

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ratiograstim 30 MUI/0,5 ml solución inyectable y para perfusión
Ratiograstim 48 MUI/0,8 ml solución inyectable y para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución inyectable y para perfusión contiene 60 millones de unidades internacionales (MUI) (600 µg) de filgrastim.

Ratiograstim 30 MUI/0,5 ml solución inyectable y para perfusión

Cada jeringa precargada contiene 30 MUI (300 µg) de filgrastim en 0,5 ml de solución inyectable y para perfusión.

Ratiograstim 48 MUI/0,8 ml solución inyectable y para perfusión

Cada jeringa precargada contiene 48 MUI (480 µg) de filgrastim en 0,8 ml de solución inyectable y para perfusión.

Filgrastim (factor metionil-recombinante estimulador de las colonias de granulocitos humanos) se obtiene por tecnología DNA recombinante en *Escherichia coli* K802.

Excipiente con efecto conocido

Cada ml de solución contiene 50 mg de sorbitol.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable y para perfusión

Solución, transparente e incolora

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Ratiograstim está indicado para reducir la duración de la neutropenia y la incidencia de neutropenia febril en pacientes con tratamiento quimioterápico citotóxico establecido para neoplasias (a excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos) y en la reducción de la duración de la neutropenia en los pacientes sometidos a tratamiento mieloablatoivo seguido de trasplante de médula ósea y que se considere presenten un riesgo elevado de neutropenia grave prolongada.

La eficacia y seguridad de filgrastim es similar en adultos y en niños en tratamiento quimioterápico citotóxico.

Ratiograstim está indicado para la movilización de las células progenitoras de sangre periférica (PBPC).

En pacientes, tanto niños como adultos, con neutropenia congénita grave, cíclica o idiopática, con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $\leq 0,5 \times 10^9/l$, y con una historia de infecciones graves o recurrentes, está indicada la administración prolongada de Ratiograstim para aumentar el recuento de neutrófilos y reducir la incidencia y duración de los acontecimientos relacionados con las infecciones.

Ratiograstim está indicado en el tratamiento de la neutropenia persistente (RAN igual o inferior a $1,0 \times 10^9/l$) en pacientes con infección avanzada por VIH, para reducir el riesgo de infecciones bacterianas cuando no sea adecuado el empleo de otras opciones para tratar la neutropenia.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con filgrastim solo deberá administrarse en colaboración con un centro especializado en oncología con experiencia en tratamientos con factores de estimulación de colonias de granulocitos (G-CSF) y hematología y que disponga de aparatos de diagnóstico necesarios. Los procedimientos de movilización y aféresis deben de llevarse a cabo en colaboración con un centro de oncología-hematología que posea una aceptable experiencia en este campo y donde pueda realizarse la monitorización de las células progenitoras hematopoyéticas de forma adecuada.

Quimioterapia citotóxica establecida

Posología

La dosis recomendada de filgrastim es de 0,5 MUI (5 μg)/kg/día. La primera dosis de filgrastim deberá administrarse al menos 24 horas después de la quimioterapia citotóxica.

Durante los ensayos clínicos randomizados se utilizó una dosis subcutánea de 23 MUI (230 μg)/m²/día (4,0-8,4 μg /kg/día).

La dosis diaria de filgrastim se debe mantener hasta sobrepasar el nadir teórico de neutrófilos y hasta que el recuento de neutrófilos retorne a su rango normal. Después de quimioterapia tradicional en tumores sólidos, linfomas y leucemias linfoblásticas se requiere un tratamiento de hasta 14 días para alcanzar este objetivo. Tras el tratamiento de inducción y consolidación en pacientes con leucemia mieloide aguda, la duración del tratamiento puede ser bastante mayor (hasta 38 días) dependiendo del tipo, posología y pautas de administración de la quimioterapia citotóxica utilizada.

Los pacientes sometidos a quimioterapia citotóxica experimentan un aumento transitorio del recuento de neutrófilos que ocurre típicamente 1-2 días después de iniciar la administración de filgrastim. Sin embargo, no se debe suspender el tratamiento con filgrastim hasta que haya pasado el nadir teórico de neutrófilos y el recuento celular retorne a su rango normal, para obtener una respuesta terapéutica mantenida. No se recomienda, por tanto, la interrupción prematura del tratamiento con filgrastim antes de alcanzar el nadir teórico de neutrófilos.

Forma de administración

Filgrastim puede administrarse como una inyección subcutánea diaria o como una perfusión intravenosa diaria diluida en solución para perfusión de glucosa al 5 % durante 30 minutos (ver sección 6.6). La vía subcutánea es la preferida en la mayoría de los casos. Existen algunas datos procedentes de un estudio de administración de dosis únicas que indican que la dosificación por vía intravenosa puede acortar la duración del efecto. La relevancia clínica de este hallazgo en relación con la administración de dosis múltiples no está clara. La vía de administración de elección debe depender de la situación clínica individual.

Pacientes tratados con terapia mieloablativa seguida de trasplante de médula ósea

Posología

La dosis inicial recomendada de filgrastim es de 1,0 MUI (10 μg)/kg/día.

La primera dosis de filgrastim debe administrarse al menos 24 horas después de la quimioterapia citotóxica y al menos 24 horas después de la perfusión de la médula ósea.

Una vez sobrepasado el nadir de neutrófilos, la dosis diaria de filgrastim se ajustará según la respuesta celular obtenida de la siguiente forma:

Recuento de neutrófilos	Ajuste de la dosis de filgrastim
>1,0 x 10 ⁹ /l durante 3 días consecutivos	Reducir a 0,5 MUI (5 µg)/kg/día
Si el RAN permanece >1,0 x 10 ⁹ /l durante 3 días consecutivos más	Interrumpir el tratamiento con filgrastim
Si el RAN desciende a <1,0 x 10 ⁹ /l durante el período de tratamiento, se deberá ajustar de nuevo la dosis de filgrastim de acuerdo con los pasos anteriormente indicados	

RAN = recuento absoluto de neutrófilos

Forma de administración

Filgrastim puede administrarse como una perfusión intravenosa de 30 minutos o 24 horas o bien como una perfusión subcutánea continua de 24 horas. Filgrastim debe diluirse en 20 ml de solución para perfusión de glucosa al 5 % (ver sección 6.6).

Para la movilización de PBPC en pacientes sometidos a terapia mielosupresora o mieloablativa seguida de autotrasplante de PBPC

Posología

La dosis recomendada de filgrastim cuando se administra en monoterapia para la movilización de PBPC es de 1,0 MUI (10 µg)/kg/día durante un periodo de 5 a 7 días consecutivos. Tiempo de leucoféresis: suele ser suficiente la realización de 1 o 2 leucoféresis en los días 5 y 6 de tratamiento. En otras circunstancias, puede ser necesaria la realización de leucoféresis adicionales. La administración de filgrastim debe mantenerse hasta la realización de la última leucoféresis.

La dosis recomendada de filgrastim para movilizar PBPC tras una quimioterapia mielosupresora es de 0,5 MUI (5µg)/kg/día desde el primer día tras concluir la quimioterapia hasta sobrepasar el nadir teórico de neutrófilos y hasta el momento en que el recuento de estas células alcance los niveles normales. Se debe realizar la leucoféresis en el período comprendido entre el aumento de RAN de <0,5 x 10⁹/l a >5,0 x 10⁹/l. En aquellos pacientes que no hayan sido sometidos a quimioterapia intensiva, suele ser suficiente la realización de una única leucoféresis. En otras circunstancias, se recomienda la realización de leucoféresis adicionales.

Forma de administración

Uso de filgrastim para la movilización de PBPC cuando se usa solo:

Filgrastim puede administrarse como una perfusión subcutánea continua durante 24 horas o como una inyección subcutánea. Para las perfusiones, filgrastim debe diluirse en 20 ml de solución para perfusión de glucosa al 5 % (ver sección 6.6).

Uso de filgrastim para la movilización de PBPC tras quimioterapia mielosupresora:

Filgrastim se debe administrar mediante inyección subcutánea.

Para la movilización de PBPC en donantes sanos previa al trasplante alogénico de PBPC

Posología

Para la movilización de PBPC en donantes sanos, filgrastim debe administrarse a dosis de 1,0 MUI (10 µg)/kg/día durante 4 o 5 días consecutivos. Las leucoféresis deben iniciarse en el día 5 y, si fuera necesario, continuar el día 6 con objeto de obtener 4×10^6 células CD34⁺/kg de peso del receptor.

Forma de administración

Filgrastim se debe administrar mediante inyección subcutánea.

Pacientes con neutropenia crónica grave (NCG)

Posología

Neutropenia congénita

La dosis inicial recomendada es de 1,2 MUI (12 µg)/kg/día que se puede administrar como dosis única o dividida en varias tomas.

Neutropenia idiopática o cíclica

La dosis inicial recomendada es de 0,5 MUI (5 µg)/kg/día que se puede administrar en dosis única o dividida en varias tomas.

Ajuste de la dosis

Filgrastim se debe administrar diariamente en inyección subcutánea hasta que el recuento de neutrófilos haya alcanzado y mantenido un nivel por encima de $1,5 \times 10^9/l$. Una vez alcanzada la respuesta se establecerá la dosis mínima efectiva para mantener este nivel. Si se desea mantener un nivel de neutrófilos adecuado, es necesaria la administración diaria de filgrastim a largo plazo. La dosis inicial se puede duplicar o dividir por la mitad al cabo de 1 a 2 semanas de tratamiento, dependiendo de la respuesta del paciente. Luego, la dosis se puede ajustar individualmente en intervalos de 1 - 2 semanas con el fin de mantener un recuento medio de neutrófilos entre $1,5 \times 10^9/l$ y $10 \times 10^9/l$. En los pacientes con infecciones graves se puede proceder a un aumento más rápido de la dosis. En los ensayos clínicos, el 97 % de los pacientes que respondieron al tratamiento presentaron una respuesta completa a dosis de $\leq 2,4$ MUI (24 µg)/kg/día. En pacientes con NCG, no se ha establecido la seguridad a largo plazo de la administración de filgrastim por encima de 2,4 MUI (24 µg)/kg/día.

Forma de administración

Neutropenia congénita, idiopática o cíclica:

Filgrastim se debe administrar mediante inyección subcutánea.

Pacientes con infección por VIH

Posología

Para la recuperación de la neutropenia

La dosis inicial recomendada de filgrastim es 0,1 MUI (1 µg)/kg/día administrado diariamente, ajustando la dosis hasta un máximo de 0,4 MUI (4 µg)/kg/día hasta que el recuento de neutrófilos haya alcanzado y mantenido un nivel de (RAN $> 2,0 \times 10^9/l$). En los ensayos clínicos, >90 % de los pacientes respondieron a estas dosis, recuperándose de la neutropenia en una mediana de 2 días.

En un pequeño número de pacientes (< 10 %) se necesitaron dosis de hasta 1,0 MUI (10 µg)/kg/día para revertir la neutropenia.

Para mantener el recuento normal de neutrófilos

Una vez alcanzada la recuperación de la neutropenia, se establecerá la dosis mínima efectiva para mantener este nivel. Se recomienda comenzar el ajuste de dosis administrando 30 MUI (300 µg)/día cada dos días. Dependiendo del RAN del paciente podrá ser necesario continuar con el ajuste de la dosis con objeto de mantener el recuento de neutrófilos > 2,0 x 10⁹/l. En los ensayos clínicos, se requirió la administración de 30 MUI (300 µg)/día de 1 a 7 días a la semana para mantener el RAN > 2,0 x 10⁹/l, siendo la mediana de la frecuencia de dosis de 3 días a la semana. Puede ser necesaria una administración prolongada para mantener el RAN > 2,0 x 10⁹/l.

Forma de administración

Reversión de la neutropenia o mantenimiento del recuento normal de neutrófilos:
Filgrastim se debe administrar mediante inyección subcutánea.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Los ensayos clínicos con filgrastim incluyeron un número reducido de pacientes de edad avanzada, pero no se ha realizado ningún estudio especial en este grupo de población, por lo que no se puede dar ninguna recomendación posológica específica

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

Los estudios de filgrastim en pacientes con alteración grave de la función hepática o renal demuestran que el perfil farmacodinámico y farmacocinético es similar al observado en individuos normales. Por lo tanto, en estos casos no se requiere ajuste de dosis

Uso pediátrico en la NCG y Cáncer

El sesenta y cinco por ciento de los pacientes estudiados en el programa de ensayo sobre NCG eran menores de 18 años. La eficacia del tratamiento fue evidente en este grupo de edad, que incluía a la mayoría de los pacientes con neutropenia congénita. No se observó ninguna diferencia en el perfil de seguridad de los pacientes pediátricos tratados por NCG.

Los datos procedentes de estudios clínicos en pacientes pediátricos indican que la seguridad y eficacia de filgrastim es similar en adultos y niños tratados con quimioterapia citotóxica.

Las dosis recomendadas en pacientes pediátricos tratados con quimioterapia citotóxica mielosupresora son las mismas que en adultos.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias y precauciones especiales en todas las indicaciones

Hipersensibilidad

Se ha notificado hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, que ocurrieron durante el tratamiento inicial o posterior en pacientes tratados con filgrastim. Se debe suspender la administración de

Ratiograstim de forma definitiva en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa. No se debe administrar filgrastim a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a filgrastim o pegfilgrastim.

Efectos adversos pulmonares

Se han notificado reacciones adversas pulmonares, en particular enfermedad pulmonar intersticial, tras la administración de G-CSF. Los pacientes con antecedentes recientes de infiltrados pulmonares o neumonía pueden presentar un riesgo mayor. La aparición de síntomas respiratorios como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltrados pulmonares y deterioro en la función pulmonar, puede ser un indicio preliminar del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). En estos casos, se debe suspender la administración de filgrastim y administrar el tratamiento apropiado.

Glomerulonefritis

Se ha notificado glomerulonefritis en pacientes tratados con filgrastim y pegfilgrastim. En general, las manifestaciones de glomerulonefritis se resuelven después de la reducción de la dosis o la retirada de filgrastim y pegfilgrastim. Se recomienda el control con análisis de orina.

Síndrome de fuga capilar

Se ha notificado síndrome de fuga capilar, que puede ser potencialmente mortal si se retrasa el tratamiento, tras la administración de G-CSF, que se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Los pacientes que presentan síntomas del síndrome de fuga capilar deben supervisarse estrechamente y recibir el tratamiento sintomático habitual, que puede incluir la necesidad de cuidados intensivos (ver sección 4.8).

Esplenomegalia y rotura esplénica

Se han notificado casos, en general asintomáticos, de esplenomegalia y rotura esplénica en pacientes y donantes sanos después de la administración de filgrastim. Algunos casos de rotura esplénica fueron mortales. Por lo tanto, se debe vigilar el tamaño del bazo de forma cuidadosa (p. ej., mediante exploración clínica o ecografía). Se debe considerar un diagnóstico de rotura esplénica en los donantes y/o pacientes que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro. La progresión del aumento del tamaño del bazo en los pacientes con NCG disminuyó o cesó al reducir la dosis de filgrastim y solo un 3 % de los pacientes requirieron una esplenectomía.

Crecimiento de células malignas

El factor estimulante de las colonias de granulocitos puede promover el crecimiento *in vitro* de las células mieloides y pueden también observarse efectos similares en las células no mieloides *in vitro*.

Síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide crónica

La seguridad y la eficacia de la administración de filgrastim en los pacientes con síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide crónica no se conocen todavía. Filgrastim no está indicado en estas enfermedades. Debe ponerse especial cuidado en distinguir el diagnóstico de leucemia mieloide crónica en transformación blástica del de la leucemia mieloide aguda.

Leucemia mieloide aguda

Debido a los pocos datos disponibles sobre seguridad y eficacia en los pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) secundaria, filgrastim debe administrarse con precaución. No se ha establecido la seguridad

y la eficacia de la administración de filgrastim en pacientes <55 años con LMA *de novo* y buena citogenética (t(8;21), t(15;17) e inv(16)).

Trombocitopenia

Se ha notificado trombocitopenia en pacientes tratados con filgrastim. El recuento de plaquetas se debe controlar de forma cuidadosa, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento con filgrastim. En los pacientes con neutropenia crónica grave que desarrollen trombocitopenia (recuento de plaquetas <100 x 10⁹/l), se debe valorar la posibilidad de interrumpir de manera temporal el tratamiento con filgrastim o de reducir su dosis.

Leucocitosis

Se han observado recuentos leucocitarios de 100 x 10⁹/l o superiores en menos del 5 % de los pacientes con cáncer tratados con filgrastim en dosis superiores a 0,3 MUI/kg/día (3 µg/kg/día). No se ha notificado ningún efecto adverso directamente atribuible a este grado de leucocitosis. Sin embargo, dada la posibilidad de que aparezcan reacciones asociadas a esta leucocitosis tan intensa, se debe controlar periódicamente el recuento de leucocitos durante el tratamiento con filgrastim. Si el recuento leucocitario supera un nivel de 50 x 10⁹/l después del nadir teórico, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con filgrastim. No obstante, durante el periodo de administración de filgrastim para la movilización de PBPC, se debe suspender o reducir la dosis de filgrastim si el recuento de leucocitos aumenta hasta >70 x 10⁹/l.

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. La tasa de generación de anticuerpos contra filgrastim es generalmente baja. Como con todos los productos biológicos, se generan anticuerpos de unión; sin embargo, hasta el momento no se han asociado con una actividad neutralizante.

Aortitis

Se ha notificado aortitis después de la administración de G-CSF en sujetos sanos y en pacientes con cáncer. Los síntomas experimentados incluyeron fiebre, dolor abdominal, malestar general, dolor de espalda y aumento de los marcadores inflamatorios (p. ej., proteína C reactiva y recuento de leucocitos). En la mayoría de los casos, la aortitis se diagnosticó mediante TC y normalmente remitió tras la retirada de G-CSF. Ver también la sección 4.8.

Advertencias y precauciones especiales relacionadas con las comorbilidades

Precauciones especiales en enfermedades de células falciformes o con rasgo de células falciformes

Se han notificado crisis de células falciformes, en algunos casos con desenlace mortal, en pacientes con enfermedad de células falciformes o con rasgo de células falciformes tratados con filgrastim. El médico debe tener cuidado al prescribir filgrastim en pacientes con enfermedad de células falciformes o con rasgo de células falciformes.

Osteoporosis

El control de la densidad ósea puede estar indicado en pacientes con enfermedad ósea osteoporótica subyacente y que reciban tratamiento continuado con filgrastim durante más de 6 meses.

Precauciones especiales en pacientes con cáncer

Filgrastim no se debe utilizar para aumentar la dosis de quimioterapia citotóxica por encima de las pautas posológicas establecidas.

Riesgos asociados con el aumento de la dosis de la quimioterapia

Se debe tener especial cuidado con los pacientes tratados con quimioterapia a altas dosis, ya que no se ha demostrado una mejora de los resultados obtenidos sobre el tumor y la intensificación de las dosis de quimioterapia puede conducir a una mayor toxicidad cardíaca, pulmonar, neurológica y dermatológica (consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de los distintos agentes quimioterápicos utilizados).

Efecto de la quimioterapia en los eritrocitos y trombocitos

El tratamiento con filgrastim en monoterapia no impide la trombocitopenia y la anemia secundarias a la quimioterapia mielosupresora. Debido a la posibilidad de recibir dosis más altas de quimioterapia (p. ej., dosis completas de acuerdo con el protocolo prescrito), el paciente puede estar expuesto a un mayor riesgo de trombocitopenia y anemia. Por ello, es recomendable realizar controles periódicos del recuento plaquetario y del hematocrito. Deberán tomarse medidas de precaución especiales cuando se administren agentes quimioterápicos, tanto solos como combinados, con capacidad conocida para producir trombocitopenia grave.

Se ha demostrado que el uso de PBPC movilizadas por filgrastim reduce la intensidad y la duración de la trombocitopenia tras la quimioterapia mielosupresora o mieloablativa.

Síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda en pacientes con cáncer de mama y cáncer de pulmón

En el estudio observacional poscomercialización, el síndrome mielodisplásico (SMD) y la leucemia mieloide aguda (LMA) se han asociado con el uso de pegfilgrastim, otra terapia con G-CSF, en combinación con quimioterapia y/o radioterapia en pacientes con cáncer de mama y cáncer de pulmón. No se ha observado una asociación similar entre filgrastim y el SMD/LMA. Sin embargo, se debe monitorizar a los pacientes con cáncer de mama y pacientes con cáncer de pulmón para detectar la aparición de signos y síntomas de SMD/LMA.

Otras precauciones especiales

Aún no se conoce el efecto de filgrastim en los pacientes con una reducción considerable de los progenitores mieloides. Filgrastim actúa fundamentalmente sobre los precursores de los neutrófilos, aumentando el recuento de estas células. Por eso, la respuesta podría disminuir en los pacientes con disminución de las células precursoras (como aquellos tratados con radioterapia o quimioterapia intensiva, o aquellos con infiltración tumoral de médula ósea).

Se han notificado de forma ocasional trastornos vasculares, incluidas enfermedades venooclusivas y alteraciones del volumen de fluidos, en pacientes tratados con dosis altas de quimioterapia seguidas de trasplante.

Se han notificado casos de enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) y muertes en pacientes tratados con G-CSF tras un trasplante alogénico de médula ósea (ver las secciones 4.8 y 5.1).

El aumento de la actividad hematopoyética de la médula ósea en respuesta a la terapia con el factor de crecimiento se ha asociado con gammagrafías óseas anormales transitorias. Esto se debe tener en cuenta a la hora de interpretar los resultados de dichas pruebas.

Precauciones especiales en pacientes con movilización de PBPC

Movilización

No hay datos comparativos aleatorizados prospectivamente de los dos métodos de movilización recomendados (filgrastim solo o en combinación con quimioterapia mielosupresora) dentro de la misma población de pacientes. El grado de variación entre cada paciente y las pruebas de laboratorio de las células CD34⁺ muestran que es difícil establecer una comparación directa entre los diferentes estudios. Por tanto, es difícil recomendar un método óptimo. La elección del método de movilización debe considerarse en relación con los objetivos globales del tratamiento para cada paciente en particular.

Exposición previa a agentes citotóxicos

Los pacientes que han sido sometidos a una terapia mielosupresora previa muy extensiva pueden no manifestar una movilización suficiente de PBPC como para alcanzar el rendimiento mínimo recomendado ($\geq 2,0 \times 10^6$ /células CD34⁺/kg) o una aceleración de la recuperación plaquetaria del mismo grado.

Algunos agentes citotóxicos muestran una especial toxicidad sobre el reservorio progenitor hematopoyético y ello puede afectar negativamente a la movilización de las células progenitoras. Agentes como el melfalán, la carmustina (BCNU) y el carboplatino, cuando se administran durante periodos prolongados previos al intento de movilización de las células progenitoras, pueden reducir el rendimiento del mismo. Sin embargo, la administración de melfalán, carboplatino o BCNU junto con filgrastim ha mostrado ser eficaz en la movilización de las células progenitoras. Cuando se contemple la posibilidad de realizar un trasplante de PBPC, se recomienda planificar el procedimiento de movilización de células madre al comienzo del periodo de tratamiento del paciente. En estos pacientes, debe prestarse especial atención al número de células progenitoras movilizadas antes de administrar altas dosis de quimioterapia. Si los rendimientos no son adecuados, según los criterios citados anteriormente, se deben considerar otras formas alternativas de tratamiento que no requieran apoyo de células progenitoras.

Valoración del rendimiento de células progenitoras

Se recomienda prestar especial atención al método de cuantificación para valorar el número de células progenitoras recolectadas en los pacientes tratados con filgrastim. Los resultados de los análisis de la citometría de flujo del número de células CD34⁺ varían en función de la metodología utilizada en cada caso y, por lo tanto, deben interpretarse con precaución las recomendaciones numéricas basadas en los estudios realizados en otros laboratorios.

Los análisis estadísticos de la relación entre el número de células CD34⁺ reinfundidas y la velocidad de recuperación plaquetaria tras altas dosis de quimioterapia indican que dicha relación es compleja pero continua.

La recomendación de un rendimiento mínimo de $\geq 2,0 \times 10^6$ /células CD34⁺/kg se basa en las experiencias publicadas que tuvieron como resultado una reconstitución hematológica adecuada. Los rendimientos superiores parecen correlacionarse con una recuperación más rápida y los inferiores con una recuperación más lenta.

Precauciones especiales en donantes sanos sometidos a movilización de PBPC

La movilización de PBPC no ofrece ningún beneficio clínico directo a los donantes sanos y solamente debe considerarse en el marco de un trasplante alogénico de células madre.

La movilización de PBPC solamente debe considerarse en donantes que cumplan los criterios de elegibilidad clínicos y de laboratorio estándar para la donación de células madre, prestando especial atención a los valores hematológicos y a las infecciones.

No se han realizado evaluaciones de la seguridad y la eficacia de filgrastim en donantes sanos <16 años o >60 años.

Después de la administración de filgrastim y de los procedimientos de leucoféresis se ha observado trombocitopenia transitoria (plaquetas <100 x 10⁹/l) en el 35 % de los sujetos estudiados. Entre ellos, se notificaron dos casos con plaquetas <50 x 10⁹/l que se atribuyeron al procedimiento de leucoféresis.

En caso de ser necesaria más de una leucoféresis, se debe prestar especial atención a los donantes que antes de la leucoféresis tengan plaquetas <100 x 10⁹/l; en general, no se recomienda realizar aféresis si el recuento de plaquetas es <75 x 10⁹/l.

No deben realizarse leucoféresis a donantes tratados con anticoagulantes o con alteraciones conocidas de la hemostasia.

Los donantes tratados con G-CSF para la movilización de las PBPC deben controlarse hasta que los índices hematológicos vuelvan a los valores normales.

Precauciones especiales para los receptores de PBPC alogénicas movilizadas con filgrastim

Los datos disponibles indican que las interacciones inmunológicas entre el injerto alogénico de PBPC y el receptor pueden estar asociadas a un mayor riesgo de EICH aguda o crónica que el trasplante de médula ósea.

Precauciones especiales en los pacientes con NCG

Filgrastim no se debe administrar a pacientes con neutropenia congénita grave que desarrollen leucemia o muestren evidencia de evolución leucémica.

Hemograma

Existen también otros cambios del hemograma como la anemia y el aumento transitorio de los progenitores mieloides que obligan a vigilar cuidadosamente los recuentos celulares.

Transformación hacia leucemia o síndrome mielodisplásico

Conviene establecer cuidadosamente el diagnóstico de NCG para diferenciarlo de otros trastornos hematopoyéticos como la anemia aplásica, la mielodisplasia y la leucemia mieloide. Antes del tratamiento debe realizarse un hemograma completo con fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas, así como un estudio de la morfología de la médula ósea y del cariotipo.

Se ha observado una baja frecuencia (aproximadamente el 3 %) de síndrome mielodisplásico (SMD) o leucemia en los pacientes con NCG incluidos en ensayos clínicos que recibieron tratamiento con filgrastim. Esta observación solo se ha hecho en pacientes con neutropenia congénita. El SMD y las leucemias son complicaciones naturales de la enfermedad y su relación con el tratamiento de filgrastim es incierta. Un subgrupo de aproximadamente el 12 % de pacientes cuyas evaluaciones citogenéticas fueron normales en condiciones basales presentaron posteriormente anomalías, incluida una monosomía 7, en las evaluaciones repetidas sistemáticas. No está claro en la actualidad si el tratamiento a largo plazo de los pacientes con NCG los predispone a sufrir anomalías citogenéticas, SMD o transformación leucémica. Se

recomienda efectuarles exámenes morfológicos y citogenéticos de la médula ósea a intervalos regulares (aproximadamente cada 12 meses).

Otras precauciones especiales

Se deben excluir las causas que provoquen neutropenia transitoria, como es el caso de las infecciones víricas.

La hematuria fue frecuente y se observó proteinuria en un pequeño número de pacientes, por lo que es necesario efectuar análisis periódicos de la orina para vigilar estas complicaciones.

La seguridad y la eficacia del filgrastim no están establecidas en los recién nacidos ni en los pacientes con neutropenia autoinmune.

Precauciones especiales en pacientes con infección por VIH

Hemograma

El RAN debe monitorizarse cuidadosamente, en especial durante las primeras semanas de tratamiento con filgrastim. Algunos pacientes responden rápidamente a la dosis inicial de filgrastim con un aumento considerable del recuento de neutrófilos. Se recomienda la medición diaria del RAN durante los 2-3 primeros días de tratamiento con filgrastim. A partir de entonces, se recomienda medir el RAN al menos dos veces por semana durante las dos primeras semanas y, posteriormente, una vez a la semana o una vez cada dos semanas durante la terapia de mantenimiento. Durante la administración intermitente de 30 MUI (300 µg)/día de filgrastim pueden producirse grandes fluctuaciones del RAN a lo largo del tiempo. Con objeto de determinar el nadir o nivel valle del RAN del paciente, se recomienda que se tomen muestras sanguíneas para medir el RAN inmediatamente antes de la administración de cualquier dosis prevista de filgrastim.

Riesgos asociados con dosis más altas de medicamentos mielosupresores

El tratamiento con filgrastim solo no evita la trombocitopenia ni la anemia causadas por los medicamentos mielosupresores. Como consecuencia de la posibilidad de recibir dosis más altas o un mayor número de estos medicamentos con el tratamiento con filgrastim, el paciente puede presentar un riesgo mayor de desarrollar trombocitopenia y anemia. Se recomienda vigilar los recuentos sanguíneos de forma regular (ver más arriba).

Infecciones y tumores malignos causantes de mielosupresión

La neutropenia puede deberse a la infiltración de la médula ósea por infecciones oportunistas como, por ejemplo, el complejo *Mycobacterium avium* o a tumores malignos como los linfomas. En los pacientes con tumores malignos o infecciones que han infiltrado la médula ósea, se debe considerar la administración de un tratamiento adecuado para dichos trastornos, además de la administración de filgrastim para el tratamiento de la neutropenia. No están bien establecidos los efectos del filgrastim sobre la neutropenia causada por infecciones o tumores malignos con infiltración de la médula ósea.

Para todos los pacientes

Sorbitol

Ratiograstim contiene sorbitol (E420). Se debe tener en cuenta el efecto aditivo de los medicamentos que contienen fructosa (o sorbitol) administrados de forma concomitante y la ingesta de fructosa (o sorbitol) en la dieta.

Para administración por vía intravenosa

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deben recibir este medicamento a menos que sea estrictamente necesario. Los bebés y los niños (menores de 2 años de edad) podrían no estar diagnosticados de IHF. Los medicamentos (que contienen sorbitol/fructosa) que se administran por vía intravenosa pueden resultar potencialmente mortales y deben estar contraindicados en esta población a menos que exista una necesidad clínica absoluta y no exista ninguna otra alternativa disponible. Antes de recibir este medicamento, se debe revisar detalladamente la historia clínica del paciente en cuanto a los síntomas de IHF.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por jeringa precargada; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se ha establecido completamente la seguridad y eficacia de filgrastim administrado el mismo día que la quimioterapia citotóxica mielosupresora. No se recomienda el empleo de filgrastim desde 24 horas antes hasta 24 horas después de la quimioterapia, debido a la sensibilidad de las células mieloides, en fase de replicación rápida, a la quimioterapia citotóxica mielosupresora. Las evidencias preliminares provenientes de un pequeño número de pacientes tratados concomitantemente con filgrastim y 5-Fluorouracilo indican que se puede exacerbar la gravedad de la neutropenia.

Todavía no se ha investigado en ensayos clínicos la posible interacción con otros factores de crecimiento hematopoyético o citocinas.

Debido a que el litio estimula la liberación de neutrófilos, es probable que potencie el efecto de filgrastim. Aunque no se ha investigado formalmente, no hay evidencia de que esta interacción pueda ser nociva.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de filgrastim en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Se ha observado una mayor incidencia de pérdidas embrionarias en los conejos sujetos a múltiples elevados de las dosis de exposición clínica y en la presencia de toxicidad materna (ver sección 5.3). En la literatura médica hay publicaciones que demuestran el paso transplacentario de filgrastim en la mujer embarazada.

No se recomienda el uso de filgrastim durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si filgrastim/metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con filgrastim tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Filgrastim no afectó a la capacidad reproductiva ni a la fertilidad en ratas hembra y macho (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de filgrastim sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se pueden producir mareos tras la administración de filgrastim (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

a. Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más graves que se pueden producir durante el tratamiento con filgrastim incluyen: reacción anafiláctica, acontecimientos adversos pulmonares graves (p. ej., neumonía intersticial y SDRA), síndrome de fuga capilar, esplenomegalia grave/rotura esplénica, transformación hacia síndrome mielodisplásico o leucemia en pacientes con NCG, EICH en pacientes que han recibido un trasplante alogénico de médula ósea o un trasplante de células progenitoras de sangre periférica y crisis de células falciformes en pacientes con enfermedad de células falciformes.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son pirexia, dolor musculoesquelético (que incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético y/o cervicalgia), anemia, vómitos y náuseas. En los ensayos clínicos en pacientes con cáncer, el dolor musculoesquelético fue leve o moderado en un 10 % de los pacientes y grave en un 3 % de los pacientes.

b. Tabla de reacciones adversas

Los datos de la siguiente tabla describen las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos y las comunicaciones espontáneas. Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos adversos se organizan en orden decreciente de gravedad.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas			
	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)
Infecciones e infestaciones		Sepsis Bronquitis Infección del tracto respiratorio superior Infección del tracto urinario		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia Anemia ^c	Esplenomegalia ^a Hemoglobina disminuida ^c	Leucocitosis ^a	Rotura esplénica ^a Anemia de células falciformes con crisis
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad Hipersensibilidad al medicamento ^a Enfermedad del injerto contra el huésped ^b	Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Apetito disminuido ^c Lactato deshidrogenasa elevada en sangre	Hiperuricemia Ácido úrico elevado en sangre	Glucosa disminuida en sangre Pseudogota ^a (condrocalcinosis por pirofosfato) Alteraciones del volumen de los fluidos

Trastornos psiquiátricos		Insomnio		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea ^a	Mareos Hipoestesia Parestesia		
Trastornos vasculares		Hipertensión Hipotensión	Enfermedad venooclusiva ^d	Síndrome de fuga capilar ^a Aortitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hemoptisis Disnea Tos ^a Dolor orofaríngeo ^{a,c} Epistaxis	Síndrome de distrés respiratorio agudo ^a Fallo respiratorio ^a Edema pulmonar ^a Hemorragia pulmonar Enfermedad pulmonar intersticial ^a Infiltración pulmonar ^a Hipoxia	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea ^{a,c} Vómitos ^{a,c} Náuseas ^a	Dolor oral Estreñimiento ^c		
Trastornos hepatobiliares		Hepatomegalia Fosfatasa alcalina elevada en sangre	Aspartato aminotransferasa elevada Gammaglutamiltransferasa elevada	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia ^a	Erupción ^a Eritema	Erupción maculopapular	Vasculitis cutánea ^a Síndrome de Sweets (dermatosis neutrófila aguda febril)

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético ^c	Espasmos musculares	Osteoporosis	Densidad ósea disminuida Exacerbación de la artritis reumatoide
Trastornos renales y urinarios		Disuria Hematuria	Proteinuria	Glomerulonefritis Anormalidad de la orina
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga ^a Inflamación de la mucosa ^a Pirexia	Dolor torácico ^a Dolor ^a Astenia ^a Malestar ^e Edema periférico ^e	Reacción en la zona de inyección	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Reacción a la transfusión ^e		

^a Ver sección c (Descripción de reacciones adversas seleccionadas).

^b Se han notificado casos de EICH y muertes en pacientes tras el trasplante alogénico de medula ósea (ver sección c).

^c Incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético y/o cervicalgia.

^d Los casos se observaron en la experiencia poscomercialización en pacientes que se sometieron a un trasplante de medula ósea o a la movilización de PBPC.

^e Reacciones adversas con mayor incidencia en pacientes tratados con filgrastim en comparación con placebo y relacionados con las secuelas del tumor maligno subyacente o la quimioterapia citotóxica.

c. Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipersensibilidad

En los ensayos clínicos y la experiencia poscomercialización se han notificado reacciones de hipersensibilidad, que incluyen anafilaxia, erupción, urticaria, angioedema, disnea e hipotensión durante el tratamiento inicial o posterior. En general, estas reacciones fueron más frecuentes tras la administración intravenosa. En algunos casos, los síntomas reaparecieron tras la readministración del fármaco, lo que sugiere la existencia de una relación causal. Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con Ratiograstim en aquellos pacientes que experimenten alguna reacción alérgica grave.

Acontecimientos adversos pulmonares

En los ensayos clínicos y la experiencia poscomercialización se han notificado acontecimientos adversos pulmonares, que incluyen enfermedad pulmonar intersticial, edema pulmonar e infiltración pulmonar que evolucionaron hacia fallo respiratorio o síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), que pueden llegar a ser mortales (ver sección 4.4).

Esplenomegalia y rotura esplénica

Se han notificado casos de esplenomegalia y rotura esplénica tras la administración de filgrastim. Algunos casos de rotura esplénica fueron mortales (ver sección 4.4).

Síndrome de fuga capilar

Se han notificado casos de síndrome de fuga capilar con el uso de factores estimuladores de colonias de granulocitos. Estos casos se produjeron generalmente en pacientes con enfermedades malignas avanzadas, sepsis, tratados con múltiples medicamentos quimioterápicos o sometidos a aféresis (ver sección 4.4).

Vasculitis cutánea

Se han notificado casos de vasculitis cutánea en pacientes tratados con filgrastim. Se desconoce el mecanismo de la vasculitis en pacientes que reciben filgrastim. Se ha notificado vasculitis cutánea con el uso prolongado del medicamento en el 2 % de los pacientes con NCG.

Leucocitosis

Se observó leucocitosis (glóbulos blancos [GB] $>50 \times 10^9/l$) en el 41 % de los donantes sanos y trombocitopenia transitoria (plaquetas $<100 \times 10^9/l$) después de la administración de filgrastim y se observó leucoféresis en el 35 % de los donantes (ver sección 4.4).

Síndrome de Sweet

Se han notificado casos de síndrome de Sweet (dermatosis neutrófila febril aguda) en pacientes tratados con filgrastim.

Pseudogota (condrocalcinosis por pirofosfato)

Se ha notificado pseudogota (condrocalcinosis por pirofosfato) en pacientes con cáncer tratados con filgrastim.

EICH

Se han notificado casos de EICH y muertes en pacientes que recibieron G-CSF tras el trasplante alogénico de médula ósea (ver las secciones 4.4 y 5.1).

d. Población pediátrica

Datos de estudios clínicos en pacientes pediátricos indican que la seguridad y eficacia de filgrastim son similares en adultos y en niños que reciben quimioterapia citotóxica, lo que sugiere que la farmacocinética de filgrastim no cambia con la edad. La única reacción adversa consistentemente notificada fue el dolor musculoesquelético, que no cambia respecto a la experiencia en la población adulta.

No hay datos suficientes para evaluar el uso de filgrastim en pacientes pediátricos.

e. Otras poblaciones especiales

Uso geriátrico

No se han observado diferencias globales en la seguridad y eficacia en los pacientes mayores de 65 años en comparación con los pacientes adultos jóvenes (>18 años) que reciben quimioterapia citotóxica, y, en

la experiencia clínica, no se han identificado diferencias entre las respuestas de los pacientes de edad avanzada y los adultos jóvenes.

No hay datos suficientes para evaluar el uso de filgrastim en pacientes geriátricos en otras indicaciones aprobadas de filgrastim.

Pacientes pediátricos con NCG

Se han notificado casos de densidad ósea disminuida y osteoporosis en pacientes pediátricos con NCG que reciben tratamiento crónico con filgrastim.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

No se han establecido los efectos de la sobredosis de filgrastim.

La interrupción del tratamiento con filgrastim se acompaña, habitualmente, de una disminución del 50 % de los neutrófilos circulantes al cabo de 1-2 días y de una normalización al cabo de 1-7 días.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunoestimulantes, factores estimulantes de colonias, código ATC: L03AA02

Ratiograstim es un medicamento biosimilar. La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

G-CSF humano es una glucoproteína que regula la producción y liberación de los neutrófilos funcionales de la médula ósea. Ratiograstim contiene r-metHuG-CSF (filgrastim) que aumenta considerablemente el recuento de neutrófilos en sangre periférica a las 24 horas y mínimamente el de monocitos. Filgrastim también induce un leve aumento de los eosinófilos y basófilos circulantes con relación a los valores iniciales en algunos pacientes con NCG; alguno de estos pacientes muestran eosinofilia o basofilia ya antes del tratamiento. El incremento de los neutrófilos depende de la dosis, cuando se aplica la posología recomendada. Los neutrófilos producidos en respuesta a filgrastim muestran una función normal o superior a la habitual, de acuerdo con las pruebas de la función quimiotáctica y fagocitaria. Después de interrumpir el tratamiento con filgrastim, el recuento de neutrófilos circulantes se reduce un 50 % al cabo de 1-2 días y se normaliza en un plazo de 1 a 7 días.

El empleo de filgrastim en pacientes sometidos a quimioterapia citotóxica reduce de forma significativa la incidencia, gravedad y duración de la neutropenia y de la neutropenia febril. El tratamiento con filgrastim reduce significativamente la duración de la neutropenia febril, el uso de antibióticos y la hospitalización, pero no la incidencia de fiebre o infecciones documentadas, después del tratamiento de inducción con quimioterapia en la leucemia mieloide aguda o tras una terapia mieloablativa seguida de trasplante de

médula ósea. No se redujo la duración de la fiebre en los pacientes sometidos a terapia mieloablativa seguida de trasplante de médula ósea.

La administración de filgrastim, bien en monoterapia o tras la quimioterapia, moviliza las células progenitoras hematopoyéticas a sangre periférica. Estas PBPC autógenas se pueden recolectar y transfundir después de altas dosis de terapia citotóxica, bien junto con trasplante de médula ósea o en lugar de éste. La transfusión de las PBPC acelera la recuperación hematopoyética, reduciendo el período de riesgo de complicaciones hemorrágicas y la necesidad de transfusiones plaquetarias.

Los receptores de trasplante alogénico de PBPC movilizadas con filgrastim experimentaron una recuperación hematopoyética significativamente más rápida que los tratados con trasplante alogénico de médula ósea, resultando en una disminución significativa del tiempo hasta la recuperación de las plaquetas sin soporte externo.

Un estudio retrospectivo europeo que evaluó el uso de G-CSF tras un trasplante alogénico de médula ósea en pacientes con leucemias agudas sugirió indicios de un aumento del riesgo de EICH, mortalidad relacionada con el tratamiento (MRT) y mortalidad cuando se administraba G-CSF. En un estudio retrospectivo internacional independiente en pacientes con leucemias mielógenas agudas y crónicas, no se observó efecto alguno sobre el riesgo de EICH, MRT ni mortalidad. Un metanálisis de estudios de trasplantes alogénicos, que incluyó los resultados de nueve ensayos prospectivos aleatorizados, 8 estudios retrospectivos y 1 estudio de casos-control, no detectó efecto alguno sobre los riesgos de EICH aguda, EICH crónica ni mortalidad temprana relacionada con el tratamiento.

Riesgo relativo (IC al 95 %) de EICH y MRT tras el tratamiento con G-CSF después de un trasplante de médula ósea					
<i>Publicación</i>	<i>Período de estudio</i>	<i>N</i>	<i>EICH aguda de grado II-IV</i>	<i>EICH crónica</i>	<i>MRT</i>
Metanálisis (2003)	1986-2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Estudio retrospectivo europeo (2004)	1992-2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Estudio retrospectivo internacional (2006)	1995-2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)
^a El análisis incluye estudios con trasplante de médula ósea durante este período; algunos estudios utilizaron GM-CSF (factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos).					
^b El análisis incluye a pacientes que recibieron trasplantes de médula ósea durante este período.					

El empleo de filgrastim para la movilización de PBPC en donantes sanos previo al trasplante alogénico de PBPC, permite obtener $\geq 4 \times 10^6$ células CD34⁺ por kilo de peso del receptor en la mayoría de los donantes después de dos leucoféresis. En donantes sanos se administra una dosis de 10 µg/kg/día vía subcutánea durante 4 a 5 días consecutivos.

El empleo de filgrastim en pacientes, tanto niños como adultos, con NCG (neutropenia congénita grave, cíclica e idiopática) induce un aumento mantenido del recuento absoluto de neutrófilos en sangre periférica y reduce el número de infecciones y procesos relacionados.

La administración de filgrastim a pacientes con infección por VIH mantiene el recuento de neutrófilos en los niveles normales permitiendo la administración de la medicación antiviral y/u otras medicaciones

mielosupresoras. No hay evidencia de que los pacientes con infección por VIH tratados con filgrastim presenten un aumento de la replicación del VIH.

Como otros factores de crecimiento hematopoyéticos, *in vitro* el G-CSF ha demostrado tener propiedades estimuladoras sobre las células endoteliales humanas.

Se ha evaluado la eficacia y la seguridad de Ratiograstim en estudios randomizados, controlados y de fase III, en pacientes con cáncer de pecho, de pulmones y linfoma no Hodgkin. No hay diferencias clínicamente significativas entre Ratiograstim y el producto de referencia con respecto a la duración de la neutropenia grave y la incidencia de la neutropenia febril.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

En estudios randomizados, ciegos, a dosis única y cruzados en 196 voluntarios sanos se observó que el perfil farmacocinético de Ratiograstim fue comparable al del producto de referencia tras una administración subcutánea e intravenosa.

El aclaramiento de filgrastim sigue una farmacocinética de primer orden, tras su administración subcutánea e intravenosa. La semivida de eliminación de filgrastim es de aproximadamente 3,5 horas con un aclaramiento aproximado de 0,6 ml/min/kg. La perfusión continua de filgrastim a lo largo de periodos de hasta de 28 días en pacientes que se recuperan de un autotrasplante de médula ósea no se asocia a acumulación farmacológica y las semividas de eliminación son comparables. Existe una correlación lineal positiva entre la dosis y la concentración sérica del filgrastim tanto si se administra por vía intravenosa como subcutánea. Las concentraciones séricas se mantienen por encima de 10 ng/ml durante 8 a 16 horas después de la administración subcutánea de las dosis recomendadas. El volumen de distribución en la sangre es de aproximadamente 150 ml/kg.

En pacientes con cáncer, el perfil farmacocinético de Ratiograstim y el del producto de referencia fue similar tanto tras una sola como una repetida administración.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Filgrastim se ha estudiado en ensayos de toxicidad a dosis repetidas de hasta 1 año de duración que han revelado cambios atribuibles a las acciones farmacológicas esperadas, incluidos aumentos en el recuento de leucocitos, hiperplasia mieloide en la médula ósea, granulocitopoyesis extramedular y aumento del tamaño del bazo. Todos estos cambios han revertido tras la interrupción del tratamiento.

Los efectos de filgrastim en el desarrollo prenatal han sido estudiados en ratas y conejos. La administración intravenosa (80 µg/kg/día) de filgrastim en conejos durante el periodo de organogénesis resultó ser tóxica para la madre, se incrementaron los abortos espontáneos y la pérdida posterior a la implantación, y se observó disminución del tamaño promedio de la camada viva y del peso fetal.

Según los datos obtenidos a partir de otros productos de filgrastim similares al producto de referencia, se observaron hallazgos comparables, además de un incremento de las malformaciones fetales a 100 µg/kg/día, una dosis tóxica materna que equivale a una exposición sistémica de aproximadamente 50-90 veces la exposición observada en los pacientes tratados con la dosis clínica de 5 µg/kg/día. En este estudio, la concentración máxima sin efecto adverso observado para la toxicidad embriofetal fue de 10 µg/kg/día, la cual equivale a una exposición sistémica de aproximadamente 3-5 veces la exposición observada en los pacientes tratados con la dosis clínica.

En ratas preñadas, no se ha observado toxicidad materna ni fetal a dosis de hasta 575 µg/kg/día. La crías de las ratas que recibieron filgrastim durante el periodo perinatal y los periodos de lactancia presentaron

retraso en la diferenciación externa y retraso en el crecimiento (≥ 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$) y una ligera reducción de la tasa de supervivencia (100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$).

No se han observado efectos en la fertilidad de ratas macho o hembra con filgrastim.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ácido acético glacial
Hidróxido de sodio
Sorbitol (E420)
Polisorbato 80
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Ratiograstim no debe diluirse con una solución de cloruro sódico.

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en sección 6.6.

Filgrastim diluido, puede adsorberse al vidrio y materiales plásticos, excepto cuando esta diluido como se menciona en la sección 6.6

6.3 Periodo de validez

30 meses

Tras la dilución: la estabilidad química y física de la solución diluida para perfusión ha sido demostrada durante 24 horas almacenada entre 2 y 8 °C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe ser usado inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, el tiempo y las condiciones de almacenamiento de la solución diluida son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían sobrepasar las 24 horas entre 2 y 8 °C, a no ser que la dilución se haya realizado en condiciones de asepsia validadas y controladas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Dentro de su periodo de validez y para su uso ambulatorio, el medicamento puede sacarse de la nevera (2 °C – 8 °C) y almacenarse a una temperatura de hasta 25 °C durante un único periodo de hasta 4 días. Si el medicamento no se ha usado en esos 4 días, se debe volver a refrigerar (2 °C – 8 °C) hasta la fecha de caducidad. Se deben eliminar las jeringas almacenadas a más de 8 °C durante más de 4 días.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Jeringas precargadas de vidrio tipo I con una aguja de acero inoxidable permanentemente incorporada con o sin dispositivo de seguridad para prevenir pincharse con la aguja y su reutilización.

Ratiograstim 30 MUI/0.5 ml solución inyectable y para perfusión

Envases con 1, 5 o 10 jeringas precargadas de 0,5 ml de solución o envases múltiples con 10 (2 cajas de 5) jeringas precargadas de 0,5 ml de solución.

Ratiograstim 48 MUI/0,8 ml solución inyectable y para perfusión

Envases con 1, 5 o 10 jeringas precargadas de 0,8 ml de solución o envases múltiples con 10 (2 cajas de 5) jeringas precargadas de 0,8 ml de solución.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ratiograstim se puede diluir, si es necesario, en una solución para perfusión de glucosa 50 mg/ml (al 5 %).

No se recomienda en ningún caso diluir a concentraciones finales inferiores a 0,2 MUI (2 µg) por ml.

La solución debe inspeccionarse visualmente antes de usarla. Solamente deben utilizarse soluciones transparentes sin partículas.

Si filgrastim se diluye a concentraciones inferiores a 1,5 MUI (15 µg) por ml, debe añadirse albúmina sérica humana (ASH) a una concentración final de 2 mg/ml.

Ejemplo: si el volumen de inyección final es de 20 ml y la dosis total de filgrastim inferior a 30 MUI (300 µg), deben administrarse 0,2 ml de una solución de albúmina humana 200 mg/ml (al 20 %).

Cuando se diluye Ratiograstim en una solución para perfusión de glucosa 50 mg/ml (al 5 %), es compatible con el vidrio y diversos plásticos como PVC, poliolefina (copolímero de polipropileno y polietileno) y polipropileno.

Ratiograstim no contiene conservantes. En vista de un posible riesgo de contaminación microbiana, las jeringas precargadas de Ratiograstim son para un solo uso.

La exposición accidental a temperaturas de congelación no afecta negativamente a la estabilidad de Ratiograstim.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ratiograstim 30 MUI/0,5 ml solución inyectable y para perfusión

EU/1/08/444/001

EU/1/08/444/002

EU/1/08/444/003

EU/1/08/444/004

EU/1/08/444/009
EU/1/08/444/010

Ratiograstim 48 MUI/0,8 ml solución inyectable y para perfusión

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. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 15 de Septiembre de 2008.
Fecha de la última renovación: 19 de Julio de 2013.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

UAB Teva Baltics
Molėtu pl. 5
08409 Vilnius
Lituania

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Teva Biotech GmbH
Dornierstrasse 10
89079 Ulm
Alemania

Merckle GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Alemania

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Embalaje exterior

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ratiograstim 30 MUI/0,5 ml solución inyectable y para perfusión

filgrastim

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene 30 millones de unidades internacionales [MUI] (300 microgramos) de filgrastim en 0,5 ml (60 MUI/ml, 600 microgramos/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: hidróxido de sodio, ácido acético glacial, sorbitol, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable y para perfusión

1 jeringa precargada con 0,5 ml

1 jeringa precargada con dispositivo de seguridad con 0,5 ml

5 jeringas precargadas con 0,5 ml

5 jeringas precargadas con dispositivo de seguridad con 0,5 ml

10 jeringas precargadas con 0,5 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Via subcutánea y via intravenosa

Para un solo uso

Utilizar como se describe a continuación:

Recuadro de dosis prescrita

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

Tiempo de validez tras la dilución: 24 horas

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/444/001 1 jeringa precargada
EU/1/08/444/002 5 jeringas precargadas
EU/1/08/444/004 10 jeringas precargadas
EU/1/08/444/009 1 jeringa precargada con dispositivo de seguridad
EU/1/08/444/010 5 jeringas precargadas con dispositivo de seguridad

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Ratiograstim 30 MUI/0,5 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Embalaje exterior

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ratiograstim 48 MUI/0,8 ml solución inyectable y para perfusión

filgrastim

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene 48 millones de unidades internacionales [MUI] (480 microgramos) de filgrastim en 0,8 ml (60 MUI/ml, 600 microgramos/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: hidróxido de sodio, ácido acético glacial, sorbitol, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable y para perfusión

1 jeringa precargada con 0,8 ml

1 jeringa precargada con dispositivo de seguridad con 0,8 ml

5 jeringas precargadas con 0,8 ml

5 jeringas precargadas con dispositivo de seguridad con 0,8 ml

10 jeringas precargadas con 0,8 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía subcutánea y vía intravenosa

Para un solo uso

Utilizar como se describe a continuación:

Recuadro de dosis prescrita

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

Tiempo de validez tras la dilución: 24 horas

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/444/005 1 jeringa precargada
EU/1/08/444/006 5 jeringas precargadas
EU/1/08/444/008 10 jeringas precargadas
EU/1/08/444/011 1 jeringa precargada con dispositivo de seguridad
EU/1/08/444/012 5 jeringas precargadas con dispositivo de seguridad

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Ratiograstim 48 MUI/0,8 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Etiqueta del envoltorio exterior del envase múltiple – con Blue Box

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ratiograstim 30 MUI/0,5 ml solución inyectable y para perfusión

filgrastim

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene 30 millones de unidades internacionales [MUI] (300 microgramos) de filgrastim en 0,5 ml (60 MUI/ml, 600 microgramos/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: hidróxido de sodio, ácido acético glacial, sorbitol, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable y para perfusión.

Envase múltiple: 10 (2 envases de 5) jeringas precargadas con 0,5 ml.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Via subcutánea y via intravenosa

Para un solo uso.

Utilizar como se describe a continuación:

Recuadro de dosis prescrita

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

Tiempo de validez tras la dilución: 24 horas.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/444/003 2 x 5 jeringas precargadas

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Etiqueta del envoltorio exterior del envase múltiple – con Blue Box

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ratiograstim 48 MUI/0,8 ml solución inyectable y para perfusión

filgrastim

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene 48 millones de unidades internacionales [MUI] (480 microgramos) de filgrastim en 0,8 ml (60 MUI/ml, 600 microgramos/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: hidróxido de sodio, ácido acético glacial, sorbitol, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable y para perfusión.

Envase múltiple: 10 (2 envases de 5) jeringas precargadas con 0,8 ml.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía subcutánea y vía intravenosa

Para un solo uso.

Utilizar como se describe a continuación:

Recuadro de dosis prescrita

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

Tiempo de validez tras la dilución: 24 horas.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/444/007 2 x 5 jeringas precargadas

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

Envase múltiple – sin Blue Box

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ratiograstim 30 MUI/0,5 ml solución inyectable y para perfusión

filgrastim

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene 30 millones de unidades internacionales [MUI] (300 microgramos) de filgrastim en 0,5 ml (60 MUI/ml, 600 microgramos/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: hidróxido de sodio, ácido acético glacial, sorbitol, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable y para perfusión.

5 jeringas precargadas con 0,5 ml. Componente de un envase múltiple, no puede venderse por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía subcutánea y vía intravenosa

Para un solo uso.

Utilizar como se describe a continuación:

Recuadro de dosis prescrita

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

Tiempo de validez tras la dilución: 24 horas.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/444/003 2 x 5 jeringas precargadas

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Ratiograstim 30 MUI/0,5 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

Envase múltiple – sin Blue Box

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ratiograstim 48 MUI/0,8 ml solución inyectable y para perfusión

filgrastim

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene 48 millones de unidades internacionales [MUI] (480 microgramos) de filgrastim en 0,8 ml (60 MUI/ml, 600 microgramos/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: hidróxido de sodio, ácido acético glacial, sorbitol, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable y para perfusión.

5 jeringas precargadas con 0,8 ml. Componente de un envase múltiple, no puede venderse por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía subcutánea y vía intravenosa.

Para un solo uso.

Utilizar como se describe a continuación:

Recuadro de dosis prescrita

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

Tiempo de validez tras la dilución: 24 horas.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/444/007 2 x 5 jeringas precargadas

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Ratiograstim 48 MUI/0,8 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

jeringa precargada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Ratiograstim 30 MUI/0,5 ml solución inyectable y para perfusión

filgrastim

SC

IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

0,5 ml

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

jeringa precargada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Ratiograstim 48 MUI/0,8 ml solución inyectable y para perfusión

filgrastim

SC

IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

0,8 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Ratiograstim 30 MUI/0,5 ml solución inyectable y para perfusión **Ratiograstim 48 MUI/0,8 ml solución inyectable y para perfusión**

filgrastim

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Ratiograstim y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Ratiograstim
3. Cómo usar Ratiograstim
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Ratiograstim
6. Contenido del envase e información adicional
7. Información para auto-inyectarse
8. Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario

1. Qué es Ratiograstim y para qué se utiliza

Qué es Ratiograstim

Ratiograstim es un factor de crecimiento de glóbulos blancos (factor estimulante de las colonias de granulocitos) y pertenece a un grupo de medicamentos llamados citocinas. Los factores de crecimiento son proteínas que se producen de manera natural en el cuerpo, pero también pueden producirse usando ingeniería genética para su uso como medicamento. Ratiograstim funciona haciendo que la médula ósea produzca más glóbulos blancos.

Para qué se utiliza Ratiograstim

Una reducción en el número de glóbulos blancos (neutropenia) se puede producir por varias razones y hace que su cuerpo sea menos eficaz a la hora de combatir las infecciones. Ratiograstim estimula la médula ósea para que produzca nuevos glóbulos blancos rápidamente.

Ratiograstim se puede utilizar:

- para aumentar el número de glóbulos blancos tras el tratamiento con quimioterapia para ayudar a prevenir infecciones;
- para aumentar el número de glóbulos blancos tras un trasplante de médula ósea para ayudar a prevenir infecciones;
- antes de la quimioterapia a dosis altas para hacer que la médula ósea produzca más células madre, que pueden ser recogidas y devueltas a su organismo después del tratamiento. Estas células se pueden recoger de usted o de un donante. Las células madre volverán entonces a la médula ósea y producirán células sanguíneas;

- para aumentar el número de glóbulos blancos si presenta neutropenia crónica grave para ayudar a prevenir infecciones;
- para ayudar a reducir el riesgo de infecciones en pacientes con infección avanzada por el VIH.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Ratiograstim

No use Ratiograstim

- si es alérgico al filgrastim o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Ratiograstim.

Informe a su médico antes de empezar el tratamiento **si tiene**:

- anemia de células falciformes, ya que este medicamento puede causar crisis de células falciformes;
- osteoporosis (enfermedad ósea).

Informe a su médico inmediatamente durante el tratamiento con Ratiograstim **si**:

- tiene signos repentinos de alergia, tales como erupción, picor o urticaria en la piel, hinchazón de la cara, labios, lengua u otras partes del cuerpo, falta de aliento, sibilancias o problemas al respirar, ya que podrían ser signos de una reacción alérgica grave (hipersensibilidad);
- presenta hinchazón en la cara o los tobillos, sangre en la orina u orina de color marrón o si nota que orina con menor frecuencia de lo habitual (glomerulonefritis);
- presenta dolor en la parte superior izquierda del vientre (dolor abdominal), dolor debajo de la caja torácica izquierda o en el extremo izquierdo del hombro (estos pueden ser síntomas de un bazo agrandado [esplenomegalia] o una posible rotura del bazo);
- nota sangrados o cardenales inusuales (estos pueden ser síntomas de una disminución de las plaquetas en sangre [trombocitopenia], con una capacidad reducida de la sangre para coagularse);
- tiene síntomas de inflamación de la aorta (el vaso sanguíneo grande que transporta sangre desde el corazón hasta el resto del cuerpo), esto rara vez se ha notificado en pacientes con cáncer y en donantes sanos. Los síntomas pueden incluir fiebre, dolor abdominal, malestar general, dolor de espalda y marcadores inflamatorios aumentados. Informe a su médico si presenta estos síntomas.

Pérdida de respuesta a filgrastim

Si experimenta una pérdida de respuesta o si no se consigue mantener la respuesta al tratamiento con filgrastim, su médico investigará las causas incluyendo si ha desarrollado anticuerpos que puedan neutralizar la actividad de filgrastim.

Puede que su médico quiera supervisarle estrechamente, ver sección 4 del prospecto. Si usted es un paciente con neutropenia crónica grave, puede estar en riesgo de desarrollar cáncer de la sangre (leucemia, síndrome mielodisplásico [SMD]). Hable con su médico acerca de los riesgos de desarrollar cáncer de la sangre y de las pruebas que se deben realizar. Si desarrolla o es probable que desarrolle cáncer de la sangre, no debe utilizar Ratiograstim a menos que lo indique su médico.

Si usted es un donante de células madre, debe tener entre 16 y 60 años de edad.

Tenga especial cuidado con otros productos que estimulan los glóbulos blancos

Ratiograstim pertenece a un grupo de medicamentos que estimula la producción de glóbulos blancos. Su médico debe registrar siempre el producto exacto que esté utilizando.

Otros medicamentos y Ratiograstim

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Embarazo y lactancia

Ratiograstim no ha sido estudiado en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

No se recomienda Ratiograstim durante el embarazo.

Es importante que informe a su médico si usted:

- está embarazada o en periodo de lactancia;
- cree que podría estar embarazada; o
- tiene intención de quedarse embarazada.

Si se queda embarazada durante el tratamiento con Ratiograstim, informe a su médico. A menos que su médico le indique lo contrario, debe dejar de dar el pecho si utiliza Ratiograstim.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Ratiograstim sobre su capacidad para conducir y usar máquinas es pequeña. Este medicamento puede producir mareos. Es aconsejable esperar y ver cómo se siente tras la administración del medicamento antes de conducir o manejar maquinaria.

Ratiograstim contiene sorbitol

Este medicamento contiene 50 mg de sorbitol en cada ml.

Para administración por vía intravenosa

El sorbitol es una fuente de fructosa. Si usted (o su hijo) padecen intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), una enfermedad genética rara, usted (o su hijo) no deben recibir este medicamento. Los pacientes con IHF no pueden descomponer la fructosa, lo que puede causar efectos adversos graves. Consulte con su médico antes de recibir este medicamento si usted (o su hijo) padecen IHF o si su hijo no puede tomar alimentos o bebidas dulces porque les produce mareos, vómitos o efectos desagradables como hinchazón, calambres en el estómago o diarrea.

Ratiograstim contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por jeringa precargada; esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo usar Ratiograstim

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

¿Cómo se administra Ratiograstim y cuánto debo tomar?

Ratiograstim se administra por lo general una vez al día como una inyección en el tejido justo debajo de la piel (conocida como inyección subcutánea). También se puede administrar una vez al día como una inyección lenta en la vena (conocida como perfusión intravenosa). La dosis habitual varía en función de su enfermedad y peso. Su médico le indicará la cantidad de Ratiograstim que debe tomar.

Pacientes con trasplante de médula ósea después de la quimioterapia:

Normalmente recibirá su primera dosis de Ratiograstim al menos 24 horas después de la quimioterapia y al menos 24 horas después de recibir su trasplante de médula ósea.

A usted o a las personas que le atienden se les puede enseñar a administrar inyecciones subcutáneas para que pueda continuar el tratamiento en su casa. Sin embargo, no debe intentarlo a menos que su profesional sanitario le haya entrenado de forma adecuada.

¿Cuánto tiempo tengo que tomar Ratiograstim?

Tendrá que tomar Ratiograstim hasta que su recuento de glóbulos blancos sea normal. Se le realizarán análisis de sangre periódicos para supervisar el número de glóbulos blancos en su cuerpo. Su médico le indicará cuanto tiempo necesita tomar Ratiograstim.

Uso en niños

Ratiograstim se utiliza para tratar a niños que están recibiendo quimioterapia o que presentan un recuento de glóbulos blancos bajo (neutropenia) grave. La dosis administrada a los niños que están recibiendo quimioterapia es la misma que para los adultos.

Si usa más Ratiograstim del que debe

No aumente la dosis que le ha recetado su médico. Si ha utilizado más Ratiograstim del que debe, póngase en contacto con su médico, o farmacéutico tan pronto como sea posible.

Si olvidó usar Ratiograstim

Si ha olvidado una inyección, o si se inyectó menos dosis, contacte con su médico tan pronto como sea posible. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos importantes

Es importante que contacte a su médico inmediatamente:

- si experimenta una reacción alérgica, incluida debilidad, caída de la presión arterial, dificultad para respirar, hinchazón de la cara (anafilaxia), erupción cutánea, erupción cutánea con picor (urticaria), hinchazón de la cara, labios, boca, lengua o garganta (angioedema) y falta de aliento (disnea);
- si experimenta tos, fiebre y dificultad para respirar (disnea), ya que puede ser un signo del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA);
- si experimenta daño renal (glomerulonefritis). Se ha observado daño renal en pacientes que recibían filgrastim. Contacte con su médico inmediatamente si observa hinchazón en la cara o los tobillos, sangre en la orina u orina de color marrón, o nota que orina con menor frecuencia de lo habitual;
- si experimenta alguno o una combinación de los siguientes efectos adversos:

- hinchazón que puede estar asociada con orinar con una menor frecuencia, dificultad para respirar, hinchazón y sensación de plenitud abdominal y una sensación general de cansancio. Estos síntomas generalmente se desarrollan rápidamente.

Estos pueden ser síntomas de una enfermedad llamada “síndrome de fuga capilar” y que puede causar que la sangre se escape de un pequeño vaso sanguíneo hacia otros lugares de su cuerpo y necesite atención médica urgente.

- si experimenta una combinación de los siguientes síntomas:
 - fiebre, escalofríos o sensación de mucho frío, frecuencia cardíaca alta, confusión o desorientación, dificultad para respirar, dolor extremo o malestar y piel húmeda o sudorosa.

Estos podrían ser síntomas de una afección llamada “sepsis” (también llamada “intoxicación sanguínea”), una infección grave con respuesta inflamatoria de todo el cuerpo que puede ser potencialmente mortal y requiere atención médica urgente;

- si experimenta dolor en la parte superior izquierda del vientre (dolor abdominal), dolor en el lado inferior izquierdo de la caja torácica o dolor en el extremo del hombro, ya que se podría tratar de algún problema con su bazo (agrandamiento del bazo [esplenomegalia] o rotura del bazo);
- si está siendo tratado por neutropenia crónica grave y tiene sangre en la orina (hematuria). Su médico le realizará análisis de orina periódicos si experimenta este efecto adverso o si se encuentran proteínas en su orina (proteinuria).

Un efecto adverso frecuente del uso de Ratiograstim es dolor en los músculos o huesos (dolor musculoesquelético), que se puede remediar tomando medicamentos habituales para aliviar el dolor (analgésicos). En los pacientes sometidos a un trasplante de células madre o de médula ósea, puede aparecer enfermedad del injerto contra huésped (EICH). Esta es una reacción de las células del donante contra el paciente que recibe el trasplante; los signos y síntomas incluyen erupciones en las palmas de las manos o las plantas de los pies, y úlceras y llagas en la boca, intestino, hígado, piel, ojos, pulmones, vagina y articulaciones.

En donantes sanos de células madre se puede observar un incremento de los glóbulos blancos (leucocitosis) y una disminución de las plaquetas que puede reducir la capacidad de su sangre para coagularse (trombocitopenia). Estos efectos serán vigilados por su médico.

Puede experimentar los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Disminución de las plaquetas, lo que reduce la capacidad de la sangre de coagularse (trombocitopenia)
- Recuento bajo de glóbulos rojos (anemia)
- Dolor de cabeza
- Diarrea
- Vómitos
- Náuseas
- Pérdida o debilitamiento del cabello inusual (alopecia)
- Cansancio (fatiga)
- Irritación e hinchazón del revestimiento del tubo digestivo que va de la boca al ano (inflamación de la mucosa)
- Fiebre (pirexia)

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Inflamación de los pulmones (bronquitis)
- Infección del tracto respiratorio superior
- Infección del tracto urinario
- Apetito disminuido
- Problemas para dormir (insomnio)
- Mareos
- Disminución de la sensibilidad, especialmente en la piel (hipoestesia)
- Hormigueo o entumecimiento de las manos o los pies (parestesia)
- Tensión arterial baja (hipotensión)
- Tensión arterial alta (hipertensión)
- Tos
- Tos con sangre (hemoptisis)
- Dolor en la boca y garganta (dolor orofaríngeo)

- Hemorragia nasal (epistaxis)
- Estreñimiento
- Dolor oral
- Aumento del tamaño del hígado (hepatomegalia)
- Erupción
- Enrojecimiento de la piel (eritema)
- Calambre muscular
- Dolor al orinar (disuria)
- Dolor en el pecho
- Dolor
- Debilidad generalizada (astenia)
- Sensación de malestar (malestar general)
- Hinchazón en manos y pies (edema periférico)
- Aumento de ciertas enzimas en la sangre
- Cambios en el análisis bioquímico de la sangre
- Reacción a la transfusión

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Aumento de los glóbulos blancos de la sangre (leucocitosis)
- Reacción alérgica (hipersensibilidad)
- Rechazo del trasplante de médula ósea (enfermedad del injerto contra el huésped)
- Niveles altos de ácido úrico en la sangre, que pueden causar gota (hiperuricemia) (ácido úrico elevado en sangre)
- Daño hepático causado por el bloqueo de las pequeñas venas del hígado (enfermedad venooclusiva)
- Los pulmones no funcionan como deberían causando falta de aliento (insuficiencia respiratoria)
- Hinchazón o fluido en los pulmones (edema pulmonar)
- Inflamación de los pulmones (enfermedad pulmonar intersticial)
- Radiografías anormales de los pulmones (infiltración pulmonar)
- Sangrado de los pulmones (hemorragia pulmonar)
- Falta de absorción de oxígeno en los pulmones (hipoxia)
- Erupción cutánea irregular (erupción maculopapular)
- Enfermedad que hace que los huesos pierdan densidad haciéndolos más débiles, más frágiles y propensos a romperse (osteoporosis)
- Reacción en la zona de inyección

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- Dolor intenso en los huesos, pecho, intestinos o articulaciones (anemia de células falciformes con crisis)
- Reacciones alérgicas repentinas y que pueden poner en peligro la vida (reacción anafiláctica)
- Hinchazón y dolor en las articulaciones, similar a la gota (pseudogota)
- Un cambio en la forma en que su cuerpo regula los fluidos corporales que puede resultar en hinchazón (alteraciones del volumen de fluidos)
- Inflamación de los vasos sanguíneos de la piel (vasculitis cutánea)
- Úlceras dolorosas, inflamadas y de color rojo oscuro en las extremidades y, a veces, en la cara y el cuello que cursan con fiebre (síndrome de Sweet)
- Empeoramiento de la artritis reumatoide
- Cambios inusuales en la orina
- Disminución de la densidad ósea
- Inflamación de la aorta (el vaso sanguíneo grande que transporta sangre desde el corazón hasta el resto del cuerpo), ver sección 2

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Ratiograstim

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la jeringa precargada después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Dentro de su periodo de validez y para su uso ambulatorio, el medicamento puede sacarse de la nevera (2 °C – 8 °C) y almacenarse a una temperatura de hasta 25 °C durante un único periodo de hasta 4 días. Si el medicamento no se ha usado en esos 4 días, se debe volver a refrigerar (2 °C – 8 °C) hasta la fecha de caducidad. Se deben eliminar las jeringas almacenadas a más de 8 °C durante más de 4 días.

No utilice este medicamento si observa turbidez o partículas en el interior.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Ratiograstim

- El principio activo es filgrastim. Cada ml de solución inyectable y para perfusión contiene 60 millones de unidades internacionales (MUI) (600 microgramos) de filgrastim.
Ratiograstim 30 MUI/0,5 ml: cada jeringa precargada contiene 30 millones de unidades internacionales [MUI] (300 microgramos) de filgrastim en 0,5 ml de solución.
Ratiograstim 48 MUI/0,8 ml: cada jeringa precargada contiene 48 millones de unidades internacionales [MUI] (480 microgramos) de filgrastim en 0,8 ml de solución.
- Los demás componentes son: hidróxido de sodio, ácido acético glacial, sorbitol, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Ratiograstim es una solución inyectable y para perfusión en una jeringa precargada con o sin dispositivo de seguridad. Ratiograstim es una solución transparente e incolora. Cada jeringa precargada contiene 0,5 ml o 0,8 ml de solución.

Ratiograstim se suministra en envases de 1, 5 o 10 jeringas precargadas o en envases múltiples que contienen 10 jeringas precargadas (2 envases de 5). Puede que no se comercialicen todos los formatos.

Titular de la autorización de comercialización

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm

Alemania

Responsable de la fabricación

Teva Biotech GmbH
Dornierstrasse 10
89079 Ulm
Alemania

Merckle GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Česká republika

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

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

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

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Información para auto-inyectarse

Esta sección contiene información de cómo administrarse a uno mismo una inyección de Ratiograstim. Es importante que no trate de administrarse una inyección sin haber recibido el curso necesario por su médico o enfermero. Si no está seguro de poder inyectarse o si tiene cualquier duda, consulte a su médico o enfermero.

Es importante que deseche en un envase a prueba de pinchazos las jeringas usadas.

Cómo auto-inyectarse Ratiograstim

Deberá inyectarse en el tejido justo bajo la piel. Esto se conoce como inyección subcutánea. La inyección deberá administrarse todos los días aproximadamente a la misma hora.

Equipo necesario para la administración

Para la administración de la inyección subcutánea, se necesita lo siguiente:

- una jeringa precargada de Ratiograstim,
- algodón o similar con alcohol,
- un recipiente, a prueba de pinchazos (envase de plástico suministrado por un hospital o farmacia) para desechar las jeringas usadas de forma segura.

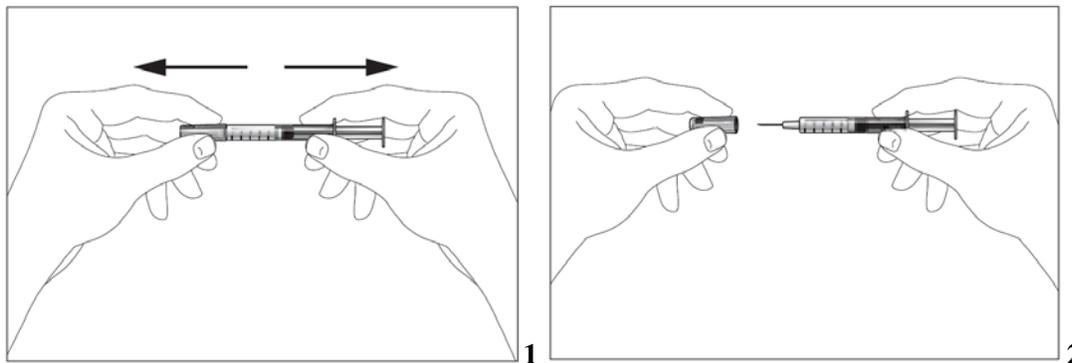
Qué debo hacer antes de administrarme una inyección subcutánea de Ratiograstim

1. Procurar administrar la inyección aproximadamente a la misma hora todos los días.
2. Sacar la jeringa precargada de Ratiograstim del frigorífico.
3. Comprobar la fecha de caducidad que indica la jeringa precargada (EXP). No usarla si la fecha es superior al último día del mes que aparece.
4. Comprobar la apariencia de Ratiograstim. Debe ser un líquido transparente e incoloro. Si hay partículas en el interior, no debe utilizarlo.
5. Para una inyección más cómoda, deje reposar la jeringa precargada durante 30 minutos a temperatura ambiente o tome la jeringa precargada con suavidad en sus manos durante unos minutos. No caliente Ratiograstim de otra manera (por ejemplo, *no* lo caliente en un microondas ni en agua caliente)
6. *No* retire la tapa de la jeringa hasta que este listo para la inyección
7. **Lávese las manos cuidadosamente.**
8. Buscar un lugar cómodo y bien iluminado y colocar todo lo necesario al alcance (la jeringa precargada de Ratiograstim, algodón y el recipiente para desechos).

Cómo debo preparar mi inyección de Ratiograstim

Antes de inyectar Ratiograstim hay que:

1. Coger la jeringa y quitar la cubierta protectora de la aguja suavemente sin inclinarla. Separar tal como se indica en las imágenes 1 y 2. No toque la aguja ni empuje el embolo.

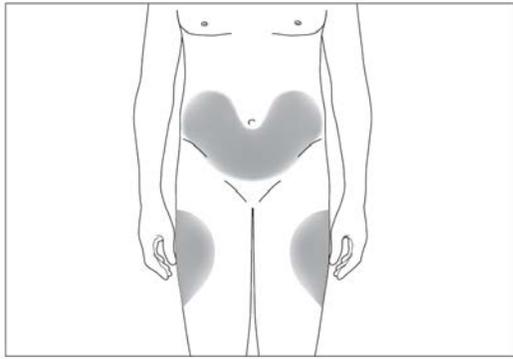


2. Puede aparecer una pequeña burbuja de aire en la jeringa precargada. Si hay burbujas, de golpecitos con sus dedos en la jeringa hasta que las burbujas vayan al final de la jeringa. Con la jeringa apuntando hacia arriba extraiga el aire de la jeringa empujando el embolo.
3. La jeringa tiene una escala. Empuje el embolo hasta el número (ml) de la jeringa que corresponde con la dosis de Ratiograstim prescrita por su medico.
4. Compruebe de nuevo que la dosis de Ratiograstim es la correcta.
5. Ahora puede utilizar la jeringa precargada.

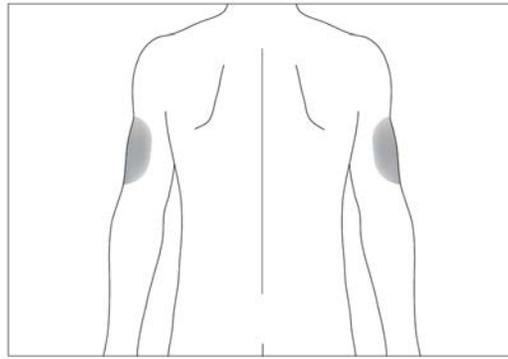
En qué lugar debo poner la inyección

Los sitios más adecuados para la inyección son:

- la parte superior de los muslos; y
- el abdomen, excepto la zona alrededor del ombligo (ver imagen 3).



3



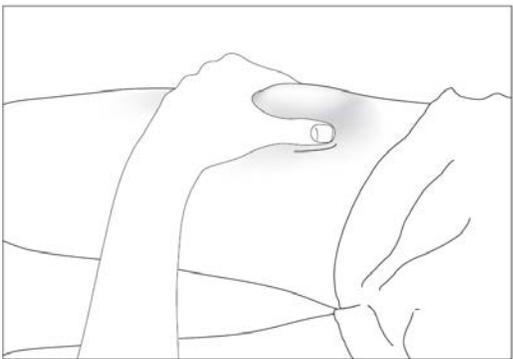
4

Si alguien le administra la inyección también podrá utilizar la parte posterior de sus antebrazos (ver imagen 4)

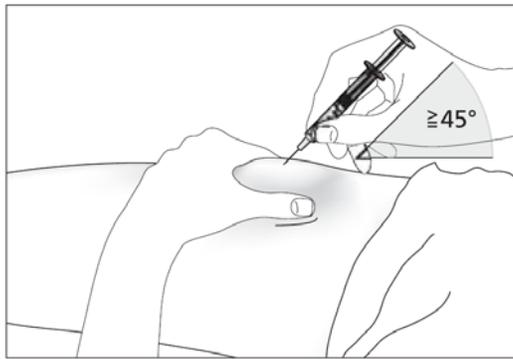
Para evitar el riesgo de dolor en un punto dado es mejor cambiar cada día el lugar de la inyección.

Cómo debo inyectarme

1. Desinfecte el lugar de la inyección usando un algodón con alcohol y pellizcar la piel entre el pulgar y el índice, sin apretar (ver imagen 5).
2. Insertar completamente la aguja en la piel tal como le indicó su enfermero o médico (ver imagen 6).
3. Tirar ligeramente del émbolo para asegurarse de que no se ha pinchado una vena. Si se ve sangre en la jeringa, retirar la aguja e insertarla en otro lugar.
4. Inyectar el líquido lenta y regularmente, manteniendo siempre la piel pellizcada.
5. Inyecte únicamente la dosis prescrita por su médico.
6. Tras inyectar el líquido, retirar la aguja y soltar la piel.
7. Use solo una jeringa para una sola inyección. No utilice ningún resto de Ratiograstim sobrante de la jeringa.



5



6

Recuerde

Si tiene cualquier duda, pida ayuda o consejos a su médico o su enfermero.

Cómo deshacerse de las jeringas usadas

- No volver a poner la cubierta protectora en las jeringas ya usadas.
- Poner las jeringas usadas en un recipiente de seguridad a prueba de pinchazos y guarde este recipiente fuera de la vista y del alcance de los niños.
- Deposite el recipiente lleno según las indicaciones del médico, enfermero o farmacéutico.
- Nunca tirar las jeringas usadas en el cubo de basura habitual.

8. Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario

Ratiograstim no contiene conservantes. En vista de un posible riesgo de contaminación microbiana, las jeringas precargadas de Ratiograstim son para un solo uso.

La exposición accidental a temperaturas de congelación no afecta negativamente a la estabilidad de Ratiograstim.

Ratiograstim no debe diluirse con cloruro de sodio. Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto con los mencionados a continuación. La dilución de filgrastim puede ser adsorbida por el vidrio y materiales plásticos excepto si se diluye como se menciona a continuación.

Ratiograstim se puede diluir, si es necesario, en una solución para perfusión de glucosa 50 mg/ml (al 5 %). No se recomienda en ningún caso diluir a concentraciones finales inferiores a 0,2 MUI (2 µg) por ml. La solución debe inspeccionarse visualmente antes de usarla. Solamente deben utilizarse soluciones transparentes sin partículas. En pacientes tratados con filgrastim diluido a concentraciones inferiores de 1,5 MUI (15 µg) por ml, debe añadirse albúmina sérica humana (ASH) a una concentración final de 2 mg/ml. Ejemplo: si el volumen de inyección final es de 20 ml y la dosis total de filgrastim inferior a 30 MUI (300 µg), deben administrarse 0,2 ml de una solución de albúmina humana 200 mg/ml (al 20 %). Cuando se diluye Ratiograstim en una solución para perfusión de glucosa 50 mg/ml (al 5 %), es compatible con el vidrio y diversos plásticos como PVC, poliolefina (copolímero de polipropileno y polietileno) y polipropileno.

Tras la dilución: la estabilidad química y física de la solución diluida para perfusión ha sido demostrada durante 24 horas almacenada entre 2 y 8 °C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe ser usado inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, el tiempo y las condiciones de almacenamiento de la solución diluida son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían sobrepasar las 24 horas entre 2 y 8 °C, a no ser que la dilución se haya realizado en condiciones de asepsia validadas y controladas.

Prospecto: información para el usuario

Ratiograstim 30 MUI/0,5 ml solución inyectable y para perfusión **Ratiograstim 48 MUI/0,8 ml solución inyectable y para perfusión**

filgrastim

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Ratiograstim y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Ratiograstim
3. Cómo usar Ratiograstim
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Ratiograstim
6. Contenido del envase e información adicional
7. Información para auto-inyectarse
8. Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario

1. Qué es Ratiograstim y para qué se utiliza

Qué es Ratiograstim

Ratiograstim es un factor de crecimiento de glóbulos blancos (factor estimulante de las colonias de granulocitos) y pertenece a un grupo de medicamentos llamados citocinas. Los factores de crecimiento son proteínas que se producen de manera natural en el cuerpo, pero también pueden producirse usando ingeniería genética para su uso como medicamento. Ratiograstim funciona haciendo que la médula ósea produzca más glóbulos blancos.

Para qué se utiliza Ratiograstim

Una reducción en el número de glóbulos blancos (neutropenia) se puede producir por varias razones y hace que su cuerpo sea menos eficaz a la hora de combatir las infecciones. Ratiograstim estimula la médula ósea para que produzca nuevos glóbulos blancos rápidamente.

Ratiograstim se puede utilizar:

- para aumentar el número de glóbulos blancos tras el tratamiento con quimioterapia para ayudar a prevenir infecciones;
- para aumentar el número de glóbulos blancos tras un trasplante de médula ósea para ayudar a prevenir infecciones;
- antes de la quimioterapia a dosis altas para hacer que la médula ósea produzca más células madre, que pueden ser recogidas y devueltas a su organismo después del tratamiento. Estas células se pueden recoger de usted o de un donante. Las células madre volverán entonces a la médula ósea y producirán células sanguíneas;

- para aumentar el número de glóbulos blancos si presenta neutropenia crónica grave para ayudar a prevenir infecciones;
- para ayudar a reducir el riesgo de infecciones en pacientes con infección avanzada por el VIH.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Ratiograstim

No use Ratiograstim

- si es alérgico al filgrastim o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Ratiograstim.

Informe a su médico antes de empezar el tratamiento **si tiene**:

- anemia de células falciformes, ya que este medicamento puede causar crisis de células falciformes;
- osteoporosis (enfermedad ósea).

Informe a su médico inmediatamente durante el tratamiento con Ratiograstim **si**:

- tiene signos repentinos de alergia, tales como erupción, picor o urticaria en la piel, hinchazón de la cara, labios, lengua u otras partes del cuerpo, falta de aliento, sibilancias o problemas al respirar, ya que podrían ser signos de una reacción alérgica grave (hipersensibilidad);
- presenta hinchazón en la cara o los tobillos, sangre en la orina u orina de color marrón o si nota que orina con menor frecuencia de lo habitual (glomerulonefritis);
- presenta dolor en la parte superior izquierda del vientre (dolor abdominal), dolor debajo de la caja torácica izquierda o en el extremo izquierdo del hombro (estos pueden ser síntomas de un bazo agrandado [esplenomegalia] o una posible rotura del bazo);
- nota sangrados o cardenales inusuales (estos pueden ser síntomas de una disminución de las plaquetas en sangre [trombocitopenia], con una capacidad reducida de la sangre para coagularse);
- tiene síntomas de inflamación de la aorta (el vaso sanguíneo grande que transporta sangre desde el corazón hasta el resto del cuerpo), esto rara vez se ha notificado en pacientes con cáncer y en donantes sanos. Los síntomas pueden incluir fiebre, dolor abdominal, malestar general, dolor de espalda y marcadores inflamatorios aumentados. Informe a su médico si presenta estos síntomas.

Pérdida de respuesta a filgrastim

Si experimenta una pérdida de respuesta o si no se consigue mantener la respuesta al tratamiento con filgrastim, su médico investigará las causas incluyendo si ha desarrollado anticuerpos que puedan neutralizar la actividad de filgrastim.

Puede que su médico quiera supervisarle estrechamente, ver sección 4 del prospecto.

Si usted es un paciente con neutropenia crónica grave, puede estar en riesgo de desarrollar cáncer de la sangre (leucemia, síndrome mielodisplásico [SMD]). Hable con su médico acerca de los riesgos de desarrollar cáncer de la sangre y de las pruebas que se deben realizar. Si desarrolla o es probable que desarrolle cáncer de la sangre, no debe utilizar Ratiograstim a menos que lo indique su médico.

Si usted es un donante de células madre, debe tener entre 16 y 60 años de edad.

Tenga especial cuidado con otros productos que estimulan los glóbulos blancos

Ratiograstim pertenece a un grupo de medicamentos que estimula la producción de glóbulos blancos. Su médico debe registrar siempre el producto exacto que esté utilizando.

Otros medicamentos y Ratiograstim

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Embarazo y lactancia

Ratiograstim no ha sido estudiado en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

No se recomienda Ratiograstim durante el embarazo.

Es importante que informe a su médico si usted:

- está embarazada o en periodo de lactancia;
- cree que podría estar embarazada; o
- tiene intención de quedarse embarazada.

Si se queda embarazada durante el tratamiento con Ratiograstim, informe a su médico. A menos que su médico le indique lo contrario, debe dejar de dar el pecho si utiliza Ratiograstim.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Ratiograstim sobre su capacidad para conducir y usar máquinas es pequeña. Este medicamento puede producir mareos. Es aconsejable esperar y ver cómo se siente tras la administración del medicamento antes de conducir o manejar maquinaria.

Ratiograstim contiene sorbitol

Este medicamento contiene 50 mg de sorbitol en cada ml.

Para administración por vía intravenosa

El sorbitol es una fuente de fructosa. Si usted (o su hijo) padecen intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), una enfermedad genética rara, usted (o su hijo) no deben recibir este medicamento. Los pacientes con IHF no pueden descomponer la fructosa, lo que puede causar efectos adversos graves. Consulte con su médico antes de recibir este medicamento si usted (o su hijo) padecen IHF o si su hijo no puede tomar alimentos o bebidas dulces porque les produce mareos, vómitos o efectos desagradables como hinchazón, calambres en el estómago o diarrea.

Ratiograstim contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por jeringa precargada; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar Ratiograstim

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

¿Cómo se administra Ratiograstim y cuánto debo tomar?

Ratiograstim se administra por lo general una vez al día como una inyección en el tejido justo debajo de la piel (conocida como inyección subcutánea). También se puede administrar una vez al día como una inyección lenta en la vena (conocida como perfusión intravenosa). La dosis habitual varía en función de su enfermedad y peso. Su médico le indicará la cantidad de Ratiograstim que debe tomar.

Pacientes con trasplante de médula ósea después de la quimioterapia:

Normalmente recibirá su primera dosis de Ratiograstim al menos 24 horas después de la quimioterapia y al menos 24 horas después de recibir su trasplante de médula ósea.

A usted o a las personas que le atienden se les puede enseñar a administrar inyecciones subcutáneas para que pueda continuar el tratamiento en su casa. Sin embargo, no debe intentarlo a menos que su profesional sanitario le haya entrenado de forma adecuada.

¿Cuánto tiempo tengo que tomar Ratiograstim?

Tendrá que tomar Ratiograstim hasta que su recuento de glóbulos blancos sea normal. Se le realizarán análisis de sangre periódicos para supervisar el número de glóbulos blancos en su cuerpo. Su médico le indicará cuanto tiempo necesita tomar Ratiograstim.

Uso en niños

Ratiograstim se utiliza para tratar a niños que están recibiendo quimioterapia o que presentan un recuento de glóbulos blancos bajo (neutropenia) grave. La dosis administrada a los niños que están recibiendo quimioterapia es la misma que para los adultos.

Si usa más Ratiograstim del que debe

No aumente la dosis que le ha recetado su médico. Si ha utilizado más Ratiograstim del que debe, póngase en contacto con su médico, o farmacéutico tan pronto como sea posible.

Si olvidó usar Ratiograstim

Si ha olvidado una inyección, o si se inyectó menos dosis, contacte con su médico tan pronto como sea posible. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos importantes

Es importante que contacte a su médico inmediatamente:

- si experimenta una reacción alérgica, incluida debilidad, caída de la presión arterial, dificultad para respirar, hinchazón de la cara (anafilaxia), erupción cutánea, erupción cutánea con picor (urticaria), hinchazón de la cara, labios, boca, lengua o garganta (angioedema) y falta de aliento (disnea);
 - si experimenta tos, fiebre y dificultad para respirar (disnea), ya que puede ser un signo del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA);
 - si experimenta daño renal (glomerulonefritis). Se ha observado daño renal en pacientes que recibían filgrastim. Contacte con su médico inmediatamente si observa hinchazón en la cara o los tobillos, sangre en la orina u orina de color marrón, o nota que orina con menor frecuencia de lo habitual;
 - si experimenta alguno o una combinación de los siguientes efectos adversos:
 - hinchazón que puede estar asociada con orinar con una menor frecuencia, dificultad para respirar, hinchazón y sensación de plenitud abdominal y una sensación general de cansancio. Estos síntomas generalmente se desarrollan rápidamente.
- Estos pueden ser síntomas de una enfermedad llamada “síndrome de fuga capilar” y que puede causar que la sangre se escape de un pequeño vaso sanguíneo hacia otros lugares de su cuerpo y necesite atención médica urgente.

- si experimenta una combinación de los siguientes síntomas:
 - fiebre, escalofríos o sensación de mucho frío, frecuencia cardíaca alta, confusión o desorientación, dificultad para respirar, dolor extremo o malestar y piel húmeda o sudorosa.

Estos podrían ser síntomas de una afección llamada “sepsis” (también llamada “intoxicación sanguínea”), una infección grave con respuesta inflamatoria de todo el cuerpo que puede ser potencialmente mortal y requiere atención médica urgente;

- si experimenta dolor en la parte superior izquierda del vientre (dolor abdominal), dolor en el lado inferior izquierdo de la caja torácica o dolor en el extremo del hombro, ya que se podría tratar de algún problema con su bazo (agrandamiento del bazo [esplenomegalia] o rotura del bazo);
- si está siendo tratado por neutropenia crónica grave y tiene sangre en la orina (hematuria). Su médico le realizará análisis de orina periódicos si experimenta este efecto adverso o si se encuentran proteínas en su orina (proteinuria).

Un efecto adverso frecuente del uso de Ratiograstim es dolor en los músculos o huesos (dolor musculoesquelético), que se puede remediar tomando medicamentos habituales para aliviar el dolor (analgésicos). En los pacientes sometidos a un trasplante de células madre o de médula ósea, puede aparecer enfermedad del injerto contra huésped (EICH). Esta es una reacción de las células del donante contra el paciente que recibe el trasplante; los signos y síntomas incluyen erupciones en las palmas de las manos o las plantas de los pies, y úlceras y llagas en la boca, intestino, hígado, piel, ojos, pulmones, vagina y articulaciones.

En donantes sanos de células madre se puede observar un incremento de los glóbulos blancos (leucocitosis) y una disminución de las plaquetas que puede reducir la capacidad de su sangre para coagularse (trombocitopenia). Estos efectos serán vigilados por su médico.

Puede experimentar los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Disminución de las plaquetas, lo que reduce la capacidad de la sangre de coagularse (trombocitopenia)
- Recuento bajo de glóbulos rojos (anemia)
- Dolor de cabeza
- Diarrea
- Vómitos
- Náuseas
- Pérdida o debilitamiento del cabello inusual (alopecia)
- Cansancio (fatiga)
- Irritación e hinchazón del revestimiento del tubo digestivo que va de la boca al ano (inflamación de la mucosa)
- Fiebre (pirexia)

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Inflamación de los pulmones (bronquitis)
- Infección del tracto respiratorio superior
- Infección del tracto urinario
- Apetito disminuido
- Problemas para dormir (insomnio)
- Mareos
- Disminución de la sensibilidad, especialmente en la piel (hipoestesia)
- Hormigueo o entumecimiento de las manos o los pies (parestesia)
- Tensión arterial baja (hipotensión)
- Tensión arterial alta (hipertensión)
- Tos
- Tos con sangre (hemoptisis)
- Dolor en la boca y garganta (dolor orofaríngeo)

- Hemorragia nasal (epistaxis)
- Estreñimiento
- Dolor oral
- Aumento del tamaño del hígado (hepatomegalia)
- Erupción
- Enrojecimiento de la piel (eritema)
- Calambre muscular
- Dolor al orinar (disuria)
- Dolor en el pecho
- Dolor
- Debilidad generalizada (astenia)
- Sensación de malestar (malestar general)
- Hinchazón en manos y pies (edema periférico)
- Aumento de ciertas enzimas en la sangre
- Cambios en el análisis bioquímico de la sangre
- Reacción a la transfusión

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Aumento de los glóbulos blancos de la sangre (leucocitosis)
- Reacción alérgica (hipersensibilidad)
- Rechazo del trasplante de médula ósea (enfermedad del injerto contra el huésped)
- Niveles altos de ácido úrico en la sangre, que pueden causar gota (hiperuricemia) (ácido úrico elevado en sangre)
- Daño hepático causado por el bloqueo de las pequeñas venas del hígado (enfermedad venooclusiva)
- Los pulmones no funcionan como deberían causando falta de aliento (insuficiencia respiratoria)
- Hinchazón o fluido en los pulmones (edema pulmonar)
- Inflamación de los pulmones (enfermedad pulmonar intersticial)
- Radiografías anormales de los pulmones (infiltración pulmonar)
- Sangrado de los pulmones (hemorragia pulmonar)
- Falta de absorción de oxígeno en los pulmones (hipoxia)
- Erupción cutánea irregular (erupción maculopapular)
- Enfermedad que hace que los huesos pierdan densidad haciéndolos más débiles, más frágiles y propensos a romperse (osteoporosis)
- Reacción en la zona de inyección

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- Dolor intenso en los huesos, pecho, intestinos o articulaciones (anemia de células falciformes con crisis)
- Reacciones alérgicas repentinas y que pueden poner en peligro la vida (reacción anafiláctica)
- Hinchazón y dolor en las articulaciones, similar a la gota (pseudogota)
- Un cambio en la forma en que su cuerpo regula los fluidos corporales que puede resultar en hinchazón (alteraciones del volumen de fluidos)
- Inflamación de los vasos sanguíneos de la piel (vasculitis cutánea)
- Úlceras dolorosas, inflamadas y de color rojo oscuro en las extremidades y, a veces, en la cara y el cuello que cursan con fiebre (síndrome de Sweet)
- Empeoramiento de la artritis reumatoide
- Cambios inusuales en la orina
- Disminución de la densidad ósea
- Inflamación de la aorta (el vaso sanguíneo grande que transporta sangre desde el corazón hasta el resto del cuerpo), ver sección 2

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Ratiograstim

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la jeringa precargada después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Dentro de su periodo de validez y para su uso ambulatorio, el medicamento puede sacarse de la nevera (2 °C – 8 °C) y almacenarse a una temperatura de hasta 25 °C durante un único periodo de hasta 4 días. Si el medicamento no se ha usado en esos 4 días, se debe volver a refrigerar (2 °C – 8 °C) hasta la fecha de caducidad. Se deben eliminar las jeringas almacenadas a más de 8 °C durante más de 4 días.

No utilice este medicamento si observa turbidez o partículas en el interior.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Ratiograstim

- El principio activo es filgrastim. Cada ml de solución inyectable y para perfusión contiene 60 millones de unidades internacionales (MUI) (600 microgramos) de filgrastim.
Ratiograstim 30 MUI/0,5 ml: cada jeringa precargada contiene 30 millones de unidades internacionales [MUI] (300 microgramos) de filgrastim en 0,5 ml de solución.
Ratiograstim 48 MUI/0,8 ml: cada jeringa precargada contiene 48 millones de unidades internacionales [MUI] (480 microgramos) de filgrastim en 0,8 ml de solución.
- Los demás componentes son: hidróxido de sodio, ácido acético glacial, sorbitol, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Ratiograstim es una solución inyectable y para perfusión en una jeringa precargada con o sin dispositivo de seguridad. Ratiograstim es una solución transparente e incolora. Cada jeringa precargada contiene 0,5 ml o 0,8 ml de solución.

Ratiograstim se suministra en envases de 1, 5 o 10 jeringas precargadas o en envases múltiples que contienen 10 jeringas precargadas (2 envases de 5). Puede que no se comercialicen todos los formatos.

Titular de la autorización de comercialización

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3

89079 Ulm
Alemania

Responsable de la fabricación

Teva Biotech GmbH
Dornierstrasse 10
89079 Ulm
Alemania

Merckle GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

България
Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

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

Danmark
Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland
ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti
UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα
Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

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

Lietuva
UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

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

Magyarország
Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

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

Nederland
Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

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

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

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Información para auto-inyectarse

Esta sección contiene información de cómo administrarse a uno mismo una inyección de Ratiograstim. Es importante que no trate de administrarse una inyección sin haber recibido el curso necesario por su médico o enfermero. Si no está seguro de poder inyectarse o si tiene cualquier duda, consulte a su médico o enfermero.

Cómo auto-inyectarse Ratiograstim

Deberá inyectarse en el tejido justo bajo la piel. Esto se conoce como inyección subcutánea. La inyección deberá administrarse todos los días aproximadamente a la misma hora.

Equipo necesario para la administración

Para la administración de la inyección subcutánea, se necesita lo siguiente:

- una jeringa precargada de Ratiograstim,
- algodón o similar con alcohol.

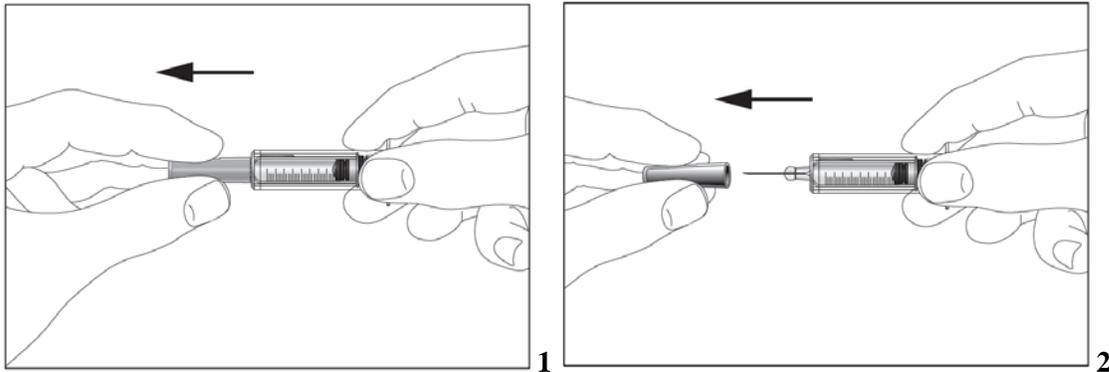
Qué debo hacer antes de administrarme una inyección subcutánea de Ratiograstim

1. Procurar administrar la inyección aproximadamente a la misma hora todos los días.
2. Sacar la jeringa precargada de Ratiograstim del frigorífico.
3. Comprobar la fecha de caducidad que indica la jeringa precargada (EXP). No usarla si la fecha es superior al último día del mes que aparece.
4. Comprobar la apariencia de Ratiograstim. Debe ser un líquido transparente e incoloro. Si hay partículas en el interior, no debe utilizarlo.
5. Para una inyección más cómoda, deje reposar la jeringa precargada durante 30 minutos a temperatura ambiente o tome la jeringa precargada con suavidad en sus manos durante unos minutos. No caliente Ratiograstim de otra manera (por ejemplo, *no* lo caliente en un microondas ni en agua caliente)
6. *No* retire la tapa de la jeringa hasta este listo para la inyección
7. **Lávese las manos cuidadosamente.**
8. Buscar un lugar cómodo y bien iluminado y colocar todo lo necesario al alcance (la jeringa precargada de Ratiograstim y el algodón).

Cómo debo preparar mi inyección de Ratiograstim

Antes de inyectar Ratiograstim hay que:

1. Coger la jeringa y quitar la cubierta protectora de la aguja suavemente sin inclinarla. Separar tal como se indica en las imágenes 1 y 2. No toque la aguja ni empuje el embolo.

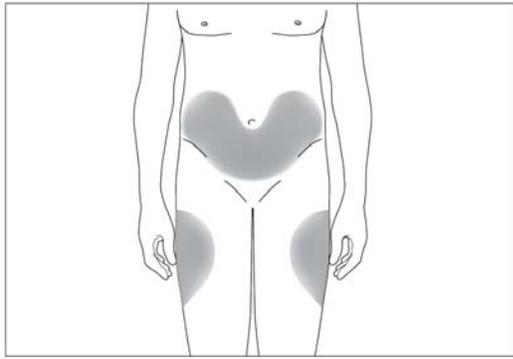


2. Puede aparecer una pequeña burbuja de aire en la jeringa precargada. Si hay burbujas, de golpecitos con sus dedos en la jeringa hasta que las burbujas vayan al final de la jeringa. Con la jeringa apuntando hacia arriba extraiga el aire de la jeringa empujando el embolo.
3. La jeringa tiene una escala. Empuje el embolo hasta el número (ml) de la jeringa que corresponde con la dosis de Ratiograstim prescrita por su médico.
4. Compruebe de nuevo que la dosis de Ratiograstim es la correcta.
5. Ahora puede utilizar la jeringa precargada.

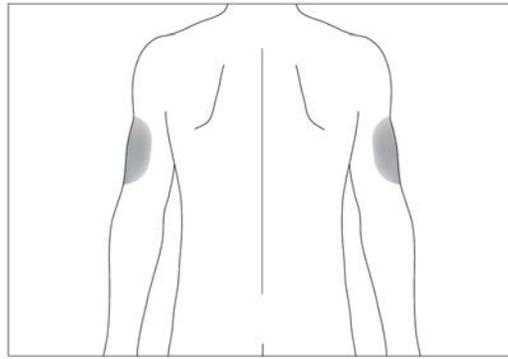
En qué lugar debo poner la inyección

Los sitios más adecuados para la inyección son:

- la parte superior de los muslos; y
- el abdomen, excepto la zona alrededor del ombligo (ver imagen 3).



3



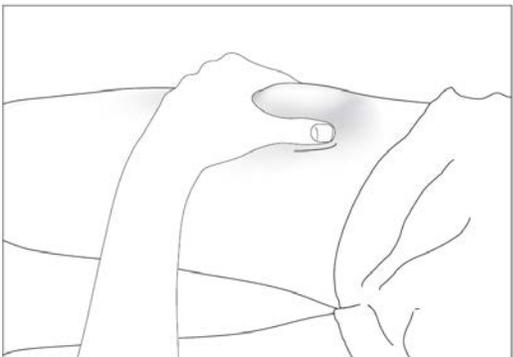
4

Si alguien le administra la inyección también podrá utilizar la parte posterior de sus antebrazos (ver imagen 4)

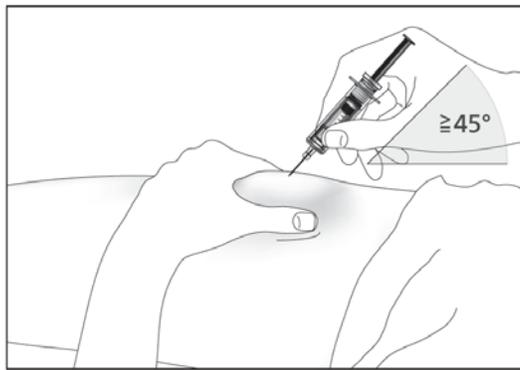
Para evitar el riesgo de dolor en un punto dado es mejor cambiar cada día el lugar de la inyección.

Cómo debo inyectarme

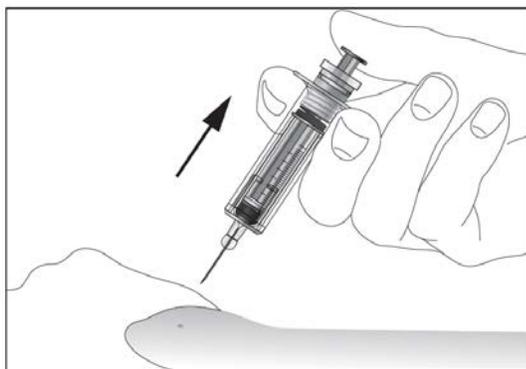
1. Desinfecte su piel usando un algodón con alcohol y pellizcar la piel entre el pulgar y el índice, sin apretar (ver imagen 5).
2. Insertar completamente la aguja en la piel tal como le indicó su enfermero o médico (ver imagen 6).
3. Tirar ligeramente del émbolo para asegurarse de que no se ha pinchado una vena. Si se ve sangre en la jeringa, retirar la aguja e insertarla en otro lugar.
4. Inyectar el líquido lenta y regularmente, manteniendo siempre la piel pellizcada.
5. Inyecte únicamente la dosis prescrita por su médico.
6. Retirar la aguja del lugar de la inyección mientras mantiene su dedo en el émbolo (ver imagen 7). Oriente la aguja lejos de usted y de los que le rodean y active el dispositivo de seguridad presionando firmemente el émbolo (ver imagen 8). Usted oír un “click”, lo que confirma la activación del dispositivo de seguridad. La aguja se cubrirá con una funda protectora para que usted no pueda pincharse.



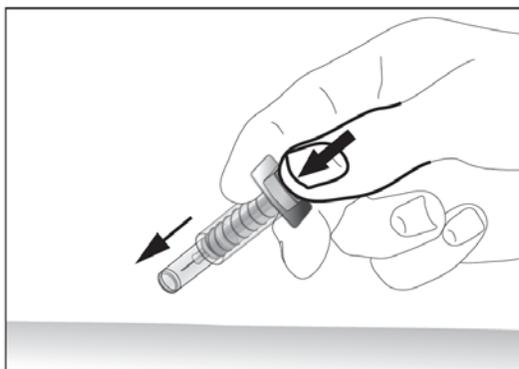
5



6



7



8

Recuerde

Si tiene cualquier duda, pida ayuda o consejos a su médico o su enfermero.

Cómo deshacerse de las jeringas usadas

- El dispositivo de seguridad previene las lesiones causadas por pinchazos con la aguja tras el uso, por lo que no se necesitan precauciones especiales de eliminación. Deposite las jeringas con el dispositivo de seguridad según las indicaciones del médico, enfermero o farmacéutico.

8. Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario

Ratiograstim no contiene conservantes. En vista de un posible riesgo de contaminación microbiana, las jeringas precargadas de Ratiograstim son para un solo uso.

La exposición accidental a temperaturas de congelación no afecta negativamente a la estabilidad de Ratiograstim.

Ratiograstim no debe diluirse con cloruro de sodio. Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto con los mencionados a continuación. La dilución de filgrastim puede ser adsorbida por el vidrio y materiales plásticos excepto si se diluye como se menciona a continuación.

Ratiograstim se puede diluir, si es necesario, en una solución para perfusión de glucosa 50 mg/ml (al 5 %). No se recomienda en ningún caso diluir a concentraciones finales inferiores a 0,2 MUI (2 µg) por ml. La solución debe inspeccionarse visualmente antes de usarla. Solamente deben utilizarse soluciones transparentes sin partículas. En pacientes tratados con filgrastim diluido a concentraciones inferiores de 1,5 MUI (15 µg) por ml, debe añadirse albúmina sérica humana (ASH) a una concentración final de 2 mg/ml. Ejemplo: si el volumen de inyección final es de 20 ml y la dosis total de filgrastim inferior a 30 MUI (300 µg), deben administrarse 0,2 ml de una solución de albúmina humana 200 mg/ml (al 20 %). Cuando se diluye Ratiograstim en una solución para perfusión de glucosa 50 mg/ml (al 5 %), es compatible con el vidrio y diversos plásticos como PVC, poliolefina (copolímero de polipropileno y polietileno) y polipropileno.

Tras la dilución: la estabilidad química y física de la solución diluida para perfusión ha sido demostrada durante 24 horas almacenada entre 2 y 8 °C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe ser usado inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, el tiempo y las condiciones de almacenamiento de la solución diluida son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían sobrepasar las 24 horas entre 2 y 8 °C, a no ser que la dilución se haya realizado en condiciones de asepsia validadas y controladas.