesyndrom" som fører til at blod lekker fra de mindre blodkarene inn i kroppen din og krever øyeblikkelig legehjelp.

- dersom du har noen av eller en kombinasjon av følgende bivirkninger:
 - feber eller skjelvinger eller en følelse av å være veldig kald, høy hjerterytme, forvirring eller desorientering, kortpustethet, ekstreme smerter eller ubehag og klam eller svett hud. Dette kan være symptomer på en tilstand som kalles «sepsis» (også kalt blodforgiftning), en kraftig infeksjon som gir hele kroppen en betennelsesreaksjon som kan være livstruende og krever øyeblikkelig medisinsk behandling.
- dersom du får smerter i øvre, venstre del av magen, smerter under venstre ribben eller smerter ytterst på skulderen, da det kan være et problem med milten (forstørret milt (splenomegali) eller sprukket milt).
- dersom du blir behandlet for alvorlig kronisk nøytropeni og du har blod i urinen (hematuri). Legen kan ta regelmessige urinprøver hvis du opplever denne bivirkningen, eller hvis det blir funnet proteiner i urinen din (proteinuri).

En vanlig bivirkning ved bruk av Ratiograstim er smerter i muskler eller knokler (muskel- og skjelettsmerter) som kan lindres ved å ta vanlige smertelindrende legemidler (analgetika). Hos pasienter som gjennomgår stamcelle- eller benmargstransplantasjon, kan transplantat-mot-vertsykdom (GvHD) forekomme. Dette betyr at donorcellene reagerer på pasienten som mottar transplantatet. Tegn og symptomer omfatter utslett på håndflatene eller under føttene og sår i munnen, magen, leveren, huden eller øynene, lungene, skjede og ledd.

Hos normale stamcelledonorer kan man se en økning i antallet hvite blodceller (leukocytose) og en reduksjon i antallet trombocytter, og disse vil bli overvåket av legen din.

Du kan oppleve følgende bivirkninger:

Svært vanlige (kan berøre mer enn 1 av 10 personer):

- redusert antall blodplater som reduserer blodets evne til å koagulere (trombocytopeni)
- lavt antall røde blodceller (anemi)

- hodepine
- diaré
- oppkast
- kvalme
- uvanlig håravfall eller tynnere hår (alopesi)
- tretthet (fatigue)
- sårhet og hevelse i slimhinnen i fordøyelseskanalen som går fra munnen til endetarmsåpningen (slimhinnebetennelse)
- feber (pyreksi)

Vanlige (kan berøre inntil 1 av 10 personer):

- betennelse i lungene(bronkitt)
- øvre luftveisinfeksjon
- urinveisinfeksjon
- nedsatt appetitt
- søvnproblemer (insomni)
- svimmelhet
- nedsatt følsomhet i sanseorgan, spesielt i huden (hypoestesi)
- prikking eller nummenhet i hendene eller føttene (parestesier)
- lavt blodtrykk (hypotensjon)
- høyt blodtrykk (hypertensjon)
- hoste
- hoste opp blod (hemoptyse)
- smerter i munnen og halsen (orofaryngeal smerte)
- neseblødning (epistaksis)
- forstoppelse
- smerter i munnen
- forstørrelse av leveren (hepatomegali)
- utslett
- rød hud (erytem)
- muskelspasmer
- smerter ved vannlating (dysuri)
- brystmerter
- smerter
- generell svakhet (asteni)
- generell sykdomsfølelse (malaise)
- hevelse i hendene og føttene (perifert ødem)
- økning av visse typer enzymer i blodet
- endringer i blodsammensetningen
- reaksjon på transfusjon

Mindre vanlige (kan berøre inntil 1 av 100 personer):

- økning i antall hvite blodceller (leukocytose)
- allergisk reaksjon (overfølsomhet)
- avstøtning av transplantert benmarg (transplantat-mot-vert-sykdom)
- høye nivåer av urinsyre i blodet, noe som kan gi gikt (hyperurikemi) (økt urinsyre i blodet)
- leverskade forårsaket av blokkering av de små venene i leveren (veno-okklusiv sykdom)
- lungene fungerer ikke som de skal, noe som fører til kortpustethet (pustesvikt)
- hevelse og/eller væske i lungene (lungeødem)
- betennelse i lungene (interstitiell lungesykdom)
- unormale funn på røntgenbilder av lungene (lungeinfiltrering)
- lungeblødning
- mangel på oksygenopptak i lungene (hypoksi)
- klumpete hudutslett (makulopapuløst utslett)

- sykdom som forårsaker tap av beintetthet, gjør dem svakere, mer skrøpelige og utsatt for brudd (osteoporose)
- reaksjon på injeksjonsstedet

Sjeldne (kan berøre inntil 1 av 1000 personer):

- kraftig smerter i skjelett, bryst, mage eller ledd (sigdcelleanemi med krise)
- plutselig, livstruende allergisk reaksjon (anafylaktisk reaksjon)
- smerter og hevelse i ledd, tilsvarende gikt (pseudogikt)
- en endring i hvordan kroppen regulerer væsker i kroppen som kan føre til oppblåsthet (forstyrrelser i væskevolum)
- betennelse i blodkarene i huden (kutan vaskulitt)
- plommefargede, hovne, smertefulle sår på armer/ben, noen ganger i ansikt og nakke sammen med feber (Sweets syndrom)
- forverring av leddgikt
- unormal endring i urinen
- redusert beintetthet
- betennelse i hovedpulsåren (den store pulsåren som transporterer blod fra hjerte til kroppen). Se avsnitt 2
- dannelse av blodceller utenfor beinmargen (ekstramedullær hematopoese)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Ratiograstim

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på den utvendige esken etter Utløpsdato eller på den ferdigfylte sprøyten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C).

Innenfor holdbarhetsperioden og for bruk utenfor sykehus (ambulerende bruk), kan dette legemidlet tas ut av kjøleskapet (2 °C–8 °C) og oppbevares ved høyst romtemperatur (25 °C) i én enkelt periode på inntil 4 dager. Hvis det ikke brukes innen 4 dager, kan legemidlet settes tilbake i kjøleskapet (2 °C–8 °C) frem til utløpsdatoen. Kast sprøyter hvis de oppbevares over 8 °C i mer enn 4 dager.

Bruk ikke dette legemidlet hvis det er blakket eller det er partikler i det.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Ratiograstim

- Virkestoffet er filgrastim. Hver ml injeksjons-/infusjonsvæske inneholder 60 millioner internasjonale enheter [MIE] (600 mikrogram) filgrastim.
Ratiograstim 30 MIE/0,5 ml: hver ferdigfylte sprøyte inneholder 30 millioner internasjonale enheter [MIE] (300 mikrogram) filgrastim in 0,5 ml oppløsning.
Ratiograstim 48 MIE/0,8 ml: hver ferdigfylte sprøyte inneholder 48 millioner internasjonale enheter [MIE] (480 mikrogram) filgrastim in 0,8 ml oppløsning.

- Hjelpestoffer er: natriumhydroksid, iseddik, sorbitol, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Ratiograstim ser ut og innholdet i pakningen

Ratiograstim er en injeksjons-/infusjonsvæske i en ferdigfylt sprøyte med eller uten sikkerhetsutstyr. Ratiograstim er en klar og fargeløs oppløsning. Hver ferdigfylt sprøyte inneholder enten 0,5 ml eller 0,8 ml oppløsning.

Ratiograstim leveres i pakninger med 1, 5 eller 10 ferdigfylte sprøyter eller multipakninger med 10 (2 pakninger a 5) ferdigfylte sprøyter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

Tilvirker

Merckle GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

France

Laboratoires Biogaran
Tél: +33 800970109

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/YYYY}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu/>.

7. Informasjon for å injisere deg selv

Dette avsnittet inneholder informasjon om hvordan du kan gi deg selv injeksjoner med Ratiograstim. Det er viktig at du ikke forsøker å gi deg selv injeksjoner uten at du har fått spesiell trening av din lege eller sykepleier. Dersom du ikke er sikker på hvordan du gir deg selv injeksjoner eller du har spørsmål, ta kontakt med lege eller sykepleier for hjelp.

Det er også viktig at du kvitter deg med den brukte sprøyten i en tett beholder.

Hvordan injiserer jeg meg selv med Ratiograstim?

Du må injisere deg selv i vevet like under huden. Dette kalles en subkutan injeksjon. Du må sette injeksjonene til omtrent samme tid hver dag.

Utstyr som du trenger

For å gi deg selv en subkutan injeksjon trenger du:

- En ferdigfylt sprøyte med Ratiograstim
- Alkoholholdig tørkeserviett eller lignende
- En kanyletett beholder (plastboks som kan fås på sykehus eller apotek) slik at du trygt kan kvitte deg med sprøyten.

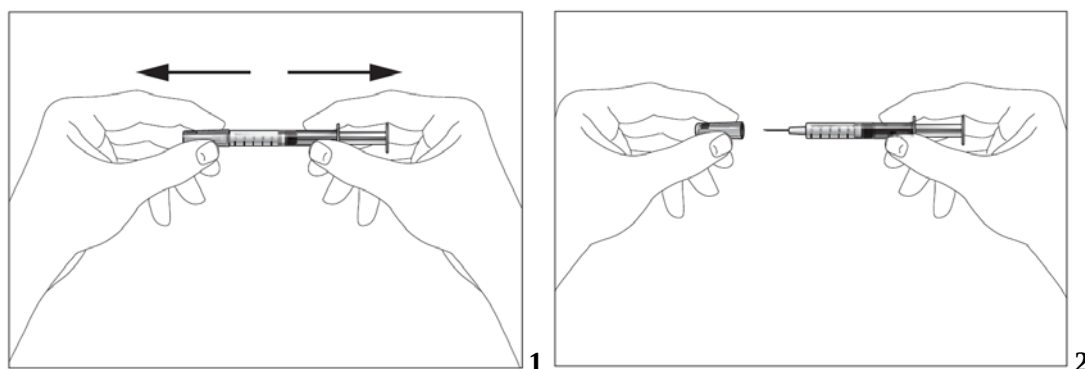
Hva skal jeg gjøre før jeg gir meg selv en subkutan injeksjon med Ratiograstim?

1. Forsøk å injisere på omtrent samme tid hver dag.
2. Ta den ferdigfylte sprøyten med Ratiograstim ut av kjøleskapet.
3. Sjekk utløpsdatoen på den ferdigfylte sprøyten etikett (EXP). Bruk den ikke hvis datoen har passert den siste dagen i måneden som vises.
4. Sjekk utseende på Ratiograstim. Det må være en klar og fargeløs væske. Hvis det er partikler i den må du ikke bruke den.
5. For en mer komfortabel injeksjon, la den ferdigfylte sprøyten stå i 30 minutter for å få romtemperatur, eller hold den forsiktig i hånden i noen få minutter. Varm ikke opp Ratiograstim på noen annen måte (for eksempel, varm den ikke i mikrobølgeovn eller i varmt vann).
6. Fjern **ikke** hetten på sprøyten før du er klar til å injisere.
7. **Vask hendene nøye.**
8. Finn en komfortabel, godt opplyst plass og sett alt slik at du kan nå det (ferdigfylt Ratiograstim-sprøyte og tørkeserviett med alkohol og kanyle-boks).

Hvordan forbereder jeg min Ratiograstim injeksjon?

Før du injiserer Ratiograstim må du gjøre følgende:

1. Hold sprøyten og ta dekslet forsiktig av nålen uten å vri. Dra rett ut som vist på bilde 1 og 2. Du må ikke røre nålen eller trykke på stempelet.

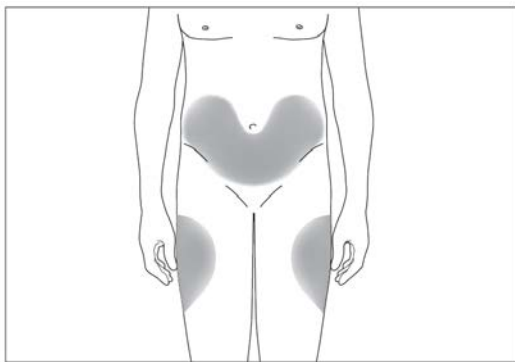


2. Du kan legge merke til en liten luftboble i den ferdigfylte sprøyten. Hvis det er luftbobler tilstede, kan du knipse forsiktig på sprøyten med fingrene til luftboblene stiger til toppen av sprøyten. Med sprøyten pekende oppover får du luften ut av sprøyten ved å trykke stempelet oppover.
3. Sprøyten har en skala på sylindren. Trykk stempelet opp til det antall (ml) på sprøyten som passer til den dosen av Ratiograstim som legen har foreskrevet.
4. Sjekk igjen for å være sikker på at den riktige dosen med Ratiograstim er i sprøyten.
5. Du kan nå bruke den ferdigfylte sprøyten.

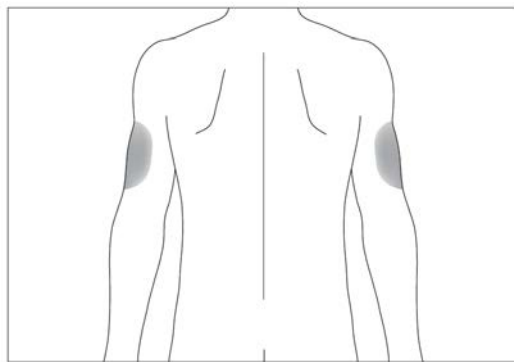
Hvor kan jeg sette injeksjonen?

De mest passende stedene å injisere deg selv er:

- Øverst på lårene, og
- Magen, unntatt områdene rundt navlen (se bilde 3)



3



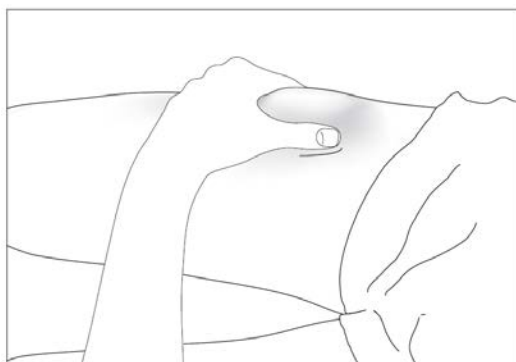
4

Hvis noen andre injiserer deg, kan de også bruke baksiden av armene (se bilde 4)

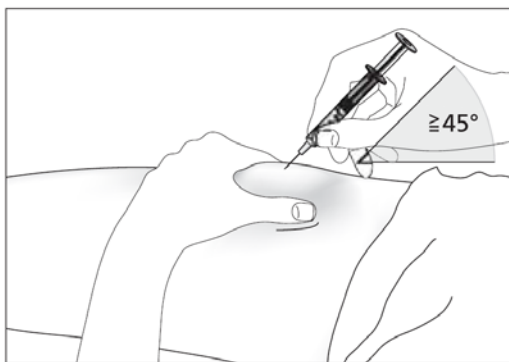
Det er best å skifte injeksjonssted hver dag for å unngå risiko for sårhet på noen av stedene.

Hvordan setter jeg injeksjonen?

1. Desinfiser huden med den alkoholholdige tørkeservietten og ta huden i en klype mellom tommel og pekefinger, uten å dra den (se bilde 5)
2. Sett nålen helt inn i huden som vist av din lege eller sykepleier (se bilde 6).
3. Trekk forsiktig i stemplet for å se at du ikke har punktert en blodåre. Hvis du ser blod i sprøyten, trekk ut nålen og injiser igjen et annet sted.
4. Injiser væsken sakte og jevnt, mens du holder huden i klype
5. Injiser bare den dosen legen har sagt deg.
6. Etter å ha injisert væsken, trekk ut nålen og slipp taket i huden.
7. Bruk bare hver sprøyte til en injeksjon. Bruk ikke noe Ratiograstim som kan være igjen i sprøyten.



5



6

Husk

Hvis du har problemer, vær ikke redd for å spørre lege eller sykepleier om hjelp og råd.

Kast av brukte sprøyter

- Sett ikke på hetten på brukte sprøyter
- Legg brukte sprøyter i kanyle-beholderen og oppbevar den utilgjengelig for barn.
- Fjern den fulle kanyle-bøtten som du har fått beskjed om av legen, sykepleieren eller apoteket.
- Kast aldri sprøyter som du har brukt i det normale husholdningsavfallet.

8. Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell

Ratiograstim inneholder ikke konserveringsmidler. Med hensyn til mulig risiko for mikrobiell kontaminasjon er Ratiograstim sprøyter bare til engangsbruk.

Utsiktet eksponering for frysetemperaturer har ingen uheldig påvirkning på stabiliteten av Ratiograstim.

Ratiograstim må ikke fortynnes i natriumklorid oppløsning. Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler unntatt dem som er nevnt nedenfor. Fortynnet filgrastim kan adsorberes av glass og plastmaterialer unntatt hvis det er fortynnet som nevnt nedenfor.

Ved behov kan Ratiograstim fortynnes i glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsløsning. Fortynning til en endelig konsentrasjon på mindre enn 0,2 MIE (2 µg) per ml anbefales ikke på noe tidspunkt. Oppløsningen bør visuelt inspiseres før bruk. Bare klar oppløsning uten partikler bør brukes. For pasienter behandlet med filgrastim fortynnet til konsentrasjoner under 1,5 MIE (15 µg) per ml bør humant serum albumin (HSA) tilsettes til en endelig konsentrasjon på 2 mg/ml. Eksempel: I et endelig injeksjonsvolum på 20 ml, skal en total dose på filgrastim på mindre enn 30 MIE (300 µg) gis med tilsetning av 0,2 ml humant albumin 200 mg/ml (20 %). Dersom det er fortynnet i glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsoppløsning er Ratiograstim kompatibelt med glass og en rekke plaststoffer, inkludert PVC, polyolefin (en kopolymer av polypropylen og polyetylen) og polypropylen.

Etter fortynning: Kjemisk og fysisk stabilitet av den fortynnede infusjonsoppløsningen er vist i 24 timer ved 2 °C-8 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør oppløsningen brukes umiddelbart. Dersom den ikke brukes umiddelbart har brukeren ansvar for oppbevaringstider og forhold før bruk, som normalt ikke bør være mer enn 24 timer ved 2 °C-8 °C, med mindre fortynningen har foregått under kontrollerte og godkjente aseptiske betingelser.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Ratiograstim 30 MIE/0,5 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning Ratiograstim 48 MIE/0,8 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning filgrastim

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Ratiograstim er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Ratiograstim
3. Hvordan du bruker Ratiograstim
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Ratiograstim
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
7. Informasjon for å injisere deg selv
8. Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell

1. Hva Ratiograstim er og hva det brukes mot

Hva Ratiograstim er

Ratiograstim er en vekstfaktor for hvite blodceller (granulocyttykolonistimulerende faktor) og tilhører en gruppe legemidler som kalles cytokiner. Vekstfaktorer er proteiner som produseres naturlig i kroppen, men som også kan fremstilles bioteknologisk til medisinsk bruk. Ratiograstim virker ved å stimulere benmargen til å produsere flere hvite blodceller.

Hva Ratiograstim brukes for

En reduksjon i antallet hvite blodceller (nøytropeni) kan oppstå av flere årsaker og gjør kroppen din mindre motstandsdyktig mot infeksjoner. Ratiograstim stimulerer benmargen til å produsere nye hvite celler raskt.

Ratiograstim kan brukes:

- til å øke antallet hvite blodceller etter behandling med kjemoterapi, for å forebygge infeksjoner;
- til å øke antallet hvite blodceller etter en benmargstransplantasjon, for å forebygge infeksjoner;
- før høydose kjemoterapi for å stimulere benmargen til å produsere flere stamceller som kan samles opp og gis tilbake til deg etter behandling. Disse kan tas fra deg eller fra en donor. Stamcellene går så tilbake i benmargen og produserer blodceller.
- til å øke antallet hvite blodceller, dersom du lider av alvorlig kronisk nøytropeni (reduert antall hvite blodceller), for å forebygge infeksjoner.
- hos pasienter med avansert HIV-infeksjon for å bidra til å redusere risikoen for infeksjoner.

2. Hva du må vite før du bruker Ratiograstim

Bruk ikke Ratiograstim

- dersom du er allergisk overfor filgrastim eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Ratiograstim.

Gi legen din beskjed før behandlingen starter **dersom du har:**

- sigdcelleanemi, da dette legemidlet kan forårsake sigdcellekrise.
- benskjørhet (osteoporose).

Informér legen din umiddelbart under behandling med Ratiograstim **dersom du:**

- får plutselige tegn på allergi, for eksempel utslett, kløe eller elveblest på huden, hevelser i ansiktet, på leppene, på tungen eller på andre deler av kroppen, kortpustethet, hvesende pust eller vanskeligheter med å puste, ettersom dette kan være tegn på en alvorlig allergisk reaksjon.
- opplever hevelse i ansiktet eller anklene, blod i urinen eller brun-farget urin eller du merker at du har mindre urinmengde enn vanlig(glomerulonefritt).
- får smerter i øvre, venstre del av magen, smerter under venstre ribben eller ytterst på venstre skulder (dette kan være symptomer på forstørret milt (splenomegali) eller mulig sprukket milt).
- merker uvanlige blødninger eller blåmerkedannelse (dette kan være symptomer på redusert antall blodplater (trombocytopeni), noe som reduserer blodets evne til å koagulere).
- har symptomer på betennelse i hovedpulsåren (den store blodåren som transporterer blod fra hjerte til kroppen). Dette er en sjelden bivirkning hos kreftpasienter og friske donorer. Symptomene kan omfatte feber, magesmerter, sykdomsfølelse, ryggsmerte og økning i betennelsesmarkører. Informér legen din hvis du opplever disse symptomene.

Tap av respons på filgrastim

Hvis du opplever tap av respons eller at du ikke opprettholder responsen på filgrastimbehandlingen vil legen undersøke årsakene til dette, blant annet om du har utviklet antistoffer som nøytraliserer effekten av filgrastim.

Legen ønsker kanskje å følge deg opp ekstra nøye, se avsnitt 4 i dette pakningsvedlegget.

Dersom du er en pasient med alvorlig kronisk nøytropeni, kan du ha risiko for å utvikle blodkreft (leukemi, myelodysplastisk syndrom (MDS)). Du bør snakke med legen din om risikoen for å utvikle blodkreft og om hvilke tester som må tas. Hvis du utvikler eller det er sannsynlig at du kommer til å utvikle blodkreft, skal du ikke bruke Ratiograstim, med mindre du får beskjed om dette av legen din.

Hvis du er stamcelledonor, må du være mellom 16 og 60 år.

Vær spesielt forsiktig med bruk av andre legemidler som stimulerer hvite blodceller

Ratiograstim tilhører en gruppe legemidler som stimulerer produksjonen av hvite blodceller. Helsepersonellet bør alltid registrere nøyaktig hvilket legemiddel du bruker.

Andre legemidler og Ratiograstim

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

Ratiograstim er ikke testet på gravide eller ammende kvinner.

Ratiograstim anbefales ikke under graviditet.

Det er viktig å fortelle legen din hvis du:

- er gravid eller ammer,
- tror du kan være gravid eller
- planlegger å bli gravid.

Hvis du blir gravid under behandling med Ratiograstim, må du informere legen din. Med mindre legen din gir deg en annen beskjed, må du slutte å amme når du bruker Ratiograstim.

Kjøring og bruk av maskiner

Ratiograstim kan ha en liten påvirkning på evnen din til å kjøre bil og bruke maskiner. Dette legemidlet kan forårsake svimmelhet. Det anbefales at du venter og ser hvordan du føler deg etter at du har tatt dette legemidlet før du kjører eller bruker maskiner.

Ratiograstim inneholder sorbitol

Dette legemidlet inneholder 50mg sorbitol i hver ml.

Til intravenøs bruk

Sorbitol er en kilde til fruktose. Hvis du (eller barnet ditt) har medfødt fruktoseintoleranse, en sjelden, arvelig sykdom, skal du (eller barnet ditt) ikke bruke dette legemidlet. Pasienter med medfødt fruktoseintoleranse kan ikke bryte ned fruktose og dette kan føre til alvorlige bivirkninger. Før dette legemidlet gis til deg (eller barnet ditt) må du informerer legen din, dersom du (eller barnet ditt) har medfødt fruktoseintoleranse eller hvis barnet ditt ikke lenger kan innta søt mat eller drikke fordi de føler seg dårlige, kaster opp eller opplever ubehag slik som oppblåst mage, magekramper og diaré.

Ratiograstim inneholder natrium

Dette legemiddelet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver ferdigfylte sprøyte, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Ratiograstim

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvordan gis Ratiograstim og hvor mye skal jeg ta?

Ratiograstim gis vanligvis som en daglig injeksjon i vevet rett under huden (subkutan injeksjon). Det kan også gis som en daglig, langsom injeksjon i en blodåre (intravenøsinfusjon). Vanlig dose varierer avhengig av sykdommen din og vekten din. Legen din forteller deg hvor mye Ratiograstim du skal ta.

Pasienter som får benmargstransplantasjon etter kjemoterapi:

Du vil vanligvis få din første dose med Ratiograstim minst 24 timer etter kjemoterapien og minst 24 timer etter at du fikk benmargstransplantasjon.

Du, eller personer som pleier deg, kan få opplæring i hvordan man gir subkutane injeksjoner slik at du kan fortsette med behandlingen hjemme. Du må imidlertid ikke forsøke dette med mindre du først har blitt riktig opplært av helsepersonellet som behandler deg.

Hvor lenge må jeg ta Ratiograstim?

Du må ta Ratiograstim inntil antallet hvite blodceller i kroppen din er normalt igjen. Blodprøver vil tas regelmessig for å overvåke antallet hvite blodceller i kroppen din. Legen din vil fortelle deg hvor lenge du må ta Ratiograstim.

Bruk hos barn

Ratiograstim brukes i behandling av barn som får kjemoterapi eller som har et alvorlig lavt antall hvite blodceller (nøytropeni). Doseringen for barn som får kjemoterapi er den samme som for voksne.

Dersom du tar for mye av Ratiograstim

Ikke øk dosen du har fått av legen din. Dersom du har brukt mer Ratiograstim enn du skulle, ta straks kontakt med legen eller apoteket.

Dersom du har glemt å ta Ratiograstim

Hvis du har glemt å ta en injeksjon eller du har injisert for lite, må du kontakte legen din så raskt som mulig. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Viktige bivirkninger

Det er viktig at du kontakter legen din øyeblikkelig:

- dersom du får en allergisk reaksjon, inkludert svakhet, blodtrykksfall, pustevansker, hevelse i ansiktet (anafylaksi), hudutslett, kløende utslett (urtikaria), opphovning av ansiktet, leppene, munnen, tungen eller halsen (angioødem) og kortpustethet (dyspné).
- dersom du får hoste, feber og pustevansker (dyspné), fordi dette kan være et tegn på Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS).
- dersom du får nyreskade (glomerulonefritt). Det har blitt observert nyreskade hos pasienter som har fått filgrastim. Kontakt lege umiddelbart hvis du opplever hevelse i ansiktet eller anklene, blod i urinen eller brun urin eller du merker at du har mindre urinmengde enn vanlig.
- hvis du opplever noe av de følgende eller en kombinasjon av de følgende bivirkningene:
 - hevelse eller hovenhet, noe som kan være forbundet med mindre hyppig vannlating, pustevansker, hevelse i mageregion og metthetsfølelse, og en generell tretthetsfølelse. Disse symptomene utvikler seg generelt raskt.

Det kan være symptomer på en lidelse som kalles ”kapillærlekkasjesyndrom” som fører til at blod lekker fra de mindre blodkarene inn i kroppen din og krever øyeblikkelig legehjelp.

- dersom du har noen av eller en kombinasjon av følgende bivirkninger:
 - feber eller skjelvinger eller en følelse av å være veldig kald, høy hjerterytme, forvirring eller desorientering, kortpustethet, ekstreme smerter eller ubehag og klam eller svett hud. Dette kan være symptomer på en tilstand som kalles «sepsis» (også kalt blodforgiftning), en kraftig infeksjon som gir hele kroppen en betennelsesreaksjon som kan være livstruende og krever øyeblikkelig medisinsk behandling.
- dersom du får smerter i øvre, venstre del av magen, smerter under venstre ribben eller smerter ytterst på skulderen, da det kan være et problem med milten (forstørret milt (splenomegali) eller sprukket milt).
- dersom du blir behandlet for alvorlig kronisk nøytropeni og du har blod i urinen (hematuri). Legen kan ta regelmessige urinprøver hvis du opplever denne bivirkningen, eller hvis det blir funnet proteiner i urinen din (proteinuri).

En vanlig bivirkning ved bruk av Ratiograstim er smerter i muskler eller knokler (muskel- og skjelettsmerter) som kan lindres ved å ta vanlige smertelindrende legemidler (analgetika). Hos pasienter som gjennomgår stamcelle- eller benmargstransplantasjon, kan transplantat-mot-vertsykdom (GvHD) forekomme. Dette betyr at donorcellene reagerer på pasienten som mottar transplantatet. Tegn og symptomer omfatter utslett på håndflatene eller under føttene og sår i munnen, magen, leveren, huden eller øynene, lungene, skjede og ledd.

Hos normale stamcelledonorer kan man se en økning i antallet hvite blodceller (leukocytose) og en reduksjon i antallet trombocytter, og disse vil bli overvåket av legen din.

Du kan oppleve følgende bivirkninger:

Svært vanlige (kan berøre mer enn 1 av 10 personer):

- redusert antall blodplater som reduserer blodets evne til å koagulere (trombocytopeni)
- lavt antall røde blodceller (anemi)

- hodepine
- diaré
- oppkast
- kvalme
- uvanlig håravfall eller tynnere hår (alopesi)
- tretthet (fatigue)
- sårhet og hevelse i slimhinnen i fordøyelseskanalen som går fra munnen til endetarmsåpningen (slimhinnebetennelse)
- feber (pyreksi)

Vanlige (kan berøre inntil 1 av 10 personer):

- betennelse i lungene(bronkitt)
- øvre luftveisinfeksjon
- urinveisinfeksjon
- nedsatt appetitt
- søvnproblemer (insomni)
- svimmelhet
- nedsatt følsomhet i sanseorgan, spesielt i huden (hypoestesi)
- prikking eller nummenhet i hendene eller føttene (parestesier)
- lavt blodtrykk (hypotensjon)
- høyt blodtrykk (hypertensjon)
- hoste
- hoste opp blod (hemoptyse)
- smerter i munnen og halsen (orofaryngeal smerte)
- neseblødning (epistaksis)
- forstoppelse
- smerter i munnen
- forstørrelse av leveren (hepatomegali)
- utslett
- rød hud (erytem)
- muskelspasmer
- smerter ved vannlating (dysuri)
- brystmerter
- smerter
- generell svakhet (asteni)
- generell sykdomsfølelse (malaise)
- hevelse i hendene og føttene (perifert ødem)
- økning av visse typer enzymer i blodet
- endringer i blodsammensetningen
- reaksjon på transfusjon

Mindre vanlige (kan berøre inntil 1 av 100 personer):

- økning i antall hvite blodceller (leukocytose)
- allergisk reaksjon (overfølsomhet)
- avstøtning av transplantert benmarg (transplantat-mot-vert-sykdom)
- høye nivåer av urinsyre i blodet, noe som kan gi gikt (hyperurikemi) (økt urinsyre i blodet)
- leverskade forårsaket av blokkering av de små venene i leveren (veno-okklusiv sykdom)
- lungene fungerer ikke som de skal, noe som fører til kortpustethet (pustesvikt)
- hevelse og/eller væske i lungene (lungeødem)
- betennelse i lungene (interstitiell lungesykdom)
- unormale funn på røntgenbilder av lungene (lungeinfiltrering)
- lungeblødning
- mangel på oksygenopptak i lungene (hypoksi)
- klumpete hudutslett (makulopapuløst utslett)

- sykdom som forårsaker tap av beintetthet, gjør dem svakere, mer skrøpelige og utsatt for brudd (osteoporose)
- reaksjon på injeksjonsstedet

Sjeldne (kan berøre inntil 1 av 1000 personer):

- kraftig smerter i skjelett, bryst, mage eller ledd (sigdcelleanemi med krise)
- plutselig, livstruende allergisk reaksjon (anafylaktisk reaksjon)
- smerter og hevelse i ledd, tilsvarende gikt (pseudogikt)
- en endring i hvordan kroppen regulerer væsker i kroppen som kan føre til oppblåsthet (forstyrrelser i væskevolum)
- betennelse i blodkarene i huden (kutan vaskulitt)
- plommefargede, hovne, smertefulle sår på armer/ben, noen ganger i ansikt og nakke sammen med feber (Sweets syndrom)
- forverring av leddgikt
- unormal endring i urinen
- redusert beintetthet
- betennelse i hovedpulsåren (den store pulsåren som transporterer blod fra hjerte til kroppen). Se avsnitt 2
- dannelse av blodceller utenfor beinmargen (ekstramedullær hematopoese)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Ratiograstim

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på den utvendige esken etter Utløpsdato eller på den ferdigfylte sprøyten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C).

Innenfor holdbarhetsperioden og for bruk utenfor sykehus (ambulerende bruk), kan dette legemidlet tas ut av kjøleskapet (2 °C–8 °C) og oppbevares ved høyst romtemperatur (25 °C) i én enkelt periode på inntil 4 dager. Hvis det ikke brukes innen 4 dager, kan legemidlet settes tilbake i kjøleskapet (2 °C–8 °C) frem til utløpsdatoen. Kast sprøyter hvis de oppbevares over 8 °C i mer enn 4 dager.

Bruk ikke dette legemidlet hvis det er blakket eller det er partikler i det.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Ratiograstim

- Virkestoffet er filgrastim. Hver ml injeksjons-/infusjonsvæske inneholder 60 millioner internasjonale enheter [MIE] (600 mikrogram) filgrastim.
Ratiograstim 30 MIE/0,5 ml: hver ferdigfylte sprøyte inneholder 30 millioner internasjonale enheter [MIE] (300 mikrogram) filgrastim in 0,5 ml oppløsning.
Ratiograstim 48 MIE/0,8 ml: hver ferdigfylte sprøyte inneholder 48 millioner internasjonale enheter [MIE] (480 mikrogram) filgrastim in 0,8 ml oppløsning.

- Hjelpestoffer er: natriumhydroksid, iseddik, sorbitol, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Ratiograstim ser ut og innholdet i pakningen

Ratiograstim er en injeksjons-/infusjonsvæske i en ferdigfylt sprøyte med eller uten sikkerhetsutstyr. Ratiograstim er en klar og fargeløs oppløsning. Hver ferdigfylt sprøyte inneholder enten 0,5 ml eller 0,8 ml oppløsning.

Ratiograstim leveres i pakninger med 1, 5 eller 10 ferdigfylte sprøyter eller multipakninger med 10 (2 pakninger a 5) ferdigfylte sprøyter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

Tilvirker

Merckle GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

France

Laboratoires Biogaran
Tél: +33 800970109

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/YYYY}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu/>.

7. Informasjon for å injisere deg selv

Dette avsnittet inneholder informasjon om hvordan du kan gi deg selv injeksjoner med Ratiograstim. Det er viktig at du ikke forsøker å gi deg selv injeksjoner uten at du har fått spesiell trening av din lege eller sykepleier. Dersom du ikke er sikker på hvordan du gir deg selv injeksjoner eller du har spørsmål, ta kontakt med lege eller sykepleier for hjelp.

Hvordan injiserer jeg meg selv med Ratiograstim?

Du må injisere deg selv i vevet like under huden. Dette kalles en subkutan injeksjon. Du må sette injeksjonene til omtrent samme tid hver dag.

Utstyr som du trenger

For å gi deg selv en subkutan injeksjon trenger du:

- En ferdigfylt sprøyte med Ratiograstim
- Alkoholholdig tørkeserviett eller lignende

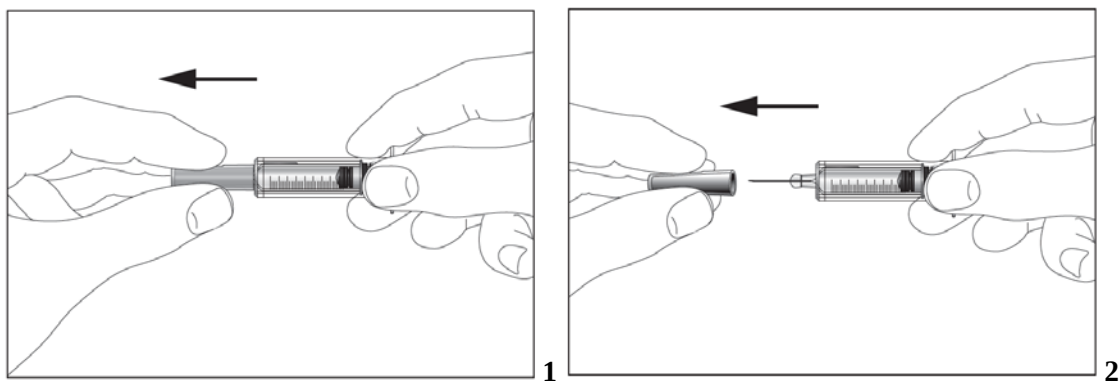
Hva skal jeg gjøre før jeg gir meg selv en subkutan injeksjon med Ratiograstim?

1. Forsøk å injisere på omtrent samme tid hver dag.
2. Ta den ferdigfylte sprøyten med Ratiograstim ut av kjøleskapet.
3. Sjekk utløpsdatoen på den ferdigfylte sprøyten etikett (EXP). Bruk den ikke hvis datoen har passert den siste dagen i måneden som vises.
4. Sjekk utseende på Ratiograstim. Det må være en klar og fargeløs væske. Hvis det er partikler i den må du ikke bruke den.
5. For en mer komfortabel injeksjon, la den ferdigfylte sprøyten stå i 30 minutter for å få romtemperatur, eller hold den forsiktig i hånden i noen få minutter. Varm ikke opp Ratiograstim på noen annen måte (for eksempel, varm den ikke i mikrobølgeovn eller i varmt vann).
6. Fjern **ikke** hetten på sprøyten før du er klar til å injisere.
7. **Vask hendene nøye.**
8. Finn en komfortabel, godt opplyst plass og sett alt slik at du kan nå det (ferdigfylt Ratiograstim-sprøyte og tørkeserviett med alkohol).

Hvordan forbereder jeg min Ratiograstim injeksjon?

Før du injiserer Ratiograstim må du gjøre følgende:

1. Hold sprøyten og ta dekslet forsiktig av nålen uten å vri. Dra rett ut som vist på bilde 1 og 2. Du må ikke røre nålen eller trykke på stempelet.

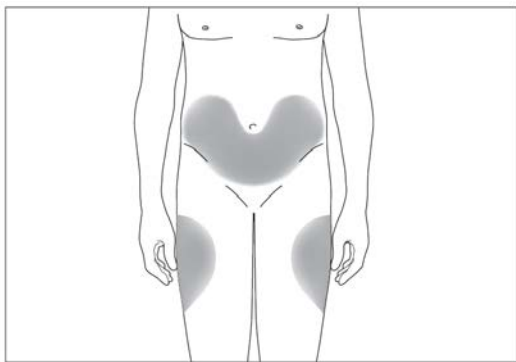


2. Du kan legge merke til en liten luftboble i den ferdigfylte sprøyten. Hvis det er luftbobler tilstede, kan du knipse forsiktig på sprøyten med fingrene til luftboblene stiger til toppen av sprøyten. Med sprøyten pekende oppover får du luften ut av sprøyten ved å trykke stempelet oppover.
3. Sprøyten har en skala på cylinderen. Trykk stempelet opp til det antall (ml) på sprøyten som passer til den dosen av Ratiograstim som legen har foreskrevet.
4. Sjekk igjen for å være sikker på at den riktige dosen med Ratiograstim er i sprøyten.
5. Du kan nå bruke den ferdigfylte sprøyten.

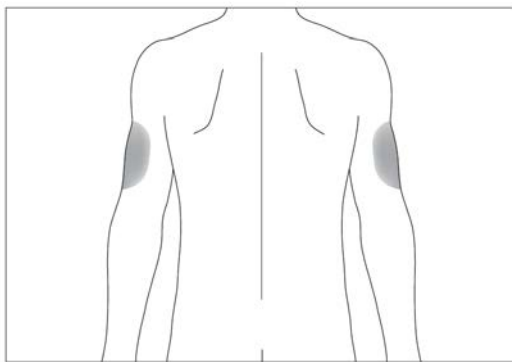
Hvor kan jeg sette injeksjonen?

De mest passende stedene å injisere deg selv er:

- Øverst på lårene, og
- Magen, unntatt områdene rundt navlen (se bilde 3)



3



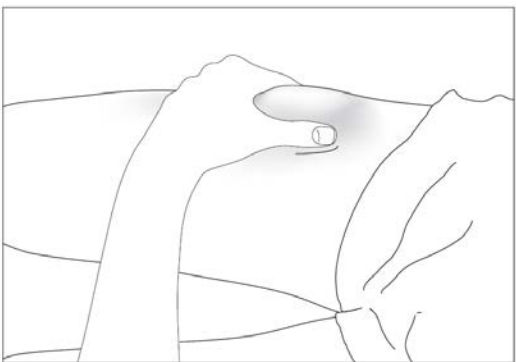
4

Hvis noen andre injiserer deg, kan de også bruke baksiden av armene (se bilde 4)

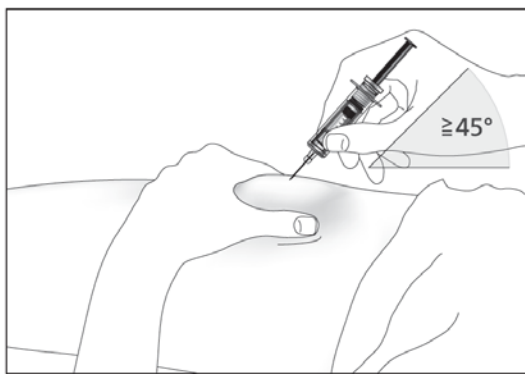
Det er best å skifte injeksjonssted hver dag for å unngå risiko for sårhet på noen av stedene.

Hvordan setter jeg injeksjonen?

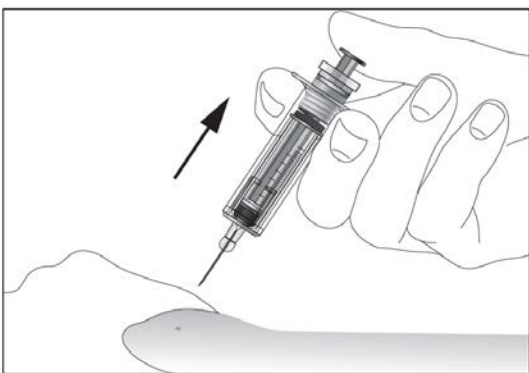
1. Desinfiser huden med den alkoholholdige tørkeservietten og ta huden i en klype mellom tommel og pekefinger, uten å dra den (se bilde 5)
2. Sett nålen helt inn i huden som vist av din lege eller sykepleier (se bilde 6).
3. Trekk forsiktig i stemplet for å se at du ikke har punktert en blodåre. Hvis du ser blod i sprøyten, trekk ut nålen og injiser igjen et annet sted.
4. Injiser væsken sakte og jevnt, mens du holder huden i klype
5. Injiser bare den dosen legen har sagt deg.
6. Fjern sprøyten fra injeksjonsstedet med tommelen på stempelet (se figur 7). Hold nålen vendt bort fra deg og andre som er til stede, og aktiver sikkerhetsanordningen ved å trykke hardt på stempelet (se figur 8). Du vil høre en klukkelyd som bekrefter at sikkerhetsanordningen er aktivert. Nålen dekkes da av en beskyttende hylse, slik at du ikke kan stikke deg selv.



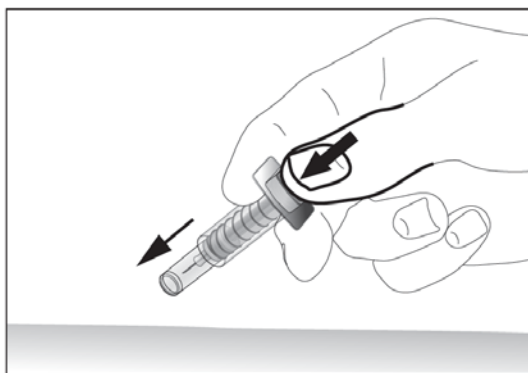
5



6



7



8

Husk

Hvis du har problemer, vær ikke redd for å spørre lege eller sykepleier om hjelp og råd.

Kast av brukte sprøyter

- Sikkerhetsanordningen forebygger stikkskader etter bruk, slik at ingen særskilte sikkerhetsforanstaltninger er nødvendige ved avfallshåndteringen. Fjern brukte sprøyter med sikkerhetsutstyr som du har fått beskjed om av legen, sykepleieren eller apoteket

8. Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell

Ratiograstim inneholder ikke konserveringsmidler. Med hensyn til mulig risiko for mikrobiell kontaminasjon er Ratiograstim sprøyter bare til engangsbruk.

Utsiktet eksponering for frysetemperaturer har ingen uheldig påvirkning på stabiliteten av Ratiograstim.

Ratiograstim må ikke fortynnes i natriumklorid oppløsning. Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler unntatt dem som er nevnt nedenfor. Fortynnet filgrastim kan adsorberes av glass og plastmaterialer unntatt hvis det er fortynnet som nevnt nedenfor.

Ved behov kan Ratiograstim fortynnes i glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsløsning. Fortynning til en endelig konsentrasjon på mindre enn 0,2 MIE (2 µg) per ml anbefales ikke på noe tidspunkt. Oppløsningen bør visuelt inspiseres før bruk. Bare klar oppløsning uten partikler bør brukes. For pasienter behandlet med filgrastim fortynnet til konsentrasjoner under 1,5 MIE (15 µg) per ml bør humant serum albumin (HSA) tilsettes til en endelig konsentrasjon på 2 mg/ml. Eksempel: I et endelig injeksjonsvolum på 20 ml, skal en total dose på filgrastim på mindre enn 30 MIE (300 µg) gis med tilsetning av 0,2 ml humant albumin 200 mg/ml (20 %). Dersom det er fortynnet i glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsoppløsning er Ratiograstim kompatibelt med glass og en rekke plaststoffer, inkludert PVC, polyolefin (en kopolymer av polypropylen og polyetylen) og polypropylen.

Etter fortynning: Kjemisk og fysisk stabilitet av den fortynnete infusjonsoppløsningen er vist i 24 timer ved 2 °C-8 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør oppløsningen brukes umiddelbart. Dersom den ikke brukes umiddelbart har brukeren ansvar for oppbevaringstider og forhold før bruk, som normalt ikke bør være mer enn 24 timer ved 2 °C-8 °C, med mindre fortynningen har foregått under kontrollerte og godkjente aseptiske betingelser.