

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ratiograstim 30 MIU/0,5 ml, oplossing voor injectie of infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere ml oplossing voor injectie of infusie bevat 60 miljoen internationale eenheden [MIU] (600 µg) filgrastim.

Iedere voorgevulde spuit bevat 30 MIU (300 µg) filgrastim in 0,5 ml oplossing voor injectie of infusie.

Filgrastim (recombinant-methionyl humane granulocyt-kolonie stimulerende factor) wordt gemaakt in *Escherichia coli* K802 met behulp van recombinant DNA-technologie.

Hulpstoffen met bekend effect:

Iedere ml oplossing bevat 50 mg sorbitol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie of infusie.

Heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ratiograstim is geïndiceerd voor de reductie van de duur van neutropenie en de incidentie van febrile neutropenie bij patiënten die worden behandeld met gangbare cytotoxische chemotherapie voor maligniteiten (met uitzondering van chronische myeloïde leukemie en myelodysplastisch syndroom) en voor de reductie van de duur van neutropenie bij patiënten die een myelo-ablatieve behandeling gevolgd door beenmergtransplantatie ondergaan bij wie rekening wordt gehouden met een verhoogd risico op een langdurige ernstige neutropenie. De veiligheid en werkzaamheid van filgrastim zijn vergelijkbaar bij volwassenen en kinderen die met cytotoxische chemotherapie worden behandeld.

Ratiograstim is geïndiceerd voor de mobilisatie van perifere bloedvoorlopercellen (PBPC).

Bij patiënten, kinderen of volwassenen, met ernstige congenitale, cyclische of idiopathische neutropenie met een absolute neutrofielen telling (count) of ANC van $\leq 0,5 \times 10^9/l$ en een verleden van ernstige of recidiverende infecties is langdurige toediening van Ratiograstim geïndiceerd om het aantal neutrofielen te verhogen en de incidentie en duur van met infectie gepaard gaande gebeurtenissen te verminderen.

Ratiograstim is geïndiceerd voor de behandeling van aanhoudende neutropenie (ANC kleiner of gelijk aan $1,0 \times 10^9/l$) bij patiënten met een HIV-infectie in een vergevorderd stadium om de kans op bacteriële infecties te verminderen wanneer andere opties om neutropenie te behandelen ongeschikt zijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Speciale vereisten

Filgrastim therapie dient alleen te worden toegediend in samenwerking met een oncologisch instituut dat ervaring heeft met granulocyten-kolonie stimulerende factor (G-CSF) behandelingen en hematologie, en dat de noodzakelijke diagnostische faciliteiten heeft. De mobilisatie- en aferese-procedures dienen alleen te worden uitgevoerd in samenwerking met een oncologisch-hematologisch instituut met redelijke ervaring in dit veld en waar de monitoring van hematopoietische voorlopercellen correct kan worden uitgevoerd.

Gangbare cytotoxische chemotherapie

De aanbevolen dosis van filgrastim is 0,5 MIU (5 µg)/kg/dag. De eerste dosis filgrastim dient niet eerder dan 24 uur na de cytotoxische chemotherapie te worden toegediend. Filgrastim kan worden toegediend als een dagelijkse subcutane injectie of als dagelijkse intraveneuze infusie verdund in een 50 mg/ml (5 %) glucose-oplossing voor infusie met een infusietijd van 30 minuten (zie rubriek 6.6 voor instructies betreffende verdunnen).

In de meeste gevallen wordt de voorkeur gegeven aan de subcutane toediening. Er zijn enkele aanwijzingen, gebaseerd op een onderzoek met een enkelvoudige dosis, dat intraveneuze toediening de duur van het effect kan verkorten. De klinische relevantie van deze bevinding met betrekking tot toediening van een meervoudige dosis is onduidelijk. De keuze van de toedieningswijze zal afhangen van de individuele klinische omstandigheden. In gerandomiseerde klinische studies werd een subcutane dosis van 23 MIU (230 µg)/m²/dag (4,0 - 8,4 µg/kg/dag) gebruikt.

Dagelijks doseren van filgrastim dient te worden voortgezet totdat het verwachte neutrofielnadir is gepasseerd en het aantal neutrofielen de normaalwaarde heeft bereikt. Na gangbare chemotherapie voor vaste tumoren, lymfomen en lymfatische leukemieën is de verwachting dat de duur van de behandeling, teneinde aan deze criteria te kunnen voldoen, maximaal 14 dagen zal zijn. Na inductie- en consolidatiebehandeling bij acute myeloïde leukemie kan de duur van de behandeling aanzienlijk langer zijn (tot 38 dagen), afhankelijk van de soort, de dosis en het toedieningsschema van de toegepaste cytotoxische chemotherapie.

Bij patiënten die cytotoxische chemotherapie krijgen, is een tijdelijke toename van het aantal neutrofielen een typische waarneming 1 à 2 dagen na aanvang van de behandeling met filgrastim. Echter, voor een aanhoudend therapeutisch effect dient de behandeling met filgrastim niet te worden onderbroken voordat het verwachte neutrofielnadir is gepasseerd en het aantal neutrofielen weer de normaalwaarde heeft bereikt. Voortijdig onderbreken van de behandeling met filgrastim, voor het verwachte neutrofielnadir, wordt niet aanbevolen.

Patiënten, behandeld met myelo-ablatieve therapie gevolgd door beenmergtransplantatie

De aanbevolen aanvangsdosis van filgrastim is 1,0 MIU (10 µg)/kg/dag gegeven als een intraveneuze infusie gedurende 30 minuten of 24 uur, of 1,0 MIU (10 µg)/kg/dag gegeven als een continue subcutane infusie gedurende 24 uur. Filgrastim dient verdund te worden in 20 ml glucose 50 mg/ml (5 %) oplossing voor infusie (zie rubriek 6.6 voor instructies betreffende verdunnen).

De eerste dosis filgrastim mag niet eerder dan 24 uur na de cytotoxische chemotherapie worden toegediend en binnen 24 uur voor de beenmerginfusie.

Wanneer het neutrofielnadir is gepasseerd, dient de dagelijkse dosis filgrastim te worden getitreerd in functie van de neutrofielrespons, als volgt:

Aantal neutrofielen	Filgrastim dosisaanpassing
> $1,0 \times 10^9/l$ gedurende 3 opeenvolgende dagen	Reduceer tot 0,5 MIU (5 μ g)/kg/dag
Vervolgens, indien ANC > $1,0 \times 10^9/l$ blijft gedurende 3 of meer daarop volgende dagen	Onderbreek filgrastim
Indien ANC daalt tot < $1,0 \times 10^9/l$ gedurende de behandelingsperiode dient de dosis filgrastim weer verhoogd te worden volgens de stappen hierboven.	

Voor de mobilisatie van PBPCs bij patiënten die een myelosuppressieve of myelo-ablatieve behandeling ondergaan, gevolgd door transplantatie van autologe perifere bloedvoorlopercellen

De aanbevolen dosis van filgrastim alleen voor PBPC-mobilisatie is 1,0 MIU (10 μ g)/kg/dag als een continue subcutane infusie gedurende 24 uur of eenmaal daags een subcutane injectie gedurende 5 tot 7 opeenvolgende dagen. Voor infusies dient filgrastim verdund te worden in 20 ml glucose 50 mg/ml (5 %) oplossing voor infusie (zie rubriek 6.6 voor instructies betreffende verdunnen). Tijdstip van leukaferese: een of twee leukafereses op dag 5 en 6 zijn meestal voldoende. In andere omstandigheden kunnen bijkomende leukafereses nodig zijn. Dosering met filgrastim dient te worden gehandhaafd tot aan de laatste leukaferese.

De aanbevolen dosis filgrastim voor PBPC-mobilisatie na myelosuppressieve chemotherapie is 0,5 MIU (5 μ g)/kg/dag door middel van een dagelijks toe te dienen subcutane injectie, te beginnen op de eerste dag na het beëindigen van de chemotherapie totdat het verwachte neutrofielnadir is gepasseerd en het aantal neutrofielen de normaalwaarde heeft bereikt. Leukaferese dient te worden uitgevoerd in de periode dat de ANC stijgt van < $0,5 \times 10^9/l$ tot > $5,0 \times 10^9/l$. Voor patiënten die geen uitgebreide chemotherapie hebben ondergaan, is één leukaferese vaak voldoende. Onder andere omstandigheden worden extra leukafereses aanbevolen.

Voor de mobilisatie van PBPC bij normale donoren voorafgaand aan transplantatie van allogene perifere bloedvoorlopercellen

Voor PBPC mobilisatie bij normale donoren dient filgrastim subcutaan te worden toegediend in een dosis van 1,0 MIU (10 μ g)/kg/dag gedurende 4 tot 5 opeenvolgende dagen. Leukaferese dient te worden gestart op dag 5 en te worden voortgezet tot en met dag 6 om 4×10^6 CD34⁺ cellen/kg lichaamsgewicht van de ontvanger te verkrijgen.

Patiënten met ernstige chronische neutropenie (SCN)

Congenitale neutropenie

De aanbevolen aanvangsdosis is 1,2 MIU (12 μ g)/kg/dag subcutaan, als enkelvoudige dosis of verdeeld over de dag.

Idiopathische of cyclische neutropenie

De aanbevolen aanvangsdosis is 0,5 MIU (5 μ g)/kg/dag subcutaan, als enkelvoudige dosis of verdeeld over de dag.

Dosisaanpassing

Filgrastim dient dagelijks te worden toegediend door middel van een subcutane injectie totdat het aantal neutrofielen $1,5 \times 10^9/l$ bereikt en boven dit niveau gehandhaafd kan blijven. Zodra dit effect is verkregen dient de minimale effectieve dosis, waarmee dit niveau kan worden gehandhaafd, te worden bepaald. Een dagelijkse toediening gedurende lange tijd is nodig om het aantal neutrofielen op een adequaat niveau te handhaven. Na één of twee weken behandeling mag de aanvangsdosis worden verdubbeld of gehalveerd afhankelijk van het effect bij de patiënt. Vervolgens kan de dosis iedere 1 tot 2 weken individueel worden aangepast, teneinde het gemiddelde aantal neutrofielen tussen $1,5 \times 10^9/l$ en $10 \times 10^9/l$ te handhaven. Een snellere dosisverhoging kan worden overwogen bij

patiënten met ernstige infecties. In klinische studies had 97 % van de patiënten die een reactie gaven een volledige respons bij doses van $\leq 2,4$ MIU (24 μg)/kg/dag. De veiligheid op lange termijn van filgrastim toediening van meer dan 2,4 MIU (24 μg)/kg/dag bij patiënten met SCN is niet vastgesteld.

Patiënten met een HIV-infectie

Ter correctie van een neutropenie

De aanbevolen aanvangsdosis van filgrastim is 0,1 MIU (1 μg)/kg/dag dagelijks subcutaan toe te dienen met titratie tot een maximum van 0,4 MIU (4 μg)/kg/dag totdat een normaal aantal neutrofielen is bereikt en kan worden gehandhaafd ($\text{ANC} > 2,0 \times 10^9/\text{l}$). In klinische studies reageerde meer dan 90 % van de patiënten op deze dosis met een correctie van de neutropenie, na een mediane behandelingsduur van 2 dagen.

In een klein aantal patiënten (< 10 %) waren doses tot 1,0 MIU (10 μg)/kg/dag noodzakelijk om correctie van neutropenie te bereiken.

Ter handhaving van een normaal aantal neutrofielen

Nadat correctie van neutropenie is bereikt dient de minimale effectieve dosis te worden bepaald waarmee een normaal aantal neutrofielen wordt gehandhaafd. De initiële dosisaanpassing naar een dosis om de dag van 30 MIU (300 μg)/dag door middel van een subcutane injectie wordt aanbevolen. Verdere dosisaanpassingen kunnen noodzakelijk zijn op basis van de ANC van de patiënt om het aantal neutrofielen $> 2,0 \times 10^9/\text{l}$ te handhaven. In klinische studies was toediening van 30 MIU (300 μg)/dag gedurende 1 tot 7 dagen per week noodzakelijk om het aantal neutrofielen $> 2,0 \times 10^9/\text{l}$ te handhaven, met een mediane toedieningsfrequentie van 3 keer per week. Langdurig gebruik kan noodzakelijk zijn om een $\text{ANC} > 2,0 \times 10^9/\text{l}$ te handhaven.

Bijzondere patiëntengroepen

Oudere patiënten

In klinische studies met filgrastim werd een klein aantal oudere patiënten geïnccludeerd, maar er zijn geen speciale studies uitgevoerd in deze groep en daarom kunnen geen specifieke doseringsadviezen worden gegeven.

Patiënten met nier- of leverschade

Uit studies met filgrastim bij patiënten met een ernstige verminderde lever- of nierfunctie blijkt dat het farmacokinetische en farmacodynamische profiel hetzelfde is als bij normale personen. Aanpassing van de dosis is niet vereist in deze omstandigheden.

Gebruik in de pediatrie bij ernstige SCN en kanker

Vijfenzestig procent van de patiënten bestudeerd in het SCN onderzoeksprogramma waren jonger dan 18 jaar. De werkzaamheid van de behandeling was duidelijk voor deze leeftijdsgroep, die vooral bestond uit patiënten met congenitale neutropenie. Er waren geen verschillen in de veiligheidsprofielen voor de kinderen behandeld voor ernstige chronische neutropenie.

Gegevens uit klinische studies met kinderen wijzen erop dat de veiligheid en de werkzaamheid van filgrastim vergelijkbaar zijn bij volwassenen en kinderen die cytotoxische chemotherapie krijgen.

De doseringsadviezen bij kinderen zijn dezelfde als die bij volwassenen die myelosuppressieve cytotoxische chemotherapie krijgen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijzondere waarschuwingen

Filgrastim dient niet te worden gebruikt om de dosering van cytotoxische chemotherapie te verhogen tot boven de vastgestelde doseringsschema's (zie hieronder).

Filgrastim mag niet worden toegediend aan patiënten met ernstige congenitale neutropenie (syndroom van Kostman) die gepaard gaan met abnormale cytogenese (zie hieronder).

Na toediening van G-CSF bij gezonde proefpersonen en bij kankerpatiënten is aortitis gemeld. De symptomen die optraden omvatten koorts, buikpijn, malaise, rugpijn en verhoogde ontstekingsmarkers (bijv. C-reactief proteïne en wittebloedceltelling). In de meeste gevallen werd aortitis door middel van een CT-scan vastgesteld en doorgaans verdween het nadat G-CSF was stopgezet. Zie ook rubriek 4.8.

Bijzondere voorzorgen bij patiënten met acute myeloïde leukemie

Maligne celgroei

Granulocyt-kolonie stimulerende factor kan de groei bevorderen van myeloïde cellen *in vitro* en vergelijkbare effecten kunnen worden waargenomen bij enkele niet-myeloïde cellen *in vitro*.

De veiligheid en werkzaamheid van filgrastim toediening bij patiënten met myelodysplastisch syndroom of chronische myeloïde leukemie zijn niet vastgesteld. Filgrastim is daartoe niet geïndiceerd voor gebruik bij deze aandoeningen. Bijzondere aandacht dient te worden gegeven om de diagnose blastentransformatie bij chronische myeloïde leukemie te onderscheiden van acute myeloïde leukemie.

In het licht van beperkte veiligheids- en werkzaamheidsgegevens bij patiënten met secundaire AML, dient filgrastim voorzichtig te worden toegediend.

De veiligheid en werkzaamheid van filgrastim toegediend bij *de novo* AML patiënten met een leeftijd < 55 jaar met goede cytogenese [t(8;21), t(15;17), en inv(16)] zijn niet vastgesteld.

Overige bijzondere voorzorgen

Controle van de botdichtheid kan aangewezen zijn bij patiënten met onderliggende osteoporotische botziekten die een continue behandeling met filgrastim van langer dan 6 maanden ondergaan.

Zeldzame pulmonale nadelige effecten, in het bijzonder interstitiële pneumonie, zijn gerapporteerd na toediening van G-CSF. Patiënten met een recente geschiedenis van longinfiltraten of pneumonie lopen een hoger risico. Het ontstaan van pulmonale verschijnselen, zoals hoest, koorts en dyspnoe, die in verband worden gebracht met radiologische kenmerken van longinfiltraten en verslechtering van de longfunctie, kunnen voortekenen zijn van "Adult Respiratory Distress Syndrome" (ARDS). De toediening van filgrastim dient te worden gestaakt en een passende behandeling dient te worden gegeven in deze gevallen.

Het capillaire-lek-syndroom is gerapporteerd na toediening van G-CSF en wordt gekenmerkt door hypotensie, hypoalbuminemie, oedeem en bloedindikking. Patiënten die symptomen van het capillaire-lek-syndroom ontwikkelen, dienen nauwgezet gevolgd te worden en standaard symptomatische behandeling te ontvangen, wat een behoefte aan intensieve zorg zou kunnen betekenen (zie rubriek 4.8).

Bijzondere voorzorgen bij kankerpatiënten

Leukocytose

Aantallen witte bloedcellen van $100 \times 10^9/l$ of meer zijn waargenomen bij minder dan 5 % van de patiënten die doses van filgrastim kregen van meer dan 0,3 MIU/kg/dag (3 µg/kg/dag). Er werden geen bijwerkingen gemeld die direct toe te schrijven zijn aan deze mate van leukocytose. Echter,

gezien de mogelijke risico's verbonden aan ernstige leukocytose, dient het aantal witte bloedcellen regelmatig te worden gecontroleerd tijdens behandeling met filgrastim. Indien het aantal leukocyten meer dan $50 \times 10^9/l$ is na het verwachte nadir, dan dient de behandeling met filgrastim onmiddellijk te worden beëindigd. Echter, gedurende de periode waarin filgrastim wordt toegediend voor PBPC mobilisatie dient behandeling met filgrastim te worden beëindigd of de dosering te worden verlaagd indien het aantal leukocyten stijgt tot $> 70 \times 10^9/l$.

Risico's geassocieerd met verhoogde doses chemotherapie

Bijzondere voorzichtigheid is geboden wanneer patiënten worden behandeld met hoge doses chemotherapie, omdat verbetering in de tumorrespons niet werd aangetoond en verhoogde doses chemotherapeutica aanleiding kunnen geven tot verhoogde toxiciteit, inclusief cardiale, pulmonale, neurologische en dermatologische effecten (zie de specifieke productinformatie van de gebruikte chemotherapeutica).

Behandeling met alleen filgrastim sluit trombocytopenie en anemie ten gevolge van myelosuppressieve chemotherapie niet uit. Gezien de mogelijkheid om hogere doses chemotherapeutica te ontvangen (b.v. volledige doses volgens voorgeschreven schema) kan de patiënt een groter risico lopen op trombocytopenie en anemie. Regelmatige controle van het aantal trombocyten en het hematocriet wordt aanbevolen. Bijzondere aandacht is geboden bij toedienen van chemotherapeutica, waarvan bekend is dat ze ernstige trombocytopenie veroorzaken.

Het gebruik van door filgrastim gemobiliseerde PBPC heeft aangetoond dat de diepte en de duur van trombocytopenie na myelosuppressieve of myelo-ablatieve chemotherapie verminderen.

Overige bijzondere voorzorgen

De effecten van filgrastim bij patiënten met een substantiële verlaging van het aantal myeloïde voorlopercellen zijn niet onderzocht. Filgrastim werkt hoofdzakelijk op de neutrofielvoorlopercellen waardoor het aantal neutrofielen stijgt. Derhalve kan bij patiënten met een verminderd aantal voorlopercellen de neutrofielrespons verminderd zijn (zoals deze behandeld met uitgebreide radiotherapie of chemotherapie of met een beenmerginfiltratie door een tumor).

Er zijn meldingen geweest van graft-versus-hostreactie (GvHD: *Graft versus Host Disease*) en van overlijden bij patiënten die G-CSF kregen na allogene beenmergtransplantatie (zie rubriek 5.1).

Verhoogde hematopoëtische activiteit van het beenmerg als respons op groeifactor therapie wordt geassocieerd met voorbijgaande positieve botbeeldvormende bevindingen. Dit dient te worden overwogen bij de interpretatie van botbeeldvormende resultaten.

Bijzondere voorzorgen bij patiënten die mobilisatie van perifere bloedvoorlopercellen ondergaan

Mobilisatie

Er bestaan geen prospectief gerandomiseerde vergelijkingen van de twee aanbevolen mobilisatiemethoden (filgrastim alleen of in combinatie met myelosuppressieve chemotherapie) binnen dezelfde patiëntenpopulatie. De mate van variatie tussen individuele patiënten en tussen de laboratoriumbepalingen van CD34⁺ cellen betekent dat een directe vergelijking tussen de verschillende onderzoeken moeilijk is. Het is daarom moeilijk een optimale methode aan te raden. De keuze van de mobilisatiemethode dient te worden overwogen in relatie tot het algehele doel van de behandeling van de individuele patiënt.

Eerdere blootstelling aan cytotoxische stoffen

Bij patiënten die vooraf een zeer uitgebreide myelosuppressieve therapie hebben ondergaan kan het voorkomen dat de mobilisatie van PBPC niet voldoende is om de aanbevolen minimale opbrengst ($2,0 \times 10^6$ CD34⁺ cellen/kg) of versnelling van het trombocytenherstel in dezelfde mate te bereiken.

Enkele cytotoxische stoffen vertonen bijzondere toxische eigenschappen voor de hematopoëtische voorlopercellen pool en kunnen een ongunstig effect hebben op de mobilisatie van voorlopercellen.

Stoffen zoals melfalan, carmustine (BCNU) en carboplatine, wanneer toegediend gedurende langere periodes voorafgaand aan pogingen om voorlopercellen te mobiliseren, kunnen een lagere opbrengst van voorlopercellen tot gevolg hebben. Echter, toediening van melfalan, carboplatine of BCNU tezamen met filgrastim is doeltreffend gebleken bij de mobilisatie van voorlopercellen. Indien transplantatie van perifere bloedvoorlopercellen wordt voorzien, is het raadzaam de mobilisatieprocedure van stamcellen in een vroeg stadium van de behandeling van de patiënt te plannen. Bijzondere aandacht dient te worden besteed aan het aantal gemobiliseerde voorlopercellen bij deze patiënten voordat hoge dosis chemotherapie wordt toegediend. Indien de opbrengsten onvoldoende zijn, zoals bepaald volgens bovenstaande criteria, dan dienen alternatieve behandelingen waarvoor geen ondersteuning met voorlopercellen nodig is te worden overwogen.

Bepalen van voorlopercelopbrengsten

Bij bepaling van het aantal voorlopercellen die zijn geogst bij patiënten behandeld met filgrastim, dient bijzondere aandacht te worden besteed aan de kwantificeringsmethode. De resultaten van flow-cytometrische analyse van aantallen CD34⁺ cellen variëren afhankelijk van welke methodiek exact is toegepast en aanbevelingen van aantallen gebaseerd op onderzoeken van andere laboratoria dienen met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd.

Statistische analyse van de relatie tussen het aantal gereïnfundeerde CD34⁺ cellen en de mate van trombocytenherstel na hoge dosis chemotherapie laat een complexe doch continue relatie zien.

De aanbeveling van een minimale opbrengst van $2,0 \times 10^6$ CD34⁺ cellen/kg is gebaseerd op gepubliceerde ervaringen resulterend in adequaat hematologisch herstel. Hogere opbrengsten lijken te correleren met een sneller herstel, lagere opbrengsten met een langzamer herstel.

Bijzondere voorzorgen bij normale donoren die een mobilisatie van perifere bloedvoorlopercellen ondergaan

Mobilisatie van PBPC biedt geen direct klinisch voordeel voor normale donoren en mag slechts in overweging worden genomen met als doel transplantatie van allogene stamcellen.

PBPC mobilisatie mag enkel in overweging worden genomen bij donoren die voldoen aan de normale klinische en laboratorium vereisten voor donatie van stamcellen, met bijzondere aandacht voor de hematologische waarden en voor infectieziekten.

De veiligheid en werkzaamheid van filgrastim zijn niet geëvalueerd bij normale donoren < 16 jaar of > 60 jaar.

Voorbijgaande trombocytopenie (bloedplaatjes < $100 \times 10^9/l$) na toediening van filgrastim en leukaferese werd waargenomen bij 35 % van de bestudeerde personen. Hierbij werden twee gevallen van trombocyten < $50 \times 10^9/l$ gerapporteerd en beide werden toegeschreven aan de leukaferese procedure.

Indien meer dan één leukaferese is vereist, dient bijzondere aandacht te worden geschonken aan donoren met bloedplaatjes < $100 \times 10^9/l$ voorafgaand aan de leukaferese; in het algemeen dient een aferese niet te worden uitgevoerd indien bloedplaatjes < $75 \times 10^9/l$.

De leukaferese dient niet te worden uitgevoerd bij donoren die worden behandeld met anticoagulantia of bij wie stollingsstoornissen bekend zijn.

De toediening van filgrastim dient te worden onderbroken of de dosering te worden verlaagd als het aantal leukocyten stijgt tot > $70 \times 10^9/l$.

Donoren die G-CSFs voor PBPC-mobilisatie toegediend krijgen, dienen te worden gecontroleerd totdat hematologische parameters normaliseren.

Voorbijgaande cytogene veranderingen zijn waargenomen bij normale donoren na het gebruik van G-CSF. Het belang van deze veranderingen in termen van het ontwikkelen van hematologische maligniteit is onbekend. Follow-up van de veiligheid op lange termijn bij donoren is gaande. Het risico op het stimuleren van een maligne myeloïde kloon niet worden uitgesloten. Het is aanbevolen dat het aferesecentrum de gegevens van de stamceldonoren systematisch bijhoudt om de monitoring van de veiligheid voor tenminste 10 jaar te kunnen garanderen.

Vaak maar in het algemeen asymptomatische gevallen van splenomegali en zeer zeldzame gevallen van miltruptuur zijn gemeld bij gezonde donoren en patiënten na het toediening van G-CSFs. Sommige gevallen van miltruptuur waren fataal. Daarom dient de grootte van de milt gecontroleerd te worden (b.v. door klinisch onderzoek, echo). De diagnose van miltruptuur dient te worden overwogen bij donoren en/of patiënten die pijn links boven in de buik of schouderpijn rapporteren.

Bij normale donoren zijn tijdens postmarketing-ervaring in zeer zeldzame gevallen pulmonale bijwerkingen gemeld (hemoptysis, pulmonale hemorrhagie, longinfiltraten, dyspneu en hypoxie). In geval van vermoede of bevestigde pulmonale bijwerkingen dient het staken van de behandeling met filgrastim te worden overwogen en passende medische zorg te worden verleend.

Bijzondere voorzorgen bij ontvangers van allogene PBPC gemobiliseerd met filgrastim

Huidige gegevens tonen aan dat immunologische interacties tussen de allogene PBPC graft en de recipiënt kan samengaan met een verhoogd risico op acute en chronische GvHD in vergelijking met beenmergtransplantatie.

Bijzondere voorzorgen bij patiënten met SCN

Bloedcelaantallen

Bloedplaatjesaantallen dienen nauwlettend te worden gecontroleerd, vooral tijdens de eerste paar weken van de behandeling met filgrastim. Intermitterende stopzetting of dosisverlaging van filgrastim dient te worden overwogen bij patiënten die een trombocytopenie ontwikkelen, d.w.z. bloedplaatjes constant $< 100.000/\text{mm}^3$.

Andere veranderingen van het bloedbeeld komen voor, waaronder anemie en tijdelijke toename van myeloïde voorlopercellen, die een nauwgezette controle van het bloedbeeld vereisen.

Transformatie naar leukemie of myelodysplastisch syndroom

Bijzondere aandacht dient te worden besteed aan de diagnose van ernstige chronische neutropenie om deze te onderscheiden van andere hematopoëtische afwijkingen, zoals aplastische anemie, myelodysplasie en myeloïde leukemie. Een volledige controle van het bloedbeeld, inclusief differentiatie en telling van bloedplaatjes en een evaluatie van de beenmergmorfologie en het karyotype dienen te worden uitgevoerd voorafgaand aan een behandeling.

Er was een lage frequentie (ongeveer 3 %) van myelodysplastische syndromen (MDS) of leukemie in klinische studies bij patiënten met een SCN behandeld met filgrastim. Dit werd alleen waargenomen bij patiënten met congenitale neutropenie. MDS en leukemieën zijn van nature voorkomende complicaties van de ziekte en het verband met een behandeling met filgrastim is onzeker. Een subgroep van ongeveer 12 % van de patiënten met normale cytogenetische evaluaties bij het begin van de behandeling vertoonde vervolgens afwijkingen, inclusief monosomie 7 bij herhaald routineonderzoek. Indien patiënten met SCN cytogenetische afwijkingen ontwikkelen, dienen de risico's en de voordelen van de voortzetting van filgrastim zorgvuldig te worden afgewogen; filgrastim dient te worden beëindigd indien MDS of leukemie optreedt. Momenteel is het onduidelijk of een langdurige behandeling van patiënten met SCN deze patiënten predisponeert voor cytogenetische afwijkingen, MDS of transformatie naar leukemie. Aanbevolen wordt om morfologisch en cytogenetisch beenmergonderzoek bij patiënten uit te voeren met regelmatige tussenpozen (ongeveer iedere 12 maanden).

Overige bijzondere voorzorgen

Oorzaken van tijdelijke neutropenie, zoals virale infecties, dienen te worden uitgesloten.

Miltvergroting is een direct effect van een behandeling met filgrastim. Eenendertig procent (31 %) van de patiënten in studies werd gedocumenteerd als het hebben van een palpabele miltvergroting. Volumetoename, röntgenologisch gemeten, trad op in een vroeg stadium van de behandeling met filgrastim en neigde naar een plateau. Dosisverlagingen bleken de progressie van miltvergroting te vertragen of te stoppen en bij 3 % van de patiënten was een splenectomie noodzakelijk. De grootte van de milt dient regelmatig te worden geëvalueerd. Abdominale palpatie is voldoende om abnormale miltvergroting te detecteren.

Hematurie/proteïnurie kwamen voor bij een klein aantal patiënten. Regelmatige urinecontrole dient daarom plaats te vinden.

De veiligheid en werkzaamheid bij neonaten en bij patiënten met een autoimmuun-neutropenie zijn niet vastgesteld.

Bijzondere voorzorgen bij patiënten met een HIV-infectie

Bloedcellaantallen

Het aantal neutrofielen (ANC) dient nauwlettend te worden gevolgd, vooral tijdens de eerste weken van de behandeling met filgrastim. Sommige patiënten reageren zeer snel en met een aanzienlijke toename van het aantal neutrofielen op de initiële dosis van filgrastim. Dagelijkse controle van het aantal neutrofielen gedurende de eerste 2 tot 3 dagen van de toediening van filgrastim wordt aanbevolen. Daarna wordt aanbevolen dat gedurende de eerste 2 weken de ANC tenminste twee keer per week wordt bepaald en vervolgens één keer per week of om de week gedurende de onderhoudsbehandeling. Tijdens de intermitterende toediening van 30 MIU (300 µg)/dag filgrastim kunnen er in de tijd grote schommelingen in de ANC optreden. Om de dalspiegel of ANC nadir van de patiënt te bepalen wordt aanbevolen onmiddellijk voorafgaand aan de geplande toediening van filgrastim bloedmonsters af te nemen.

Risico verbonden aan verhoogde doses myelosuppressieve medicatie

Behandeling met alleen filgrastim kan het optreden van trombocytopenie en anemie ten gevolge van myelosuppressieve medicatie niet verhinderen. Als gevolg van het feit dat door de behandeling met filgrastim de mogelijkheid bestaat om hogere doses of een groter aantal van deze geneesmiddelen toe te dienen, kan de patiënt een hoger risico lopen op het optreden van trombocytopenie en anemie. Regelmatige controle van het bloedbeeld wordt aanbevolen (zie hierboven).

Infecties en maligniteiten die myelosuppressie veroorzaken

Neutropenie kan het gevolg zijn van beenmerginfiltratie door opportunistische infecties, zoals *Mycobacterium avium* complex, of door maligniteiten zoals lymfomen. Bij patiënten met beenmerginfiltratie door infectie of een maligniteit dient, naast de toediening van filgrastim ter behandeling van de neutropenie, een voor deze onderliggende conditie geschikte therapie te worden overwogen. De effecten van filgrastim op neutropenie door beenmerginfiltratie ten gevolge van een infectie of een maligniteit zijn niet goed vastgesteld.

Bijzondere voorzorgen bij patiënten met sikkelcelanemie

Er zijn meldingen van sikkelcelcrises, in sommige gevallen met fatale afloop, in patiënten met sikkelcelanemie die behandeld werden met filgrastim. Artsen dienen het gebruik van filgrastim bij patiënten met sikkelcelanemie met voorzichtigheid te overwegen, slechts na zorgvuldige afweging van de potentiële risico's en voordelen.

Hulpstoffen

Ratiograstim bevat sorbitol. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per voorgevulde spuit, d.w.z. dat het in wezen natriumvrij is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De veiligheid en werkzaamheid van filgrastim wanneer toegediend op dezelfde dag als myelosuppressieve cytotoxische chemotherapie zijn niet definitief vastgesteld. Gezien de gevoeligheid van snel delende myeloïde cellen voor myelosuppressieve cytotoxische chemotherapie, wordt het gebruik van filgrastim in de periode 24 uur voor tot 24 uur na de chemotherapie niet aangeraden. Voorlopige aanwijzingen bij een klein aantal patiënten, dat tegelijkertijd behandeld werd met filgrastim en 5-fluorouracil, wijzen erop dat de ernst van de neutropenie kan toenemen.

Mogelijke interacties met andere hematopoëtische groeifactoren en cytokines zijn nog niet onderzocht in klinische studies.

Omdat lithium het vrijkomen van neutrofielen stimuleert, versterkt lithium vermoedelijk het effect van filgrastim. Hoewel deze interactie niet formeel is onderzocht, is er geen aanwijzing dat deze interactie schadelijk is.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van filgrastim bij zwangere vrouwen. Er zijn rapporten in de literatuur waarin de transplacentaire overgang van filgrastim bij zwangere vrouwen is aangetoond. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Filgrastim mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk.

Borstvoeding

Het is niet bekend of filgrastim in de moedermelk wordt uitgescheiden. De uitscheiding van filgrastim in melk is niet onderzocht bij dieren. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met filgrastim moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Filgrastim heeft geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Wanneer de patiënt vermoeidheid ervaart, dan is voorzichtigheid geboden bij het besturen van een voertuig of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Gedurende klinische studies werden 541 kankerpatiënten en 188 gezonde vrijwilligers blootgesteld aan Ratiograstim. Het waargenomen veiligheidsprofiel van Ratiograstim bij deze klinische studies was gelijk aan het gerapporteerde veiligheidsprofiel van het referentieproduct wat gebruikt werd in deze studies.

Het capillaire-lek-syndroom, dat levensbedreigend kan zijn indien niet tijdig behandeld, is soms gerapporteerd ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) bij kankerpatiënten die chemotherapie ondergaan en bij gezonde donoren die perifere bloed voorloper cellen mobilisatie ondergaan na toediening van G-CSF's; zie rubriek 4.4 en subrubriek "Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen" van rubriek 4.8.

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen bij de behandeling met filgrastim, op basis van gepubliceerde informatie.

Het voorkomen van bijwerkingen is gebaseerd op de volgende frequenties:

Zeer vaak:	$\geq 1/10$
Vaak:	$\geq 1/100, < 1/10$
Soms:	$\geq 1/1.000, < 1/100$
Zelden:	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
Zeer zelden:	$< 1/10.000$
Niet bekend:	kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Bij kankerpatiënten

In klinische studies waren de meest voorkomende bijwerkingen toe te schrijven aan filgrastim bij de aanbevolen dosis milde of matige spier- en skeletpijn, optredend bij 10 %, en ernstige spier- en skeletpijn bij 3 % van de patiënten. Spier- en skeletpijn wordt in het algemeen onderdrukt met de gebruikelijke analgetica. Minder vaak voorkomende bijwerkingen zijn mictie-afwijkingen voornamelijk lichte tot matig-ernstige dysurie.

In gerandomiseerde, placebogecontroleerde klinische studies veroorzaakte filgrastim geen verhoging van de incidentie van met cytotoxische chemotherapie gepaard gaande bijwerkingen. Bijwerkingen die in gelijke frequentie optraden bij patiënten die werden behandeld met filgrastim/chemotherapie en placebo/chemotherapie waren onder meer misselijkheid en braken, alopecia, diarree, vermoeidheid, anorexie, mucositis, hoofdpijn, hoesten, huiduitslag, pijn op de borst, algehele zwakte, keelpijn, obstipatie en niet gespecificeerde pijn.

Reversibele dosisafhankelijke en in het algemeen milde of matige stijgingen van lactaat dehydrogenase (LDH), alkalische fosfatase, serum urinezuur en gamma-glutamyltransferase (GGT) traden op bij gebruik van filgrastim bij respectievelijk ongeveer 50 %, 35 %, 25 % en 10 % van de patiënten bij aanbevolen doses.

Tijdelijke verlaging van de bloeddruk waarvoor geen klinische behandeling nodig was, werd in enkele gevallen gemeld.

Er zijn meldingen geweest van GvHD en van overlijden bij patiënten die G-CSF kregen na allogene beenmergtransplantatie (zie rubriek 5.1).

Vasculaire aandoeningen, inclusief veno-occlusive aandoeningen en verstoringen van de vochtbalans, zijn incidenteel gemeld bij patiënten die hoge dosis chemotherapie ondergingen gevolgd door autologe beenmergtransplantatie. Het oorzakelijke verband met filgrastim werd niet vastgesteld.

Zeer zeldzame gevallen van cutane vasculitis zijn gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met filgrastim. Het mechanisme van vasculitis bij patiënten die filgrastim krijgen is onbekend.

Het optreden van het syndroom van Sweet (acute febrile dermatose) is incidenteel gemeld. Echter omdat een significant percentage van deze patiënten leed aan leukemie, een aandoening waarvan bekend is dat deze samen kan gaan met het syndroom van Sweet, is een oorzakelijk verband met filgrastim niet vastgesteld.

Exacerbatie van reumatoïde artritis is in individuele gevallen waargenomen.

Pseudojicht is gemeld bij patiënten met kanker die werden behandeld met filgrastim.

Zeldzame pulmonale nadelige effecten, zoals interstitiële pneumonie, pulmonaal oedeem en longinfiltraten zijn gerapporteerd. Sommige van de gerapporteerde voorvallen hebben geresulteerd in een falende ademhalingsfunctie of Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS), wat fataal kan zijn (zie rubriek 4.4).

Allergische reacties: Allergie-achtige reacties inclusief anafylaxie, huiduitslag, urticaria, angio-oedeem, dyspnoe en hypotensie die optreden bij de initiële of daaropvolgende behandelingen zijn gerapporteerd bij patiënten die filgrastim kregen. In het algemeen werden deze reacties vaker gerapporteerd bij IV-toediening. In sommige gevallen traden de symptomen weer op na hernieuwde toediening, waarmee een causale relatie wordt gesuggereerd. Toediening van filgrastim dient permanent beëindigd te worden bij patiënten die een ernstige allergische reactie ervaren.

Geïsoleerde gevallen van sikkelcelcrises werden bij patiënten met sikkelcelziekte gerapporteerd (zie rubriek 4.4).

Orgaansysteem	Frequentie	Bijwerking
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	Zeer vaak	Verhoogde alkalische fosfatase, verhoogd LDH, verhoogd urinezuur
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Vaak	Hoofdpijn
<i>Bloedvataandoeningen</i>	Zelden	Bloedvataandoening, aortitis
	Soms	Capillaire-lek-syndroom*
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	Vaak	Hoest, keelpijn
	Zeer zelden	Longinfiltraten
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	Zeer vaak	Misselijkheid/braken
	Vaak	Constipatie, anorexie, diarree, mucositis
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	Zeer vaak	Verhoogd GGT
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	Vaak	Alopecia, huiduitslag
	Zeer zelden	Het syndroom van Sweet, cutane vasculitis
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	Zeer vaak	Pijn op de borst, spier- en skeletpijn
	Zeer zelden	Exacerbatie van reumatoïde artritis
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	Zeer zelden	Afwijkende urine
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Vaak	Vermoeidheid, algehele zwakte
	Soms	Niet-gespecificeerde pijn
	Zeer zelden	Allergische reactie
*Zie subrubriek "Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen" van rubriek 4.8		

Bij perifere bloed voorloper cellen mobilisatie bij normale donoren

De meest frequent gerapporteerde bijwerking was lichte tot matig-ernstige voorbijgaande spier- en skeletpijn. Leukocytose (WBC > 50 x 10⁹/l) werd waargenomen bij 41 % van de donoren en een voorbijgaande trombocytopenie (bloedplaatjes < 100 x 10⁹/l) na toediening van filgrastim en leukaferese werd waargenomen bij 35 % van de donoren.

Vorbijgaande, lichte stijgingen van alkalische fosfatase, LDH, SGOT (serumglutamaatoxalaat transaminase) en urinezuur werden gerapporteerd bij normale donoren die filgrastim kregen; deze hadden geen klinische gevolgen.

Verergering van artritissymptomen werd zeer zelden waargenomen.

Symptomen die kunnen duiden op ernstige allergische reacties werden zeer zelden waargenomen.

Hoofdpijnen, die toegeschreven werden aan filgrastim, werden gerapporteerd in studies bij PBPC donoren.

Vaak voorkomende maar in het algemeen asymptomatische gevallen van splenomegalie en zeer zeldzame gevallen van miltruptuur zijn gemeld bij gezonde donoren en patiënten na toediening van G-CSFs (zie rubriek 4.4).

Bij normale donoren zijn tijdens postmarketing-ervaring in zeer zeldzame gevallen pulmonale bijwerkingen gemeld (hemoptysis, pulmonale hemorrhagie, longinfiltraten, dyspneu en hypoxie) (zie rubriek 4.4).

Orgaansysteem	Frequentie	Bijwerking
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	Zeer vaak	Leukocytose, trombocytopenie
	Soms	Miltaandoeningen
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	Vaak	Verhoogde alkalisch fosfatase, verhoogd LDH
	Soms	Verhoogd SGOT, hyperurikemie
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Zeer vaak	Hoofdpijn
<i>Bloedvataandoeningen</i>	Soms	Capillaire-lek-syndroom*
	Zelden	Aortitis
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	Zeer vaak	Spier- en skeletpijn
	Soms	Exacerbatie reumatoïde artritis
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Soms	Ernstige allergische reactie
*Zie subrubriek "Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen" van rubriek 4.8		

Bij patiënten met SCN

Bijwerkingen gerelateerd aan filgrastim behandeling bij SCN patiënten werden gerapporteerd. De frequentie van een aantal van deze bijwerkingen leek in de loop van de tijd af te nemen.

De meest frequent voorkomende klinische bijwerkingen toe te schrijven aan filgrastim waren botpijn en algehele spier- en skeletpijn.

Andere bijwerkingen die zijn waargenomen omvatten vergroting van de milt, die in een minderheid van de gevallen progressief van aard kan zijn, en trombocytopenie. Hoofdpijn en diarree werden

gerapporteerd kort na de start van de behandeling met filgrastim, bij minder dan 10 % van de patiënten. Anemie en epistaxe werden ook gerapporteerd.

Voorbijgaande stijgingen zonder klinische symptomen werden geobserveerd in serumurinezuur, lactaatdehydrogenase en alkalische fosfatase. Voorbijgaande matige dalingen in de niet-nuchtere bloedglucosewaarden zijn waargenomen.

Bijwerkingen die mogelijk verband houden met filgrastim behandeling en optreden bij < 2 % van SCN patiënten waren reactie rond de injectieplaats, hoofdpijn, hepatomegalie, artralgie, alopecia, osteoporose en huiduitslag.

Tijdens langdurig gebruik werd bij 2 % van de SCN patiënten cutane vasculitis gerapporteerd. Er waren zeer weinig gevallen van proteïnurie/hematurie.

Orgaansysteem	Frequentie	Bijwerking
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	Zeer vaak	Anemie, splenomegalie
	Vaak	Trombocytopenie
	Soms	Miltstoornissen
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	Zeer vaak	Verlaagd glucose, verhoogde alkalisch fosfatase, verhoogd LDH, hyperurikemie
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Vaak	Hoofdpijn
<i>Bloedvataandoeningen</i>	Zelden	Aortitis
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	Zeer vaak	Epistaxis
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	Vaak	Diarree
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	Vaak	Hepatomegalie
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	Vaak	Alopecia, cutane vasculitis, pijn op de injectieplaats, huiduitslag
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	Zeer vaak	Spier- en skeletpijn
	Vaak	Osteoporose
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	Soms	Hematurie, proteïnurie

Bij patiënten met HIV

In klinische studies waren de enige bijwerkingen, die consistent toe te schrijven waren aan de toediening van filgrastim, musculoskeletale pijn voornamelijk lichte tot matig-ernstige bot- en spierpijn. De incidentie van deze bijwerkingen was gelijk aan deze gerapporteerd bij kankerpatiënten.

Vergroting van de milt werd gerapporteerd als zijnde gerelateerd aan de behandeling met filgrastim bij < 3 % van de patiënten. In alle gevallen bleek dit tijdens lichamelijk onderzoek mild tot matig te zijn en het klinische verloop was goedaardig; bij geen enkele patiënt werd de diagnose overmatige miltfunctie vastgesteld en geen enkele patiënt onderging een splenectomie. Aangezien vergroting van

de milt vaak voorkomt bij patiënten met een HIV-infectie en in variërende mate aanwezig is bij de meeste AIDS-patiënten is de relatie met de behandeling met filgrastim onduidelijk.

Orgaansysteem	Frequentie	Bijwerking
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	Vaak	Miltstoornissen
<i>Bloedvataandoeningen</i>	Zelden	Aortitis
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	Zeer vaak	Spier- en skeletpijn

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Het capillaire-lek-syndroom is gemeld in de post-marketing setting bij gebruik van G-CSF. Over het algemeen is dit opgetreden bij patiënten met gevorderde maligne aandoeningen, bij patiënten met sepsis, bij patiënten die meerdere chemotherapieregimes toegediend kregen of bij patiënten die aferese hebben ondergaan (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

Het staken van de filgrastim behandeling resulteert gewoonlijk in een 50 % daling van circulerende neutrofielen binnen 1 à 2 dagen, die binnen 1 tot 7 dagen tot normale waarden terugkeren.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunostimulantia, koloniestimulerende factoren, ATC-code: L03AA02

Ratiograstim is een biosimilar. Gedetailleerde informatie is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Humaan G-CSF is een glycolproteïne dat de productie en afgifte van functionele neutrofielen door het beenmerg reguleert. Ratiograstim, bevattend r-metHuG-CSF (filgrastim), veroorzaakt een duidelijke toename van het aantal neutrofielen in perifeer bloed binnen 24 uur met minimale stijgingen van monocytten. Bij sommige SCN patiënten kan filgrastim ook een geringe stijging veroorzaken van het aantal circulerende eosinofielen en basofielen ten opzichte van de uitgangswaarde; sommige van deze patiënten hebben mogelijk reeds een eosinofilie of basofilie voorafgaande aan de behandeling. De toename van het aantal neutrofielen is dosisafhankelijk bij de aanbevolen dosis. Neutrofielen die als reactie op filgrastim zijn geproduceerd vertonen een normale of verbeterde functie, zoals aangetoond met behulp van chemotactische en fagocytische functietesten. Na het beëindigen van de behandeling met filgrastim daalt het aantal circulerende neutrofielen binnen 1 à 2 dagen met 50 % en is binnen 1 tot 7 dagen weer op een normaal niveau.

Het gebruik van filgrastim bij patiënten die een cytotoxische chemotherapie hebben ondergaan leidt tot significante verminderingen van de incidentie, de ernst en de duur van neutropenie en febriële neutropenie. Behandeling met filgrastim vermindert significant de duur van febriële neutropenie, gebruik van antibiotica en hospitalisatie na inductie chemotherapie voor acute myeloïde leukemie of myelo-ablatieve therapie gevolgd door beenmergtransplantatie. De incidentie van koorts en gedocumenteerde infecties werden in geen van beide situaties verminderd. De duur van koorts was niet verminderd in patiënten die een myelo-ablatieve therapie gevolgd door beenmergtransplantatie ondergingen.

Het gebruik van filgrastim, alleen of na chemotherapie, mobiliseert hematopoëtische voorlopercellen naar het perifere bloed. Deze autologe PBPCs kunnen worden geogst en na een behandeling met hoge dosis chemotherapie worden gereïnfundeerd, in plaats van of als aanvulling op beenmergtransplantatie. Door infusie van PBPC herstelt de bloedcelvorming zich sneller waardoor de duur van het risico op bloedingcomplicaties en de noodzaak van trombocytentransfusies wordt verminderd.

Ontvangers van met filgrastim gemobiliseerde allogene perifere bloedvoorlopercellen hebben een significant sneller hematologisch herstel, leidend tot een significant kortere periode tot niet-ondersteunt trombocytenherstel in vergelijking met allogene beenmergtransplantaties.

Eén retrospectief Europees onderzoek dat het gebruik van G-CSF na allogene beenmergtransplantatie evalueerde bij patiënten met acute leukemie wees op een verhoging van de kans op GvHD, behandelingsgerelateerde mortaliteit (TRM) en mortaliteit na toediening van G-CSF. In een afzonderlijk, retrospectief, internationaal onderzoek met patiënten met acute en chronische myelogene leukemieën werd geen effect op de kans op GvHD, TRM en mortaliteit waargenomen. In een meta-analyse van onderzoeken naar allogene transplantaties, waaronder de resultaten van negen prospectieve gerandomiseerde onderzoeken, 8 retrospectieve onderzoeken en 1 casusgecontroleerd onderzoek, werd geen effect gevonden op de kans op acute GvHD, chronische GvHD of vroege behandelingsgerelateerde mortaliteit.

Relatief risico (95 % BI) van GvHD en TRM na behandeling met G-CSF na beenmergtransplantatie					
<i>Publicatie</i>	<i>Onderzoeksperiode</i>	<i>N</i>	<i>Acute GvHD graad II - IV</i>	<i>Chronische GvHD</i>	<i>TRM</i>
Meta-analyse (2003)	1986 - 2001 ^a	1.198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Europees retrospectief onderzoek (2004)	1992 - 2002 ^b	1.789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Internationaal retrospectief onderzoek (2006)	1995 - 2000 ^b	2.110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)
^a Analyse van onderzoeken met beenmergtransplantatie in deze periode; in sommige onderzoeken werd GM-CSF (granulocyte-macrophage-colony stimulating factor) gebruikt					
^b Analyse van patiënten die in deze periode beenmergtransplantatie ontvingen					

Voorafgaand aan allogene PBPC transplantatie maakt het gebruik van filgrastim voor de mobilisatie van PBPC bij normale donoren het mogelijk om 4×10^6 CD34⁺ cellen/kg lichaamsgewicht van de ontvanger te verkrijgen na twee leukoferesen. Normale donoren wordt een dosis gegeven 10 µg/kg/dag, subcutaan toegediend gedurende 4 tot 5 opeenvolgende dagen.

Het gebruik van filgrastim bij patiënten, kinderen of volwassenen, met SCN (ernstige congenitale, cyclische en idiopathische neutropenie) induceert een aanhoudende toename van het absolute aantal

neutrofielen in het perifere bloed en een daling van infecties en hiermee samenhangende gebeurtenissen.

Gebruik van filgrastim bij HIV-geïnfecteerde patiënten handhaaft een normaal aantal neutrofielen wat geplande dosering van antivirale en/of andere myelosuppressieve medicatie mogelijk maakt. Er is geen bewijs dat de HIV replicatie toeneemt in HIV-geïnfecteerde patiënten die worden behandeld met filgrastim.

Zoals bij andere bloedgroeifactoren zijn bij G-CSF *in vitro* stimulerende eigenschappen voor humane endotheelcellen gezien.

De effectiviteit en veiligheid van Ratiograstim is vastgesteld in gerandomiseerde, gecontroleerde fase III studies bij borstkanker, longkanker en Non-Hodgkin-Lymfoom. Er werden geen relevante verschillen gevonden tussen Ratiograstim en het referentieproduct met betrekking tot de duur van ernstige neutropenie en de incidentie van febrile neutropenie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Gerandomiseerde, enkelblinde, cross-over studies met een enkele dosis bij 196 gezonde vrijwilligers liet zien dat het farmacokinetisch profiel van Ratiograstim vergelijkbaar was met dat van het referentieproduct na subcutane en intraveneuze toediening.

De klaring van filgrastim verloopt volgens de eerste orde farmacokinetiek, zowel na subcutane als na intraveneuze toediening. De serum eliminatiehalfwaardetijd van filgrastim is ongeveer 3,5 uur met een klaringssnelheid van ongeveer 0,6 ml/min/kg. Continue infusie van filgrastim gedurende een periode van maximaal 28 dagen bij patiënten die herstellende waren van een autologe beenmergtransplantatie gaf geen aanwijzingen voor geneesmiddelaccumulatie en de eliminatiehalfwaardetijden waren vergelijkbaar. Er is een positieve lineaire correlatie tussen de dosis en de serumconcentratie van filgrastim zowel na intraveneuze als na subcutane toediening. Na subcutane toediening van de aanbevolen doses werden serumconcentraties gemeten van meer dan 10 ng/ml gedurende 8 tot 16 uur. Het verdelingsvolume in het bloed is ongeveer 150 ml/kg.

Bij kankerpatiënten was het farmacokinetisch profiel van Ratiograstim en het referentieproduct vergelijkbaar na een enkele dosering en na herhaalde subcutane toediening.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit en lokale verdraagbaarheid.

Pre-klinische data van conventionele studies naar herhaalde dosistoxiciteit lieten de te verwachten farmacologische effecten zien, inclusief een verhoging van het aantal leucocyten, myeloïde hyperplasie in het beenmerg, extramedullaire hematopoïese en een vergrote milt.

Er zijn geen effecten waargenomen op de fertiliteit bij mannelijke en vrouwelijke ratten of op de gestatie bij ratten. Er zijn geen aanwijzingen uit studies bij ratten en konijnen dat filgrastim teratogeen is. Een verhoogde incidentie van het verlies van embryo's is waargenomen bij konijnen, hoewel er geen malformaties werden gezien.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

IJsazijn

Natriumhydroxide
Sorbitol (E420)
Polysorbaat 80
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Ratiograstim mag niet worden verdund met een natriumchlorideoplossing.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

Verdund filgrastim kan worden geadsorbeerd aan glas en plastic materialen, met uitzondering wanneer opgelost, zoals genoemd in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden

Na oplossen: Chemische en fysische stabiliteit van de gebruiksklare verdunde oplossing voor infusie werd aangetoond gedurende 24 uur bij 2°C tot 8°C. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt zijn de bewaartijden en condities van de gebruiksklare verdunde oplossing, voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en deze zijn normaal niet langer dan 24 uur bij 2°C tot 8°C, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type I glazen voorgevulde injectiespuit met een gegoten, roestvrijstalen naald, met of zonder naaldbeschermingsmechanisme om naaldverwonding en hergebruik te voorkomen.

De verpakking bevat 1, 5 of 10 voorgevulde spuitjes met 0,5 ml oplossing of multipacks die 10 (2 verpakkingen van 5) voorgevulde spuitjes met 0,5 ml oplossing bevatten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Indien nodig kan Ratiograstim worden verdund in glucose 50 mg/ml (5 %) oplossing voor infusie.

Verdunning tot een eindconcentratie van minder dan 0,2 MIU (2 µg) per ml wordt nimmer aanbevolen.

De oplossing dient voor gebruik visueel geïnspecteerd te worden. Alleen heldere oplossingen zonder deeltjes mogen worden gebruikt.

Voor patiënten die worden behandeld met filgrastim dat is verdund tot een concentratie lager dan 1,5 MIU (15 µg) per ml dient humaan serum albumine (HSA) te worden toegevoegd tot een eindconcentratie van 2 mg/ml.

Voorbeeld: In een uiteindelijk injectievolume van 20 ml dient, bij een totale dosis van filgrastim van minder dan 30 MIU (300 µg) 0,2 ml 200 mg/ml (20 %) humaan albumine oplossing te worden toegevoegd tot een eindconcentratie van 2 mg/ml.

Indien verdund in glucose 50 mg/ml (5 %) oplossing voor infusie, is Ratiograstim verenigbaar met glas en een verscheidenheid aan plastics waaronder PVC, polyolefin (een co-polymeer van polypropyleen en polyethyleen) en polypropyleen.

Ratiograstim bevat geen conserveermiddel. Gelet op het mogelijke risico van microbiële contaminatie zijn Ratiograstim spuiten alleen bestemd voor eenmalig gebruik.

Onvoorziene blootstelling aan temperaturen beneden het vriespunt beïnvloedt de stabiliteit van Ratiograstim niet negatief.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/08/444/001
EU/1/08/444/002
EU/1/08/444/003
EU/1/08/444/004
EU/1/08/444/009
EU/1/08/444/010

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 september 2008

Datum van laatste verlenging: 19 juli 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ratiograstim 48 MIU/0,8 ml, oplossing voor injectie of infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere ml oplossing voor injectie of infusie bevat 60 miljoen internationale eenheden [MIU] (600 µg) filgrastim.

Iedere voorgevulde spuit bevat 48 MIU (480 µg) filgrastim in 0,8 ml oplossing voor injectie of infusie.

Filgrastim (recombinant-methionyl humane granulocyt-kolonie stimulerende factor) wordt gemaakt in *Escherichia coli* K802 met behulp van recombinant DNA-technologie.

Hulpstoffen met bekend effect:

Iedere ml oplossing bevat 50 mg sorbitol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie of infusie.

Heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ratiograstim is geïndiceerd voor de reductie van de duur van neutropenie en de incidentie van febrile neutropenie bij patiënten die worden behandeld met gangbare cytotoxische chemotherapie voor maligniteiten (met uitzondering van chronische myeloïde leukemie en myelodysplastisch syndroom) en voor de reductie van de duur van neutropenie bij patiënten die een myelo-ablatieve behandeling gevolgd door beenmergtransplantatie ondergaan bij wie rekening wordt gehouden met een verhoogd risico op een langdurige ernstige neutropenie. De veiligheid en werkzaamheid van filgrastim zijn vergelijkbaar bij volwassenen en kinderen die met cytotoxische chemotherapie worden behandeld.

Ratiograstim is geïndiceerd voor de mobilisatie van perifere bloedvoorlopercellen (PBPC).

Bij patiënten, kinderen of volwassenen, met ernstige congenitale, cyclische of idiopathische neutropenie met een absolute neutrofielen telling (count) of ANC van $\leq 0,5 \times 10^9/l$ en een verleden van ernstige of recidiverende infecties is langdurige toediening van Ratiograstim geïndiceerd om het aantal neutrofielen te verhogen en de incidentie en duur van met infectie gepaard gaande gebeurtenissen te verminderen.

Ratiograstim is geïndiceerd voor de behandeling van aanhoudende neutropenie (ANC kleiner of gelijk aan $1,0 \times 10^9/l$) bij patiënten met een HIV-infectie in een vergevorderd stadium om de kans op bacteriële infecties te verminderen wanneer andere opties om neutropenie te behandelen ongeschikt zijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Speciale vereisten

Filgrastim therapie dient alleen te worden toegediend in samenwerking met een oncologisch instituut dat ervaring heeft met granulocyten-kolonie stimulerende factor (G-CSF) behandelingen en hematologie, en dat de noodzakelijke diagnostische faciliteiten heeft. De mobilisatie- en aferese procedures dienen alleen te worden uitgevoerd in samenwerking met een oncologisch-hematologisch instituut met redelijke ervaring in dit veld en waar de monitoring van hematopoietische voorlopercellen correct kan worden uitgevoerd.

Gangbare cytotoxische chemotherapie

De aanbevolen dosis van filgrastim is 0,5 MIU (5 µg)/kg/dag. De eerste dosis filgrastim dient niet eerder dan 24 uur na de cytotoxische chemotherapie te worden toegediend. Filgrastim kan worden toegediend als een dagelijkse subcutane injectie of als dagelijkse intraveneuze infusie verdund in een 50 mg/ml (5 %) glucose-oplossing voor infusie met een infusietijd van 30 minuten (zie rubriek 6.6 voor instructies betreffende verdunnen).

In de meeste gevallen wordt de voorkeur gegeven aan de subcutane toediening. Er zijn enkele aanwijzingen, gebaseerd op een onderzoek met een enkelvoudige dosis, dat intraveneuze toediening de duur van het effect kan verkorten. De klinische relevantie van deze bevinding met betrekking tot toediening van een meervoudige dosis is onduidelijk. De keuze van de toedieningswijze zal afhangen van de individuele klinische omstandigheden. In gerandomiseerde klinische studies werd een subcutane dosis van 23 MIU (230 µg)/m²/dag (4,0 - 8,4 µg/kg/dag) gebruikt.

Dagelijks doseren van filgrastim dient te worden voortgezet totdat het verwachte neutrofielnadir is gepasseerd en het aantal neutrofielen de normaalwaarde heeft bereikt. Na gangbare chemotherapie voor vaste tumoren, lymfomen en lymfatische leukemieën is de verwachting dat de duur van de behandeling, teneinde aan deze criteria te kunnen voldoen, maximaal 14 dagen zal zijn. Na inductie- en consolidatiebehandeling bij acute myeloïde leukemie kan de duur van de behandeling aanzienlijk langer zijn (tot 38 dagen), afhankelijk van de soort, de dosis en het toedieningsschema van de toegepaste cytotoxische chemotherapie.

Bij patiënten die cytotoxische chemotherapie krijgen, is een tijdelijke toename van het aantal neutrofielen een typische waarneming 1 à 2 dagen na aanvang van de behandeling met filgrastim. Echter, voor een aanhoudend therapeutisch effect dient de behandeling met filgrastim niet te worden onderbroken voordat het verwachte neutrofielnadir is gepasseerd en het aantal neutrofielen weer de normaalwaarde heeft bereikt. Voortijdig onderbreken van de behandeling met filgrastim, voor het verwachte neutrofielnadir, wordt niet aanbevolen.

Patiënten, behandeld met myelo-ablatieve therapie gevolgd door beenmergtransplantatie

De aanbevolen aanvangsdosis van filgrastim is 1,0 MIU (10 µg)/kg/dag gegeven als een intraveneuze infusie gedurende 30 minuten of 24 uur, of 1,0 MIU (10 µg)/kg/dag gegeven als een continue subcutane infusie gedurende 24 uur. Filgrastim dient verdund te worden in 20 ml glucose 50 mg/ml (5 %) oplossing voor infusie (zie rubriek 6.6 voor instructies betreffende verdunnen).

De eerste dosis filgrastim mag niet eerder dan 24 uur na de cytotoxische chemotherapie worden toegediend en binnen 24 uur voor de beenmerginfusie.

Wanneer het neutrofielnadir is gepasseerd, dient de dagelijkse dosis filgrastim te worden getitreerd in functie van de neutrofielrespons, als volgt:

Aantal neutrofielen	Filgrastim dosisaanpassing
> 1,0 x 10 ⁹ /l gedurende 3 opeenvolgende dagen	Reduceer tot 0,5 MIU (5 µg)/kg/dag
Vervolgens, indien ANC > 1,0 x 10 ⁹ /l blijft gedurende 3 of meer daarop volgende dagen	Onderbreek filgrastim
Indien ANC daalt tot < 1,0 x 10 ⁹ /l gedurende de behandelingsperiode dient de dosis filgrastim weer verhoogd te worden volgens de stappen hierboven.	

Voor de mobilisatie van PBPCs bij patiënten die een myelosuppressieve of myelo-ablatieve behandeling ondergaan, gevolgd door transplantatie van autologe perifere bloedvoorlopercellen

De aanbevolen dosis van filgrastim alleen voor PBPC-mobilisatie is 1,0 MIU (10 µg)/kg/dag als een continue subcutane infusie gedurende 24 uur of eenmaal daags een subcutane injectie gedurende 5 tot 7 opeenvolgende dagen. Voor infusies dient filgrastim verdund te worden in 20 ml glucose 50 mg/ml (5 %) oplossing voor infusie (zie rubriek 6.6 voor instructies betreffende verdunnen). Tijdstip van leukaferese: een of twee leukafereses op dag 5 en 6 zijn meestal voldoende. In andere omstandigheden kunnen bijkomende leukafereses nodig zijn. Dosering met filgrastim dient te worden gehandhaafd tot aan de laatste leukaferese.

De aanbevolen dosis filgrastim voor PBPC-mobilisatie na myelosuppressieve chemotherapie is 0,5 MIU (5 µg)/kg/dag door middel van een dagelijks toe te dienen subcutane injectie, te beginnen op de eerste dag na het beëindigen van de chemotherapie totdat het verwachte neutrofielnadir is gepasseerd en het aantal neutrofielen de normaalwaarde heeft bereikt. Leukaferese dient te worden uitgevoerd in de periode dat de ANC stijgt van < 0,5 x 10⁹/l tot > 5,0 x 10⁹/l. Voor patiënten die geen uitgebreide chemotherapie hebben ondergaan, is één leukaferese vaak voldoende. Onder andere omstandigheden worden extra leukafereses aanbevolen.

Voor de mobilisatie van PBPC bij normale donoren voorafgaand aan transplantatie van allogene perifere bloedvoorlopercellen

Voor PBPC mobilisatie bij normale donoren dient filgrastim subcutaan te worden toegediend in een dosis van 1,0 MIU (10 µg)/kg/dag gedurende 4 tot 5 opeenvolgende dagen. Leukaferese dient te worden gestart op dag 5 en te worden voortgezet tot en met dag 6 om 4 x 10⁶ CD34⁺ cellen/kg lichaamsgewicht van de ontvanger te verkrijgen.

Patiënten met ernstige chronische neutropenie (SCN)

Congenitale neutropenie

De aanbevolen aanvangsdosis is 1,2 MIU (12 µg)/kg/dag subcutaan, als enkelvoudige dosis of verdeeld over de dag.

Idiopathische of cyclische neutropenie

De aanbevolen aanvangsdosis is 0,5 MIU (5 µg)/kg/dag subcutaan, als enkelvoudige dosis of verdeeld over de dag.

Dosisaanpassing

Filgrastim dient dagelijks te worden toegediend door middel van een subcutane injectie totdat het aantal neutrofielen 1,5 x 10⁹/l bereikt en boven dit niveau gehandhaafd kan blijven. Zodra dit effect is verkregen dient de minimale effectieve dosis, waarmee dit niveau kan worden gehandhaafd, te worden bepaald. Een dagelijkse toediening gedurende lange tijd is nodig om het aantal neutrofielen op een adequaat niveau te handhaven. Na één of twee weken behandeling mag de aanvangsdosis worden verdubbeld of gehalveerd afhankelijk van het effect bij de patiënt. Vervolgens kan de dosis iedere 1 tot 2 weken individueel worden aangepast, teneinde het gemiddelde aantal neutrofielen tussen 1,5 x 10⁹/l en 10 x 10⁹/l te handhaven. Een snellere dosisverhoging kan worden overwogen bij

patiënten met ernstige infecties. In klinische studies had 97 % van de patiënten die een reactie gaven een volledige respons bij doses van $\leq 2,4$ MIU (24 μg)/kg/dag. De veiligheid op lange termijn van filgrastim toediening van meer dan 2,4 MIU (24 μg)/kg/dag bij patiënten met SCN is niet vastgesteld.

Patiënten met een HIV-infectie

Ter correctie van een neutropenie

De aanbevolen aanvangsdosis van filgrastim is 0,1 MIU (1 μg)/kg/dag dagelijks subcutaan toe te dienen met titratie tot een maximum van 0,4 MIU (4 μg)/kg/dag totdat een normaal aantal neutrofielen is bereikt en kan worden gehandhaafd ($\text{ANC} > 2,0 \times 10^9/\text{l}$). In klinische studies reageerde meer dan 90 % van de patiënten op deze dosis met een correctie van de neutropenie, na een mediane behandelingsduur van 2 dagen.

In een klein aantal patiënten (< 10 %) waren doses tot 1,0 MIU (10 μg)/kg/dag noodzakelijk om correctie van neutropenie te bereiken.

Ter handhaving van een normaal aantal neutrofielen

Nadat correctie van neutropenie is bereikt dient de minimale effectieve dosis te worden bepaald waarmee een normaal aantal neutrofielen wordt gehandhaafd. De initiële dosisaanpassing naar een dosis om de dag van 30 MIU (300 μg)/dag door middel van een subcutane injectie wordt aanbevolen. Verdere dosisaanpassingen kunnen noodzakelijk zijn op basis van de ANC van de patiënt om het aantal neutrofielen $> 2,0 \times 10^9/\text{l}$ te handhaven. In klinische studies was toediening van 30 MIU (300 μg)/dag gedurende 1 tot 7 dagen per week noodzakelijk om het aantal neutrofielen $> 2,0 \times 10^9/\text{l}$ te handhaven, met een mediane toedieningsfrequentie van 3 keer per week. Langdurig gebruik kan noodzakelijk zijn om een $\text{ANC} > 2,0 \times 10^9/\text{l}$ te handhaven.

Bijzondere patiëntengroepen

Oudere patiënten

In klinische studies met filgrastim werd een klein aantal oudere patiënten geïnccludeerd, maar er zijn geen speciale studies uitgevoerd in deze groep en daarom kunnen geen specifieke doseringsadviezen worden gegeven.

Patiënten met nier- of leverschade

Uit studies met filgrastim bij patiënten met een ernstige verminderde lever- of nierfunctie blijkt dat het farmacokinetische en farmacodynamische profiel hetzelfde is als bij normale personen. Aanpassing van de dosis is niet vereist in deze omstandigheden.

Gebruik in de pediatrie bij ernstige SCN en kanker

Vijfenzestig procent van de patiënten bestudeerd in het SCN onderzoeksprogramma waren jonger dan 18 jaar. De werkzaamheid van de behandeling was duidelijk voor deze leeftijdsgroep, die vooral bestond uit patiënten met congenitale neutropenie. Er waren geen verschillen in de veiligheidsprofielen voor de kinderen behandeld voor ernstige chronische neutropenie.

Gegevens uit klinische studies met kinderen wijzen erop dat de veiligheid en de werkzaamheid van filgrastim vergelijkbaar zijn bij volwassenen en kinderen die cytotoxische chemotherapie krijgen.

De doseringsadviezen bij kinderen zijn dezelfde als die bij volwassenen die myelosuppressieve cytotoxische chemotherapie krijgen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijzondere waarschuwingen

Filgrastim dient niet te worden gebruikt om de dosering van cytotoxische chemotherapie te verhogen tot boven de vastgestelde doseringsschema's (zie hieronder).

Filgrastim mag niet worden toegediend aan patiënten met ernstige congenitale neutropenie (syndroom van Kostman) die gepaard gaan met abnormale cytogenese (zie hieronder).

Na toediening van G-CSF bij gezonde proefpersonen en bij kankerpatiënten is aortitis gemeld. De symptomen die optraden omvatten koorts, buikpijn, malaise, rugpijn en verhoogde ontstekingsmarkers (bijv. C-reactief proteïne en wittebloedceltelling). In de meeste gevallen werd aortitis door middel van een CT-scan vastgesteld en doorgaans verdween het nadat G-CSF was stopgezet. Zie ook rubriek 4.8.

Bijzondere voorzorgen bij patiënten met acute myeloïde leukemie

Maligne celgroei

Granulocyt-kolonie stimulerende factor kan de groei bevorderen van myeloïde cellen *in vitro* en vergelijkbare effecten kunnen worden waargenomen bij enkele niet-myeloïde cellen *in vitro*.

De veiligheid en werkzaamheid van filgrastim toediening bij patiënten met myelodysplastisch syndroom of chronische myeloïde leukemie zijn niet vastgesteld. Filgrastim is daartoe niet geïndiceerd voor gebruik bij deze aandoeningen. Bijzondere aandacht dient te worden gegeven om de diagnose blastentransformatie bij chronische myeloïde leukemie te onderscheiden van acute myeloïde leukemie.

In het licht van beperkte veiligheids- en werkzaamheidsgegevens bij patiënten met secundaire AML, dient filgrastim voorzichtig te worden toegediend.

De veiligheid en werkzaamheid van filgrastim toegediend bij *de novo* AML patiënten met een leeftijd < 55 jaar met goede cytogenese [t(8;21), t(15;17), en inv(16)] zijn niet vastgesteld.

Overige bijzondere voorzorgen

Controle van de botdichtheid kan aangewezen zijn bij patiënten met onderliggende osteoporotische botziekten die een continue behandeling met filgrastim van langer dan 6 maanden ondergaan.

Zeldzame pulmonale nadelige effecten, in het bijzonder interstitiële pneumonie, zijn gerapporteerd na toediening van G-CSF. Patiënten met een recente geschiedenis van longinfiltraten of pneumonie lopen een hoger risico. Het ontstaan van pulmonale verschijnselen, zoals hoest, koorts en dyspnoe, die in verband worden gebracht met radiologische kenmerken van longinfiltraten en verslechtering van de longfunctie, kunnen voortekenen zijn van "Adult Respiratory Distress Syndrome" (ARDS). De toediening van filgrastim dient te worden gestaakt en een passende behandeling dient te worden gegeven in deze gevallen.

Het capillaire-lek-syndroom is gerapporteerd na toediening van G-CSF en wordt gekenmerkt door hypotensie, hypoalbuminemie, oedeem en bloedindikking. Patiënten die symptomen van het capillaire-lek-syndroom ontwikkelen, dienen nauwgezet gevolgd te worden en standaard symptomatische behandeling te ontvangen, wat een behoefte aan intensieve zorg zou kunnen betekenen (zie rubriek 4.8).

Bijzondere voorzorgen bij kankerpatiënten

Leukocytose

Aantallen witte bloedcellen van $100 \times 10^9/l$ of meer zijn waargenomen bij minder dan 5 % van de patiënten die doses van filgrastim kregen van meer dan 0,3 MIU/kg/dag (3 µg/kg/dag). Er werden geen bijwerkingen gemeld die direct toe te schrijven zijn aan deze mate van leukocytose. Echter,

gezien de mogelijke risico's verbonden aan ernstige leukocytose, dient het aantal witte bloedcellen regelmatig te worden gecontroleerd tijdens behandeling met filgrastim. Indien het aantal leukocyten meer dan $50 \times 10^9/l$ is na het verwachte nadir, dan dient de behandeling met filgrastim onmiddellijk te worden beëindigd. Echter, gedurende de periode waarin filgrastim wordt toegediend voor PBPC mobilisatie dient behandeling met filgrastim te worden beëindigd of de dosering te worden verlaagd indien het aantal leukocyten stijgt tot $> 70 \times 10^9/l$.

Risico's geassocieerd met verhoogde doses chemotherapie

Bijzondere voorzichtigheid is geboden wanneer patiënten worden behandeld met hoge doses chemotherapie, omdat verbetering in de tumorrespons niet werd aangetoond en verhoogde doses chemotherapeutica aanleiding kunnen geven tot verhoogde toxiciteit, inclusief cardiale, pulmonale, neurologische en dermatologische effecten (zie de specifieke productinformatie van de gebruikte chemotherapeutica).

Behandeling met alleen filgrastim sluit trombocytopenie en anemie ten gevolge van myelosuppressieve chemotherapie niet uit. Gezien de mogelijkheid om hogere doses chemotherapeutica te ontvangen (b.v. volledige doses volgens voorgeschreven schema) kan de patiënt een groter risico lopen op trombocytopenie en anemie. Regelmatige controle van het aantal trombocyten en het hematocriet wordt aanbevolen. Bijzondere aandacht is geboden bij toedienen van chemotherapeutica, waarvan bekend is dat ze ernstige trombocytopenie veroorzaken.

Het gebruik van door filgrastim gemobiliseerde PBPC heeft aangetoond dat de diepte en de duur van trombocytopenie na myelosuppressieve of myelo-ablatieve chemotherapie verminderen.

Overige bijzondere voorzorgen

De effecten van filgrastim bij patiënten met een substantiële verlaging van het aantal myeloïde voorlopercellen zijn niet onderzocht. Filgrastim werkt hoofdzakelijk op de neutrofielvoorlopercellen waardoor het aantal neutrofielen stijgt. Derhalve kan bij patiënten met een verminderd aantal voorlopercellen de neutrofielrespons verminderd zijn (zoals deze behandeld met uitgebreide radiotherapie of chemotherapie of met een beenmerginfiltratie door een tumor).

Er zijn meldingen geweest van graft-versus-hostreactie (GvHD: *Graft versus Host Disease*) en van overlijden bij patiënten die G-CSF kregen na allogene beenmergtransplantatie (zie rubriek 5.1).

Verhoogde hematopoëtische activiteit van het beenmerg als respons op groeifactor therapie wordt geassocieerd met voorbijgaande positieve botbeeldvormende bevindingen. Dit dient te worden overwogen bij de interpretatie van botbeeldvormende resultaten.

Bijzondere voorzorgen bij patiënten die mobilisatie van perifere bloedvoorlopercellen ondergaan

Mobilisatie

Er bestaan geen prospectief gerandomiseerde vergelijkingen van de twee aanbevolen mobilisatiemethoden (filgrastim alleen of in combinatie met myelosuppressieve chemotherapie) binnen dezelfde patiëntenpopulatie. De mate van variatie tussen individuele patiënten en tussen de laboratoriumbepalingen van $CD34^+$ cellen betekent dat een directe vergelijking tussen de verschillende onderzoeken moeilijk is. Het is daarom moeilijk een optimale methode aan te raden. De keuze van de mobilisatiemethode dient te worden overwogen in relatie tot het algehele doel van de behandeling van de individuele patiënt.

Eerdere blootstelling aan cytotoxische stoffen

Bij patiënten die vooraf een zeer uitgebreide myelosuppressieve therapie hebben ondergaan kan het voorkomen dat de mobilisatie van PBPC niet voldoende is om de aanbevolen minimale opbrengst ($2,0 \times 10^6$ $CD34^+$ cellen/kg) of versnelling van het trombocytenherstel in dezelfde mate te bereiken.

Enkele cytotoxische stoffen vertonen bijzondere toxische eigenschappen voor de hematopoëtische voorlopercellen pool en kunnen een ongunstig effect hebben op de mobilisatie van voorlopercellen.

Stoffen zoals melfalan, carmustine (BCNU) en carboplatine, wanneer toegediend gedurende langere periodes voorafgaand aan pogingen om voorlopercellen te mobiliseren, kunnen een lagere opbrengst van voorlopercellen tot gevolg hebben. Echter, toediening van melfalan, carboplatine of BCNU tezamen met filgrastim is doeltreffend gebleken bij de mobilisatie van voorlopercellen. Indien transplantatie van perifere bloedvoorlopercellen wordt voorzien, is het raadzaam de mobilisatieprocedure van stamcellen in een vroeg stadium van de behandeling van de patiënt te plannen. Bijzondere aandacht dient te worden besteed aan het aantal gemobiliseerde voorlopercellen bij deze patiënten voordat hoge dosis chemotherapie wordt toegediend. Indien de opbrengsten onvoldoende zijn, zoals bepaald volgens bovenstaande criteria, dan dienen alternatieve behandelingen waarvoor geen ondersteuning met voorlopercellen nodig is te worden overwogen.

Bepalen van voorlopercelopbrengsten

Bij bepaling van het aantal voorlopercellen die zijn geogst bij patiënten behandeld met filgrastim, dient bijzondere aandacht te worden besteed aan de kwantificeringsmethode. De resultaten van flow-cytometrische analyse van aantallen CD34⁺ cellen variëren afhankelijk van welke methodiek exact is toegepast en aanbevelingen van aantallen gebaseerd op onderzoeken van andere laboratoria dienen met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd.

Statistische analyse van de relatie tussen het aantal gereïnfundeerde CD34⁺ cellen en de mate van trombocytenherstel na hoge dosis chemotherapie laat een complexe doch continue relatie zien.

De aanbeveling van een minimale opbrengst van $2,0 \times 10^6$ CD34⁺ cellen/kg is gebaseerd op gepubliceerde ervaringen resulterend in adequaat hematologisch herstel. Hogere opbrengsten lijken te correleren met een sneller herstel, lagere opbrengsten met een langzamer herstel.

Bijzondere voorzorgen bij normale donoren die een mobilisatie van perifere bloedvoorlopercellen ondergaan

Mobilisatie van PBPC biedt geen direct klinisch voordeel voor normale donoren en mag slechts in overweging worden genomen met als doel transplantatie van allogene stamcellen.

PBPC mobilisatie mag enkel in overweging worden genomen bij donoren die voldoen aan de normale klinische en laboratorium vereisten voor donatie van stamcellen, met bijzondere aandacht voor de hematologische waarden en voor infectieziekten.

De veiligheid en werkzaamheid van filgrastim zijn niet geëvalueerd bij normale donoren < 16 jaar of > 60 jaar.

Voorbijgaande trombocytopenie (bloedplaatjes < $100 \times 10^9/l$) na toediening van filgrastim en leukaferese werd waargenomen bij 35 % van de bestudeerde personen. Hierbij werden twee gevallen van trombocyten < $50 \times 10^9/l$ gerapporteerd en beide werden toegeschreven aan de leukaferese procedure.

Indien meer dan één leukaferese is vereist, dient bijzondere aandacht te worden geschonken aan donoren met bloedplaatjes < $100 \times 10^9/l$ voorafgaand aan de leukaferese; in het algemeen dient een aferese niet te worden uitgevoerd indien bloedplaatjes < $75 \times 10^9/l$.

De leukaferese dient niet te worden uitgevoerd bij donoren die worden behandeld met anticoagulantia of bij wie stollingsstoornissen bekend zijn.

De toediening van filgrastim dient te worden onderbroken of de dosering te worden verlaagd als het aantal leukocyten stijgt tot > $70 \times 10^9/l$.

Donoren die G-CSFs voor PBPC-mobilisatie toegediend krijgen, dienen te worden gecontroleerd totdat hematologische parameters normaliseren.

Voorbijgaande cytogene veranderingen zijn waargenomen bij normale donoren na het gebruik van G-CSF. Het belang van deze veranderingen in termen van het ontwikkelen van hematologische maligniteit is onbekend. Follow-up van de veiligheid op lange termijn bij donoren is gaande. Het risico op het stimuleren van een maligne myeloïde kloon niet worden uitgesloten. Het is aanbevolen dat het aferesecentrum de gegevens van de stamceldonoren systematisch bijhoudt om de monitoring van de veiligheid voor tenminste 10 jaar te kunnen garanderen.

Vaak maar in het algemeen asymptomatische gevallen van splenomegali en zeer zeldzame gevallen van miltruptuur zijn gemeld bij gezonde donoren en patiënten na het toediening van G-CSFs. Sommige gevallen van miltruptuur waren fataal. Daarom dient de grootte van de milt gecontroleerd te worden (b.v. door klinisch onderzoek, echo). De diagnose van miltruptuur dient te worden overwogen bij donoren en/of patiënten die pijn links boven in de buik of schouderpijn rapporteren.

Bij normale donoren zijn tijdens postmarketing-ervaring in zeer zeldzame gevallen pulmonale bijwerkingen gemeld (hemoptysis, pulmonale hemorrhagie, longinfiltraten, dyspneu en hypoxie). In geval van vermoede of bevestigde pulmonale bijwerkingen dient het staken van de behandeling met filgrastim te worden overwogen en passende medische zorg te worden verleend.

Bijzondere voorzorgen bij ontvangers van allogene PBPC gemobiliseerd met filgrastim

Huidige gegevens tonen aan dat immunologische interacties tussen de allogene PBPC graft en de recipiënt kan samengaan met een verhoogd risico op acute en chronische GvHD in vergelijking met beenmergtransplantatie.

Bijzondere voorzorgen bij patiënten met SCN

Bloedcellaantallen

Bloedplaatjesaantallen dienen nauwlettend te worden gecontroleerd, vooral tijdens de eerste paar weken van de behandeling met filgrastim. Intermitterende stopzetting of dosisverlaging van filgrastim dient te worden overwogen bij patiënten die een trombocytopenie ontwikkelen, d.w.z. bloedplaatjes constant $< 100.000/\text{mm}^3$.

Andere veranderingen van het bloedbeeld komen voor, waaronder anemie en tijdelijke toename van myeloïde voorlopercellen, die een nauwgezette controle van het bloedbeeld vereisen.

Transformatie naar leukemie of myelodysplastisch syndroom

Bijzondere aandacht dient te worden besteed aan de diagnose van ernstige chronische neutropenie om deze te onderscheiden van andere hematopoëtische afwijkingen, zoals aplastische anemie, myelodysplasie en myeloïde leukemie. Een volledige controle van het bloedbeeld, inclusief differentiatie en telling van bloedplaatjes en een evaluatie van de beenmergmorfologie en het karyotype dienen te worden uitgevoerd voorafgaand aan een behandeling.

Er was een lage frequentie (ongeveer 3 %) van myelodysplastische syndromen (MDS) of leukemie in klinische studies bij patiënten met een SCN behandeld met filgrastim. Dit werd alleen waargenomen bij patiënten met congenitale neutropenie. MDS en leukemieën zijn van nature voorkomende complicaties van de ziekte en het verband met een behandeling met filgrastim is onzeker. Een subgroep van ongeveer 12 % van de patiënten met normale cytogenetische evaluaties bij het begin van de behandeling vertoonde vervolgens afwijkingen, inclusief monosomie 7 bij herhaald routineonderzoek. Indien patiënten met SCN cytogenetische afwijkingen ontwikkelen, dienen de risico's en de voordelen van de voortzetting van filgrastim zorgvuldig te worden afgewogen; filgrastim dient te worden beëindigd indien MDS of leukemie optreedt. Momenteel is het onduidelijk of een langdurige behandeling van patiënten met SCN deze patiënten predisponeert voor cytogenetische afwijkingen, MDS of transformatie naar leukemie. Aanbevolen wordt om morfologisch en cytogenetisch beenmergonderzoek bij patiënten uit te voeren met regelmatige tussenpozen (ongeveer iedere 12 maanden).

Overige bijzondere voorzorgen

Oorzaken van tijdelijke neutropenie, zoals virale infecties, dienen te worden uitgesloten.

Miltvergroting is een direct effect van een behandeling met filgrastim. Eenendertig procent (31 %) van de patiënten in studies werd gedocumenteerd als het hebben van een palpabele miltvergroting. Volumetoename, röntgenologisch gemeten, trad op in een vroeg stadium van de behandeling met filgrastim en neigde naar een plateau. Dosisverlagingen bleken de progressie van miltvergroting te vertragen of te stoppen en bij 3 % van de patiënten was een splenectomie noodzakelijk. De grootte van de milt dient regelmatig te worden geëvalueerd. Abdominale palpatie is voldoende om abnormale miltvergroting te detecteren.

Hematurie/proteïnurie kwamen voor bij een klein aantal patiënten. Regelmatige urinecontrole dient daarom plaats te vinden.

De veiligheid en werkzaamheid bij neonaten en bij patiënten met een autoimmuun-neutropenie zijn niet vastgesteld.

Bijzondere voorzorgen bij patiënten met een HIV-infectie

Bloedcellaantallen

Het aantal neutrofielen (ANC) dient nauwlettend te worden gevolgd, vooral tijdens de eerste weken van de behandeling met filgrastim. Sommige patiënten reageren zeer snel en met een aanzienlijke toename van het aantal neutrofielen op de initiële dosis van filgrastim. Dagelijkse controle van het aantal neutrofielen gedurende de eerste 2 tot 3 dagen van de toediening van filgrastim wordt aanbevolen. Daarna wordt aanbevolen dat gedurende de eerste 2 weken de ANC tenminste twee keer per week wordt bepaald en vervolgens één keer per week of om de week gedurende de onderhoudsbehandeling. Tijdens de intermitterende toediening van 30 MIU (300 µg)/dag filgrastim kunnen er in de tijd grote schommelingen in de ANC optreden. Om de dalspiegel of ANC nadir van de patiënt te bepalen wordt aanbevolen onmiddellijk voorafgaand aan de geplande toediening van filgrastim bloedmonsters af te nemen.

Risico verbonden aan verhoogde doses myelosuppressieve medicatie

Behandeling met alleen filgrastim kan het optreden van trombocytopenie en anemie ten gevolge van myelosuppressieve medicatie niet verhinderen. Als gevolg van het feit dat door de behandeling met filgrastim de mogelijkheid bestaat om hogere doses of een groter aantal van deze geneesmiddelen toe te dienen, kan de patiënt een hoger risico lopen op het optreden van trombocytopenie en anemie. Regelmatige controle van het bloedbeeld wordt aanbevolen (zie hierboven).

Infecties en maligniteiten die myelosuppressie veroorzaken

Neutropenie kan het gevolg zijn van beenmerginfiltratie door opportunistische infecties, zoals *Mycobacterium avium* complex, of door maligniteiten zoals lymfomen. Bij patiënten met beenmerginfiltratie door infectie of een maligniteit dient, naast de toediening van filgrastim ter behandeling van de neutropenie, een voor deze onderliggende conditie geschikte therapie te worden overwogen. De effecten van filgrastim op neutropenie door beenmerginfiltratie ten gevolge van een infectie of een maligniteit zijn niet goed vastgesteld.

Bijzondere voorzorgen bij patiënten met sikkelcelanemie

Er zijn meldingen van sikkelcelcrises, in sommige gevallen met fatale afloop, in patiënten met sikkelcelanemie die behandeld werden met filgrastim. Artsen dienen het gebruik van filgrastim bij patiënten met sikkelcelanemie met voorzichtigheid te overwegen, slechts na zorgvuldige afweging van de potentiële risico's en voordelen.

Hulpstoffen

Ratiograstim bevat sorbitol. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per voorgevulde spuit, d.w.z. dat het in wezen natriumvrij is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De veiligheid en werkzaamheid van filgrastim wanneer toegediend op dezelfde dag als myelosuppressieve cytotoxische chemotherapie zijn niet definitief vastgesteld. Gezien de gevoeligheid van snel delende myeloïde cellen voor myelosuppressieve cytotoxische chemotherapie, wordt het gebruik van filgrastim in de periode 24 uur voor tot 24 uur na de chemotherapie niet aangeraden. Voorlopige aanwijzingen bij een klein aantal patiënten, dat tegelijkertijd behandeld werd met filgrastim en 5-fluorouracil, wijzen erop dat de ernst van de neutropenie kan toenemen.

Mogelijke interacties met andere hematopoëtische groeifactoren en cytokines zijn nog niet onderzocht in klinische studies.

Omdat lithium het vrijkomen van neutrofielen stimuleert, versterkt lithium vermoedelijk het effect van filgrastim. Hoewel deze interactie niet formeel is onderzocht, is er geen aanwijzing dat deze interactie schadelijk is.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van filgrastim bij zwangere vrouwen. Er zijn rapporten in de literatuur waarin de transplacentaire overgang van filgrastim bij zwangere vrouwen is aangetoond. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Filgrastim mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk.

Borstvoeding

Het is niet bekend of filgrastim in de moedermelk wordt uitgescheiden. De uitscheiding van filgrastim in melk is niet onderzocht bij dieren. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met filgrastim moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Filgrastim heeft geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Wanneer de patiënt vermoeidheid ervaart, dan is voorzichtigheid geboden bij het besturen van een voertuig of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Gedurende klinische studies werden 541 kankerpatiënten en 188 gezonde vrijwilligers blootgesteld aan Ratiograstim. Het waargenomen veiligheidsprofiel van Ratiograstim bij deze klinische studies was gelijk aan het gerapporteerde veiligheidsprofiel van het referentieproduct wat gebruikt werd in deze studies.

Het capillaire-lek-syndroom, dat levensbedreigend kan zijn indien niet tijdig behandeld, is soms gerapporteerd ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) bij kankerpatiënten die chemotherapie ondergaan en bij gezonde donoren die perifere bloed voorloper cellen mobilisatie ondergaan na toediening van G-CSF's; zie rubriek 4.4 en subrubriek "Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen" van rubriek 4.8.

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen bij de behandeling met filgrastim, op basis van gepubliceerde informatie.

Het voorkomen van bijwerkingen is gebaseerd op de volgende frequenties:

Zeer vaak:	$\geq 1/10$
Vaak:	$\geq 1/100, < 1/10$
Soms:	$\geq 1/1.000, < 1/100$
Zelden:	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
Zeer zelden:	$< 1/10.000$
Niet bekend:	kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Bij kankerpatiënten

In klinische studies waren de meest voorkomende bijwerkingen toe te schrijven aan filgrastim bij de aanbevolen dosis milde of matige spier- en skeletpijn, optredend bij 10 %, en ernstige spier- en skeletpijn bij 3 % van de patiënten. Spier- en skeletpijn wordt in het algemeen onderdrukt met de gebruikelijke analgetica. Minder vaak voorkomende bijwerkingen zijn mictie-afwijkingen voornamelijk lichte tot matig-ernstige dysurie.

In gerandomiseerde, placebogecontroleerde klinische studies veroorzaakte filgrastim geen verhoging van de incidentie van met cytotoxische chemotherapie gepaard gaande bijwerkingen. Bijwerkingen die in gelijke frequentie optraden bij patiënten die werden behandeld met filgrastim/chemotherapie en placebo/chemotherapie waren onder meer misselijkheid en braken, alopecia, diarree, vermoeidheid, anorexie, mucositis, hoofdpijn, hoesten, huiduitslag, pijn op de borst, algehele zwakte, keelpijn, obstipatie en niet gespecificeerde pijn.

Reversibele dosisafhankelijke en in het algemeen milde of matige stijgingen van lactaat dehydrogenase (LDH), alkalische fosfatase, serum urinezuur en gamma-glutamyltransferase (GGT) traden op bij gebruik van filgrastim bij respectievelijk ongeveer 50 %, 35 %, 25 % en 10 % van de patiënten bij aanbevolen doses.

Tijdelijke verlaging van de bloeddruk waarvoor geen klinische behandeling nodig was, werd in enkele gevallen gemeld.

Er zijn meldingen geweest van GvHD en van overlijden bij patiënten die G-CSF kregen na allogene beenmergtransplantatie (zie rubriek 5.1).

Vasculaire aandoeningen, inclusief veno-occlusive aandoeningen en verstoringen van de vochtbalans, zijn incidenteel gemeld bij patiënten die hoge dosis chemotherapie ondergingen gevolgd door autologe beenmergtransplantatie. Het oorzakelijke verband met filgrastim werd niet vastgesteld.

Zeer zeldzame gevallen van cutane vasculitis zijn gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met filgrastim. Het mechanisme van vasculitis bij patiënten die filgrastim krijgen is onbekend.

Het optreden van het syndroom van Sweet (acute febriele dermatose) is incidenteel gemeld. Echter omdat een significant percentage van deze patiënten leed aan leukemie, een aandoening waarvan bekend is dat deze samen kan gaan met het syndroom van Sweet, is een oorzakelijk verband met filgrastim niet vastgesteld.

Exacerbatie van reumatoïde artritis is in individuele gevallen waargenomen.

Pseudojicht is gemeld bij patiënten met kanker die werden behandeld met filgrastim.

Zeldzame pulmonale nadelige effecten, zoals interstitiële pneumonie, pulmonaal oedeem en longinfiltraten zijn gerapporteerd. Sommige van de gerapporteerde voorvallen hebben geresulteerd in een falende ademhalingsfunctie of Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS), wat fataal kan zijn (zie rubriek 4.4).

Allergische reacties: Allergie-achtige reacties inclusief anafylaxie, huiduitslag, urticaria, angio-oedeem, dyspnoe en hypotensie die optreden bij de initiële of daaropvolgende behandelingen zijn gerapporteerd bij patiënten die filgrastim kregen. In het algemeen werden deze reacties vaker gerapporteerd bij IV-toediening. In sommige gevallen traden de symptomen weer op na hernieuwde toediening, waarmee een causale relatie wordt gesuggereerd. Toediening van filgrastim dient permanent beëindigd te worden bij patiënten die een ernstige allergische reactie ervaren.

Geïsoleerde gevallen van sikkelcelcrises werden bij patiënten met sikkelcelziekte gerapporteerd (zie rubriek 4.4).

Orgaansysteem	Frequentie	Bijwerking
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	Zeer vaak	Verhoogde alkalische fosfatase, verhoogd LDH, verhoogd urinezuur
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Vaak	Hoofdpijn
<i>Bloedvataandoeningen</i>	Zelden	Bloedvataandoening, aortitis
	Soms	Capillaire-lek-syndroom*
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	Vaak	Hoest, keelpijn
	Zeer zelden	Longinfiltraten
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	Zeer vaak	Misselijkheid/braken
	Vaak	Constipatie, anorexie, diarree, mucositis
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	Zeer vaak	Verhoogd GGT
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	Vaak	Alopecia, huiduitslag
	Zeer zelden	Het syndroom van Sweet, cutane vasculitis
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	Zeer vaak	Pijn op de borst, spier- en skeletpijn
	Zeer zelden	Exacerbatie van reumatoïde artritis
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	Zeer zelden	Afwijkende urine
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Vaak	Vermoeidheid, algehele zwakte
	Soms	Niet-gespecificeerde pijn
	Zeer zelden	Allergische reactie
*Zie subrubriek "Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen" van rubriek 4.8		

Bij perifere bloed voorloper cellen mobilisatie bij normale donoren

De meest frequent gerapporteerde bijwerking was lichte tot matig-ernstige voorbijgaande spier- en skeletpijn. Leukocytose (WBC > 50 x 10⁹/l) werd waargenomen bij 41 % van de donoren en een voorbijgaande trombocytopenie (bloedplaatjes < 100 x 10⁹/l) na toediening van filgrastim en leukaferese werd waargenomen bij 35 % van de donoren.

Voorbijgaande, lichte stijgingen van alkalische fosfatase, LDH, SGOT (serumglutamaatoxalaat transaminase) en urinezuur werden gerapporteerd bij normale donoren die filgrastim kregen; deze hadden geen klinische gevolgen.

Verergering van artritissymptomen werd zeer zelden waargenomen.

Symptomen die kunnen duiden op ernstige allergische reacties werden zeer zelden waargenomen.

Hoofdpijnen, die toegeschreven werden aan filgrastim, werden gerapporteerd in studies bij PBPC donoren.

Vaak voorkomende maar in het algemeen asymptomatische gevallen van splenomegalie en zeer zeldzame gevallen van miltruptuur zijn gemeld bij gezonde donoren en patiënten na toediening van G-CSFs (zie rubriek 4.4).

Bij normale donoren zijn tijdens postmarketing-ervaring in zeer zeldzame gevallen pulmonale bijwerkingen gemeld (hemoptysis, pulmonale hemorragie, longinfiltraten, dyspneu en hypoxie) (zie rubriek 4.4).

Orgaansysteem	Frequentie	Bijwerking
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	Zeer vaak	Leukocytose, trombocytopenie
	Soms	Miltaandoeningen
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	Vaak	Verhoogde alkalisch fosfatase, verhoogd LDH
	Soms	Verhoogd SGOT, hyperurikemie
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Zeer vaak	Hoofdpijn
<i>Bloedvataandoeningen</i>	Soms	Capillaire-lek-syndroom*
	Zelden	Aortitis
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	Zeer vaak	Spier- en skeletpijn
	Soms	Exacerbatie reumatoïde artritis
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Soms	Ernstige allergische reactie
*Zie subrubriek "Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen" van rubriek 4.8		

Bij patiënten met SCN

Bijwerkingen gerelateerd aan filgrastim behandeling bij SCN patiënten werden gerapporteerd. De frequentie van een aantal van deze bijwerkingen leek in de loop van de tijd af te nemen.

De meest frequent voorkomende klinische bijwerkingen toe te schrijven aan filgrastim waren botpijn en algehele spier- en skeletpijn.

Andere bijwerkingen die zijn waargenomen omvatten vergroting van de milt, die in een minderheid van de gevallen progressief van aard kan zijn, en trombocytopenie. Hoofdpijn en diarree werden

gerapporteerd kort na de start van de behandeling met filgrastim, bij minder dan 10 % van de patiënten. Anemie en epistaxe werden ook gerapporteerd.

Voorbijgaande stijgingen zonder klinische symptomen werden geobserveerd in serumurinezuur, lactaatdehydrogenase en alkalische fosfatase. Voorbijgaande matige dalingen in de niet-nuchtere bloedglucosewaarden zijn waargenomen.

Bijwerkingen die mogelijk verband houden met filgrastim behandeling en optreden bij < 2 % van SCN patiënten waren reactie rond de injectieplaats, hoofdpijn, hepatomegalie, artralgie, alopecia, osteoporose en huiduitslag.

Tijdens langdurig gebruik werd bij 2 % van de SCN patiënten cutane vasculitis gerapporteerd. Er waren zeer weinig gevallen van proteïnurie/hematurie.

Orgaansysteem	Frequentie	Bijwerking
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	Zeer vaak	Anemie, splenomegalie
	Vaak	Trombocytopenie
	Soms	Miltstoornissen
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	Zeer vaak	Verlaagd glucose, verhoogde alkalisch fosfatase, verhoogd LDH, hyperurikemie
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Vaak	Hoofdpijn
<i>Bloedvataandoeningen</i>	Zelden	Aortitis
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	Zeer vaak	Epistaxis
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	Vaak	Diarree
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	Vaak	Hepatomegalie
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	Vaak	Alopecia, cutane vasculitis, pijn op de injectieplaats, huiduitslag
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	Zeer vaak	Spier- en skeletpijn
	Vaak	Osteoporose
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	Soms	Hematurie, proteïnurie

Bij patiënten met HIV

In klinische studies waren de enige bijwerkingen, die consistent toe te schrijven waren aan de toediening van filgrastim, musculoskeletale pijn voornamelijk lichte tot matig-ernstige bot- en spierpijn. De incidentie van deze bijwerkingen was gelijk aan deze gerapporteerd bij kankerpatiënten.

Vergroting van de milt werd gerapporteerd als zijnde gerelateerd aan de behandeling met filgrastim bij < 3 % van de patiënten. In alle gevallen bleek dit tijdens lichamelijk onderzoek mild tot matig te zijn en het klinische verloop was goedaardig; bij geen enkele patiënt werd de diagnose overmatige miltfunctie vastgesteld en geen enkele patiënt onderging een splenectomie. Aangezien vergroting van

de milt vaak voorkomt bij patiënten met een HIV-infectie en in variërende mate aanwezig is bij de meeste AIDS-patiënten is de relatie met de behandeling met filgrastim onduidelijk.

Orgaansysteem	Frequentie	Bijwerking
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	Vaak	Miltstoornissen
<i>Bloedvataandoeningen</i>	Zelden	Aortitis
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	Zeer vaak	Spier- en skeletpijn

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Het capillaire-lek-syndroom is gemeld in de post-marketing setting bij gebruik van G-CSF. Over het algemeen is dit opgetreden bij patiënten met gevorderde maligne aandoeningen, bij patiënten met sepsis, bij patiënten die meerdere chemotherapieregimes toegediend kregen of bij patiënten die aferese hebben ondergaan (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

Het staken van de filgrastim behandeling resulteert gewoonlijk in een 50 % daling van circulerende neutrofielen binnen 1 à 2 dagen, die binnen 1 tot 7 dagen tot normale waarden terugkeren.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunostimulantia, koloniestimulerende factoren, ATC-code: L03AA02

Ratiograstim is een biosimilar. Gedetailleerde informatie is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Humaan G-CSF is een glycolproteïne dat de productie en afgifte van functionele neutrofielen door het beenmerg reguleert. Ratiograstim, bevattend r-metHuG-CSF (filgrastim), veroorzaakt een duidelijke toename van het aantal neutrofielen in perifeer bloed binnen 24 uur met minimale stijgingen van monocytën. Bij sommige SCN patiënten kan filgrastim ook een geringe stijging veroorzaken van het aantal circulerende eosinofielen en basofielen ten opzichte van de uitgangswaarde; sommige van deze patiënten hebben mogelijk reeds een eosinofilie of basofilie voorafgaande aan de behandeling. De toename van het aantal neutrofielen is dosisafhankelijk bij de aanbevolen dosis. Neutrofielen die als reactie op filgrastim zijn geproduceerd vertonen een normale of verbeterde functie, zoals aangetoond met behulp van chemotactische en fagocytische functietesten. Na het beëindigen van de behandeling met filgrastim daalt het aantal circulerende neutrofielen binnen 1 à 2 dagen met 50 % en is binnen 1 tot 7 dagen weer op een normaal niveau.

Het gebruik van filgrastim bij patiënten die een cytotoxische chemotherapie hebben ondergaan leidt tot significante verminderingen van de incidentie, de ernst en de duur van neutropenie en febriële neutropenie. Behandeling met filgrastim vermindert significant de duur van febriële neutropenie, gebruik van antibiotica en hospitalisatie na inductie chemotherapie voor acute myeloïde leukemie of myelo-ablatieve therapie gevolgd door beenmergtransplantatie. De incidentie van koorts en gedocumenteerde infecties werden in geen van beide situaties verminderd. De duur van koorts was niet verminderd in patiënten die een myelo-ablatieve therapie gevolgd door beenmergtransplantatie ondergingen.

Het gebruik van filgrastim, alleen of na chemotherapie, mobiliseert hematopoëtische voorlopercellen naar het perifere bloed. Deze autologe PBPCs kunnen worden geogst en na een behandeling met hoge dosis chemotherapie worden gereïnfundeerd, in plaats van of als aanvulling op beenmergtransplantatie. Door infusie van PBPC herstelt de bloedcelvorming zich sneller waardoor de duur van het risico op bloedingcomplicaties en de noodzaak van trombocytentransfusies wordt verminderd.

Ontvangers van met filgrastim gemobiliseerde allogene perifere bloedvoorlopercellen hebben een significant sneller hematologisch herstel, leidend tot een significant kortere periode tot niet-ondersteunt trombocytenherstel in vergelijking met allogene beenmergtransplantaties.

Eén retrospectief Europees onderzoek dat het gebruik van G-CSF na allogene beenmergtransplantatie evalueerde bij patiënten met acute leukemie wees op een verhoging van de kans op GvHD, behandelingsgerelateerde mortaliteit (TRM) en mortaliteit na toediening van G-CSF. In een afzonderlijk, retrospectief, internationaal onderzoek met patiënten met acute en chronische myelogene leukemieën werd geen effect op de kans op GvHD, TRM en mortaliteit waargenomen. In een meta-analyse van onderzoeken naar allogene transplantaties, waaronder de resultaten van negen prospectieve gerandomiseerde onderzoeken, 8 retrospectieve onderzoeken en 1 casusgecontroleerd onderzoek, werd geen effect gevonden op de kans op acute GvHD, chronische GvHD of vroege behandelingsgerelateerde mortaliteit.

Relatief risico (95 % BI) van GvHD en TRM na behandeling met G-CSF na beenmergtransplantatie					
<i>Publicatie</i>	<i>Onderzoeksperiode</i>	<i>N</i>	<i>Acute GvHD graad II - IV</i>	<i>Chronische GvHD</i>	<i>TRM</i>
Meta-analyse (2003)	1986 - 2001 ^a	1.198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Europees retrospectief onderzoek (2004)	1992 - 2002 ^b	1.789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Internationaal retrospectief onderzoek (2006)	1995 - 2000 ^b	2.110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)
^a Analyse van onderzoeken met beenmergtransplantatie in deze periode; in sommige onderzoeken werd GM-CSF (granulocyte-macrophage-colony stimulating factor) gebruikt					
^b Analyse van patiënten die in deze periode beenmergtransplantatie ontvingen					

Voorafgaand aan allogene PBPC transplantatie maakt het gebruik van filgrastim voor de mobilisatie van PBPC bij normale donoren het mogelijk om 4×10^6 CD34⁺ cellen/kg lichaamsgewicht van de ontvanger te verkrijgen na twee leukoferesen. Normale donoren wordt een dosis gegeven 10 µg/kg/dag, subcutaan toegediend gedurende 4 tot 5 opeenvolgende dagen.

Het gebruik van filgrastim bij patiënten, kinderen of volwassenen, met SCN (ernstige congenitale, cyclische en idiopathische neutropenie) induceert een aanhoudende toename van het absolute aantal

neutrofielen in het perifere bloed en een daling van infecties en hiermee samenhangende gebeurtenissen.

Gebruik van filgrastim bij HIV-geïnfecteerde patiënten handhaaft een normaal aantal neutrofielen wat geplande dosering van antivirale en/of andere myelosuppressieve medicatie mogelijk maakt. Er is geen bewijs dat de HIV replicatie toeneemt in HIV-geïnfecteerde patiënten die worden behandeld met filgrastim.

Zoals bij andere bloedgroeifactoren zijn bij G-CSF *in vitro* stimulerende eigenschappen voor humane endotheelcellen gezien.

De effectiviteit en veiligheid van Ratiograstim is vastgesteld in gerandomiseerde, gecontroleerde fase III studies bij borstkanker, longkanker en Non-Hodgkin-Lymfoom. Er werden geen relevante verschillen gevonden tussen Ratiograstim en het referentieproduct met betrekking tot de duur van ernstige neutropenie en de incidentie van febrile neutropenie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Gerandomiseerde, enkelblinde, cross-over studies met een enkele dosis bij 196 gezonde vrijwilligers liet zien dat het farmacokinetisch profiel van Ratiograstim vergelijkbaar was met dat van het referentieproduct na subcutane en intraveneuze toediening.

De klaring van filgrastim verloopt volgens de eerste orde farmacokinetiek, zowel na subcutane als na intraveneuze toediening. De serum eliminatiehalfwaardetijd van filgrastim is ongeveer 3,5 uur met een klaringssnelheid van ongeveer 0,6 ml/min/kg. Continue infusie van filgrastim gedurende een periode van maximaal 28 dagen bij patiënten die herstellende waren van een autologe beenmergtransplantatie gaf geen aanwijzingen voor geneesmiddelcumulatie en de eliminatiehalfwaardetijden waren vergelijkbaar. Er is een positieve lineaire correlatie tussen de dosis en de serumconcentratie van filgrastim zowel na intraveneuze als na subcutane toediening. Na subcutane toediening van de aanbevolen doses werden serumconcentraties gemeten van meer dan 10 ng/ml gedurende 8 tot 16 uur. Het verdelingsvolume in het bloed is ongeveer 150 ml/kg.

Bij kankerpatiënten was het farmacokinetisch profiel van Ratiograstim en het referentieproduct vergelijkbaar na een enkele dosering en na herhaalde subcutane toediening.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit en lokale verdraagbaarheid.

Pre-klinische data van conventionele studies naar herhaalde dosistoxiciteit lieten de te verwachten farmacologische effecten zien, inclusief een verhoging van het aantal leucocyten, myeloïde hyperplasie in het beenmerg, extramedullaire hematopoïese en een vergrote milt.

Er zijn geen effecten waargenomen op de fertiliteit bij mannelijke en vrouwelijke ratten of op de gestatie bij ratten. Er zijn geen aanwijzingen uit studies bij ratten en konijnen dat filgrastim teratogeen is. Een verhoogde incidentie van het verlies van embryo's is waargenomen bij konijnen, hoewel er geen malformaties werden gezien.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

IJsazijn

Natriumhydroxide
Sorbitol (E420)
Polysorbaat 80
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Ratiograstim mag niet worden verdund met een natriumchlorideoplossing.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

Verdund filgrastim kan worden geadsorbeerd aan glas en plastic materialen, met uitzondering wanneer opgelost, zoals genoemd in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden

Na oplossen: Chemische en fysische stabiliteit van de gebruiksklare verdunde oplossing voor infusie werd aangetoond gedurende 24 uur bij 2°C tot 8°C. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt zijn de bewaartijden en condities van de gebruiksklare verdunde oplossing, voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en deze zijn normaal niet langer dan 24 uur bij 2°C tot 8°C, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type I glazen voorgevulde injectiespuit met een gegoten, roestvrijstalen naald, met of zonder naaldbeschermingsmechanisme om naaldverwonding en hergebruik te voorkomen.

De verpakking bevat 1, 5 of 10 voorgevulde spuiten met 0,8 ml oplossing of multipacks die 10 (2 verpakkingen van 5) voorgevulde spuiten met 0,8 ml oplossing bevatten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Indien nodig kan Ratiograstim worden verdund in glucose 50 mg/ml (5 %) oplossing voor infusie.

Verdunning tot een eindconcentratie van minder dan 0,2 MIU (2 µg) per ml wordt nimmer aanbevolen.

De oplossing dient voor gebruik visueel geïnspecteerd te worden. Alleen heldere oplossingen zonder deeltjes mogen worden gebruikt.

Voor patiënten die worden behandeld met filgrastim dat is verdund tot een concentratie lager dan 1,5 MIU (15 µg) per ml dient humaan serum albumine (HSA) te worden toegevoegd tot een eindconcentratie van 2 mg/ml.

Voorbeeld: In een uiteindelijk injectievolume van 20 ml dient, bij een totale dosis van filgrastim van minder dan 30 MIU (300 µg) 0,2 ml 200 mg/ml (20 %) humaan albumine oplossing te worden toegevoegd tot een eindconcentratie van 2 mg/ml.

Indien verdund in glucose 50 mg/ml (5 %) oplossing voor infusie, is Ratiograstim verenigbaar met glas en een verscheidenheid aan plastics waaronder PVC, polyolefin (een co-polymeer van polypropyleen en polyethyleen) en polypropyleen.

Ratiograstim bevat geen conserveermiddel. Gelet op het mogelijke risico van microbiële contaminatie zijn Ratiograstim spuiten alleen bestemd voor eenmalig gebruik.

Onvoorziene blootstelling aan temperaturen beneden het vriespunt beïnvloedt de stabiliteit van Ratiograstim niet negatief.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 september 2008

Datum van laatste verlenging: 19 juli 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

SICOR Biotech UAB
Molėtų pl. 5
08409 Vilnius
Litouwen

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Teva Biotech GmbH
Dornierstraße 10
89079 Ulm
Duitsland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vergunninghouder dient voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOSJE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ratiograstim 30 MIU/0,5 ml oplossing voor injectie of infusie

Filgrastim

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Iedere voorgevulde spuit bevat 30 miljoen internationale eenheden [MIU] (300 microgram) filgrastim in 0,5 ml (60 MIU/ml, 600 microgram/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: Natriumhydroxide, ijsazijnzuur, sorbitol, polysorbaat 80, water voor injectie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie of infusie

1 voorgevulde spuit met 0,5 ml

1 voorgevulde spuit met naaldbeschermingsmechanisme met 0,5 ml

5 voorgevulde spuiten met 0,5 ml

5 voorgevulde spuiten met naaldbeschermingsmechanisme met 0,5 ml

10 voorgevulde spuiten met 0,5 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik en intraveneus gebruik.

Voor eenmalig gebruik.

Gebruik als volgt:

Kader voor de voorgeschreven dosis.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na oplossen binnen 24 uur gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/08/444/001 1 voorgevulde spuit
EU/1/08/444/002 5 voorgevulde spuiten
EU/1/08/444/004 10 voorgevulde spuiten
EU/1/08/444/009 1 voorgevulde spuit met naaldbeschermingsmechanisme
EU/1/08/444/010 5 voorgevulde spuiten met naaldbeschermingsmechanisme

13. BATCHNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Ratiograstim 30 MIU/0,5 ml

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOSJE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ratiograstim 48 MIU/0,8 ml oplossing voor injectie of infusie

Filgrastim

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Iedere voorgevulde spuit bevat 48 miljoen internationale eenheden [MIU] (480 microgram) filgrastim in 0,8 ml (60 MIU/ml, 600 microgram/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: Natriumhydroxide, ijsazijnzuur, sorbitol, polysorbaat 80, water voor injectie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie of infusie

1 voorgevulde spuit met 0,8 ml

1 voorgevulde spuit met naaldbeschermingsmechanisme met 0,8 ml

5 voorgevulde spuiten met 0,8 ml

5 voorgevulde spuiten met naaldbeschermingsmechanisme met 0,8 ml

10 voorgevulde spuiten met 0,8 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik en intraveneus gebruik.

Voor eenmalig gebruik.

Gebruik als volgt:

Kader voor de voorgeschreven dosis.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na oplossen binnen 24 uur gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/08/444/005 1 voorgevulde spuit
EU/1/08/444/006 5 voorgevulde spuiten
EU/1/08/444/008 10 voorgevulde spuiten
EU/1/08/444/011 1 voorgevulde spuit met naaldbeschermingsmechanisme
EU/1/08/444/012 5 voorgevulde spuiten met naaldbeschermingsmechanisme

13. BATCHNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Ratiograstim 48 MIU/0,8 ml

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket op het buitenste omslag op de multipacks met blue box

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ratiograstim 30 MIU/0,5 ml oplossing voor injectie of infusie

Filgrastim

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Iedere voorgevulde spuit bevat 30 miljoen internationale eenheden [MIU] (300 microgram) filgrastim in 0,5 ml (60 MIU/ml, 600 microgram/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: Natriumhydroxide, ijsazijnzuur, sorbitol, polysorbaat 80, water voor injectie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie of infusie

Multipack: 10 (2 verpakkingen van 5) voorgevulde spuiten met 0,5 ml.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik en intraveneus gebruik.

Voor eenmalig gebruik.

Gebruik als volgt:

Kader voor de voorgeschreven dosis.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na oplossen binnen 24 uur gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/08/444/003 2x5 vorgevulde spuiten

13. BATCHNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket op het buitenste omslag op de multipacks met blue box

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ratiograstim 48 MIU/0,8 ml oplossing voor injectie of infusie

Filgrastim

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Iedere voorgevulde spuit bevat 48 miljoen internationale eenheden [MIU] (480 microgram) filgrastim in 0,8 ml (60 MIU/ml, 600 microgram/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: Natriumhydroxide, ijsazijnzuur, sorbitol, polysorbaat 80, water voor injectie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie of infusie

Multipack: 10 (2 verpakkingen van 5) voorgevulde spuiten met 0,8 ml.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik en intraveneus gebruik.

Voor eenmalig gebruik.

Gebruik als volgt:

Kader voor de voorgeschreven dosis.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na oplossen binnen 24 uur gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/08/444/007 2x5 voorgevulde spuiten

13. BATCHNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:

SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Multipack doosje – zonder blue box

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ratiograstim 30 MIU/0,5 ml oplossing voor injectie of infusie

Filgrastim

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Iedere voorgevulde spuit bevat 30 miljoen internationale eenheden [MIU] (300 microgram) filgrastim in 0,5 ml (60 MIU/ml, 600 microgram/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: Natriumhydroxide, ijsazijnzuur, sorbitol, polysorbaat 80, water voor injectie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie of infusie

5 voorgevulde spuiten met 0,5 ml. Onderdeel van een multipack; kunnen niet afzonderlijk worden verkocht.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik en intraveneus gebruik.

Voor eenmalig gebruik.

Gebruik als volgt:

Kader voor de voorgeschreven dosis.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na oplossen binnen 24 uur gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/08/444/003 2x5 voorgevulde spuit

13. BATCHNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Ratiograstim 30 MIU/0,5 ml

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Multipack doosje – zonder blue box

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ratiograstim 48 MIU/0,8 ml oplossing voor injectie of infusie

Filgrastim

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Iedere voorgevulde spuit bevat 48 miljoen internationale eenheden [MIU] (480 microgram) filgrastim in 0,8 ml (60 MIU/ml, 600 microgram/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: Natriumhydroxide, ijsazijnzuur, sorbitol, polysorbaat 80, water voor injectie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie of infusie

5 voorgevulde spuiten met 0,8 ml. Onderdeel van een multipack; kunnen niet afzonderlijk worden verkocht.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik en intraveneus gebruik.

Voor eenmalig gebruik.

Gebruik als volgt:

Kader voor de voorgeschreven dosis.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na oplossen binnen 24 uur gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/08/444/007 2x5 voorgevulde spuit

13. BATCHNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Ratiograstim 48 MIU/0,8 ml

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

VOORGEVULDE SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Ratiograstim 30 MIU/0,5 ml, oplossing voor injectie of infusie

Filgrastim

SC

IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Partij

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,5 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

VOORGEVULDE SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Ratiograstim 48 MIU/0,8 ml oplossing voor injectie of infusie

Filgrastim

SC

IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Partij

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,8 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Ratiograstim 30 MIU/0,5 ml, oplossing voor injectie of infusie Ratiograstim 48 MIU/0,8 ml, oplossing voor injectie of infusie

Filgrastim

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Ratiograstim en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie
7. Informatie om uzelf te injecteren
8. De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

1. Wat is Ratiograstim en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Ratiograstim?

Ratiograstim bevat het werkzame bestanddeel filgrastim. Filgrastim is een eiwit, dat wordt geproduceerd via biotechnologie in bacteriën die *Escherichia coli* worden genoemd. Het behoort tot een groep eiwitten die cytokines wordt genoemd en die bijna identiek is aan een natuurlijk eiwit (granulocyt-kolonie stimulerende factor [G-CSF]) dat wordt geproduceerd door uw eigen lichaam. Ratiograstim stimuleert het beenmerg (waar nieuwe bloedcellen worden gemaakt) om meer bloedcellen, voornamelijk bepaalde witte bloedcellen te produceren. Deze witte bloedcellen zijn belangrijk omdat ze uw lichaam helpen om infecties te bestrijden.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Uw arts heeft u Ratiograstim voorgeschreven om uw lichaam te helpen om meer witte bloedcellen aan te maken. Uw arts zal u vertellen waarom u wordt behandeld met Ratiograstim. Ratiograstim kan worden gebruikt bij een aantal verschillende aandoeningen, te weten:

- chemotherapie;
- beenmergtransplantatie;
- ernstige chronische neutropenie (laag aantal witte bloedcellen);
- neutropenie bij patiënten met HIV-infectie;
- mobiliseren van bloedvoorlopercellen (voor bloedstamceldonatie).

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

- als u last krijgt van hoesten, koorts en moeilijk ademen. Dit kan het gevolg zijn van een longaandoening (zie rubriek 4, "Mogelijke bijwerkingen").
- als u sikkelcelanemie heeft (een erfelijke aandoening die gekenmerkt wordt door sikkelvormige rode bloedcellen).
- als u pijn krijgt links bovenin uw buik of pijn in de punt van uw schouder. Dit kan het gevolg zijn van een miltaandoening (zie rubriek 4, "Mogelijke bijwerkingen").
- als u bepaalde bloedaandoeningen heeft (bijvoorbeeld het syndroom van Kostmann, het myelodysplastisch syndroom, verschillende vormen van leukemie).
- als u osteoporose heeft. Uw arts controleert mogelijk regelmatig uw botdichtheid.
- als u aan een andere aandoening lijdt, in het bijzonder als u denkt dat u een infectie heeft.

Ontsteking van de aorta (het grote bloedvat dat bloed van het hart naar het lichaam voert) is zelden gemeld bij kankerpatiënten en gezonde donoren. De symptomen kunnen koorts, buikpijn, malaise, rugpijn en verhoogde ontstekingsmarkers omvatten. Vertel het uw arts als u deze symptomen krijgt.

Vertel uw arts of verpleegkundige dat u wordt behandeld met Ratiograstim als u beeldvormende onderzoeken van beenderen ondergaat.

U zal regelmatig bloedtesten ondergaan gedurende uw behandeling met Ratiograstim om het aantal neutrofielen en andere witte bloedcellen te bepalen in uw bloed. Dit vertelt uw arts hoe goed de behandeling aanslaat en geeft een aanwijzing of verdere behandeling noodzakelijk is.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Ratiograstim nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Gebruik Ratiograstim niet in de 24 uur vóór of de 24 uur na uw chemotherapie.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Ratiograstim is niet getest bij zwangere vrouwen. Daarom kan uw arts besluiten om dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Het is onbekend of filgrastim overgaat in moedermelk. Daarom kan uw arts besluiten dat u dit geneesmiddel niet mag gebruiken als u borstvoeding geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Als u moeheid ervaart, bestuur dan geen voertuigen en gebruik geen machines.

Ratiograstim bevat sorbitol en natrium

Indien uw arts u heeft medegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per voorgevulde spuit, d.w.z. dat het in wezen natriumvrij is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is ...

De hoeveelheid Ratiograstim die u nodig heeft, hangt af van de aandoening waarvoor u Ratiograstim gebruikt en van uw lichaamsgewicht. Uw arts zal u vertellen wanneer u mag stoppen met het gebruik van Ratiograstim. Het is normaal dat u meerdere series met Ratiograstim behandelingen krijgt.

Ratiograstim en chemotherapie

De normale dosis is 0,5 miljoen internationale eenheden (MIU) per kilogram lichaamsgewicht per dag. Bijvoorbeeld als u 60 kg weegt, dan zal uw dagelijkse dosis 30 miljoen internationale eenheden (MIU) zijn. Gewoonlijk ontvangt u uw eerste dosis Ratiograstim ten minste 24 uur na uw chemotherapie. Uw behandeling duurt gewoonlijk ongeveer 14 dagen. Voor bepaalde type aandoeningen, kan een langere behandelingsduur nodig zijn tot ongeveer een maand.

Ratiograstim en beenmergtransplantatie

De normale aanvangsdosering is 1 miljoen internationale eenheden (MIU) per kilogram lichaamsgewicht per dag. Bijvoorbeeld als u 60 kg weegt, dan zal uw dagelijkse dosis 60 miljoen internationale eenheden (MIU) zijn. Gewoonlijk ontvangt u uw eerste dosis Ratiograstim ten minste 24 uur na uw chemotherapie, maar binnen 24 uur voor het krijgen van uw beenmergtransplantatie. Uw arts zal uw bloed dagelijks testen om te zien hoe goed de behandeling aanslaat en om de dosering te vinden die het beste is voor u. De behandeling zal worden gestaakt wanneer de witte cellen in uw bloed een bepaald aantal hebben bereikt.

Ratiograstim en ernstige chronische neutropenie

De normale aanvangsdosering ligt tussen 0,5 en 1,2 miljoen internationale eenheden (MIU) per kilogram lichaamsgewicht per dag, in een enkele dosering of gedeelde doseringen. Uw arts zal uw bloed testen om te zien hoe goed uw behandeling aanslaat en om de juiste dosering voor u te vinden. Er is een langdurige behandeling nodig met Ratiograstim voor neutropenie.

Ratiograstim en neutropenie bij patiënten met HIV-infectie

De normale aanvangsdosering ligt tussen 0,1 en 0,4 miljoen internationale eenheden (MIU) per kilogram lichaamsgewicht per dag. Uw arts zal uw bloed testen om te zien hoe goed uw behandeling werkt. Wanneer het aantal witte bloedcellen in uw bloed terug zijn op hun normale niveau, dan kan de doseringsfrequentie terug worden gebracht tot minder dan één keer per dag. Uw arts zal uw bloed regelmatig blijven testen en zal u de juiste dosering adviseren. Er kan een langdurige behandeling nodig zijn met Ratiograstim om een normaal aantal witte bloedcellen in uw bloed te houden.

Ratiograstim en Perifere Bloed Stamcel Mobilisatie

Als u stamcellen doneert voor uzelf, dan is de gebruikelijke dosering 0,5 miljoen tot 1 miljoen internationale eenheden (MIU) per kilogram lichaamsgewicht per dag. De behandeling met Ratiograstim zal tot 2 weken duren en in uitzonderlijke gevallen langer. Uw arts zal uw bloed in de gaten houden om het beste moment te bepalen om de stamcellen te verzamelen.

Wanneer u stamceldonor bent voor een ander, dan is de normale dosering 1 miljoen eenheden (MIU) per kilogram lichaamsgewicht per dag. De behandeling met Ratiograstim zal 4 tot 5 dagen duren.

Wijze van gebruik

Dit geneesmiddel wordt door injectie gegeven, ofwel via een intraveneus (IV) infuus (druppelinfuus), ofwel via een subcutane (SC) injectie (in het weefsel net onder de huid). Als u dit geneesmiddel gebruikt door subcutane injectie, dan kan uw arts voorstellen dat u leert hoe u uzelf de injecties kunt geven. Uw arts of verpleegkundige zal u instructies geven hoe u dit moet doen. Probeer niet uzelf te injecteren zonder deze training. Een deel van de informatie die u nodig heeft wordt gegeven aan het eind van deze bijsluiter, maar voor een correcte behandeling van uw aandoening heeft u een nauw contact en voortdurende overeenstemming met uw arts nodig.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u meer Ratiograstim heeft gebruikt dan u zou mogen, neem dan zo snel mogelijk contact op met uw arts.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten injectie in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Raadpleeg uw arts voordat u stopt met het gebruik van Ratiograstim.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Belangrijke bijwerkingen

- Allergische reacties, zoals huiduitslag, gezwollen gedeelten van de huid die jeuken en ernstige allergische reacties met zwakte, daling van de bloeddruk, moeilijke ademhaling en zwelling van het gezicht zijn gerapporteerd. Als u denkt dat u dit type reactie heeft, stop dan met uw Ratiograstim-injectie en zoek onmiddellijk medische hulp.
- Een vergrote milt en gevallen van miltscheuring zijn gemeld. In enkele gevallen was de miltscheuring fataal. Het is belangrijk om uw arts onmiddellijk te raadplegen, wanneer u ***pijn in de linkerbovenzijde van uw buik of in de linkerschouder*** heeft, omdat dit verband kan houden met een probleem met uw milt.
- Hoesten, koorts en moeilijk of pijnlijk ademen kunnen signalen zijn van ernstige bijwerkingen aan de longen, zoals longontsteking en het zogenaamde acute “Respiratory Distress Syndrome”, die fataal kunnen zijn. Als u koorts heeft of één van deze verschijnselen, is het belangrijk dat u onmiddellijk contact opneemt met uw arts.
- Het is belangrijk dat u onmiddellijk contact opneemt met uw arts als u last heeft van één of meerdere van de volgende bijwerkingen:
zwelling of opgeblazenheid, wat in verband kan staan met minder vaak plassen, moeite met ademen, zwelling van de buik en een vol gevoel en een algemeen gevoel van vermoeidheid. Deze symptomen treden over het algemeen snel op.
Dit kunnen symptomen zijn van een aandoening die soms (bij maximaal 1 op de 100 mensen) voorkomt, genaamd "capillaire-lek-syndroom", waarbij bloed uit de kleine bloedvaten in uw lichaam lekt. Het capillaire-lek-syndroom vereist onmiddellijke medische hulp.
- Als u sikkelcelanemie heeft, zorg dan dat uw arts dit weet voordat u begint met het gebruik van Ratiograstim. Sommige patiënten met sikkelcelziekte die filgrastim gebruikten, kregen een sikkelcelcrisis.
- Als een zeer vaak voorkomende bijwerking (treft meer dan 1 op de 10 personen) kan filgrastim botpijn en spierpijn veroorzaken. Vraag uw arts welk geneesmiddel u kunt nemen om u hiermee te helpen.

U kunt last krijgen van de volgende bijwerkingen:

Bij kankerpatiënten

Zeer vaak (treft meer dan 1 op de 10 personen):

- verhoogde waarden van bepaalde lever- of bloedenzymen; hoge bloedspiegels van urinezuur;

- zich misselijk voelen; braken;
- pijn in de borst.

Vaak (treft tot 1 op de 10 personen):

- hoofdpijn;
- hoesten; keelpijn;
- verstopping; verlies van eetlust; diarree; pijnlijke ontsteking en zweervorming van de slijmvliezen in het maagdkanaal (mucositis);
- haaruitval; huiduitslag;
- moeheid; algemene zwakte.

Soms (treft tot 1 op de 100 personen):

- niet-gespecificeerde pijn.

Zelden (treft tot 1 op de 1.000 personen):

- bloedvataandoeningen (die pijn, roodheid en zwelling van de ledematen kunnen veroorzaken).
- ontsteking van de aorta (het grote bloedvat dat bloed van het hart naar het lichaam voert), zie rubriek 2.

Zeer zelden (treft tot 1 op de 10.000 personen):

- het voorkomen van donkerrode verheven pijnlijke beschadigingen op de ledematen (soms het gezicht en de nek) in combinatie met koorts (het syndroom van Sweet); ontsteking van de bloedvaten, vaak met huiduitslag;
- het erger worden van reumatische aandoeningen;
- pijn of moeilijkheden bij het plassen.

Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- afstoting van getransplanteerd beenmerg;
- voorbijgaande lage bloeddruk;
- pijn en zwelling van de gewrichten, lijkend op jicht.

Bij normale stamceldonoren

Zeer vaak (treft meer dan 1 op de 10 personen):

- een verhoogde spiegel van witte bloedcellen; een vermindering van het aantal bloedplaatjes wat de kans op bloedingen of kneuzingen verhoogt;
- hoofdpijn.

Vaak (treft tot 1 op de 10 personen):

- verhoogde waarden van bepaalde bloedenzymen.

Soms (treft tot 1 op de 100 personen):

- verhoogde waarden van bepaalde leverenzymen; hoge bloedspiegels van urinezuur;
- het erger worden van reumatische aandoeningen.

Zelden (treft tot 1 op de 1.000 personen):

- ontsteking van de aorta (het grote bloedvat dat bloed van het hart naar het lichaam voert), zie rubriek 2.

Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- hoesten; koorts en moeilijkheden met ademen of bloed ophoesten.

Bij patiënten met ernstige chronische neutropenie

Zeer vaak (treft meer dan 1 op de 10 personen):

- een vermindering van het aantal rode bloedcellen die de huid bleek kan maken en zwakte of buiten adem zijn kan veroorzaken;
- lage bloedspiegels van glucose; verhoogde waarden van bepaalde bloedenzymen; hoge bloedspiegels van urinezuur;
- bloedneus.

Vaak (treft tot 1 op de 10 personen):

- een vermindering van het aantal bloedplaatjes wat de kans op bloedingen of kneuzingen verhoogt;
- hoofdpijn;
- diarree;
- vergrote lever;
- haaruitval; ontsteking van de bloedvaten, vaak met huiduitslag; pijn op de injectieplaats; huiduitslag;
- verlies van calcium uit de botten; gewrichtspijn.

Soms (treft tot 1 op de 100 personen):

- bloed in de urine; eiwit in de urine.

Zelden (treft tot 1 op de 1.000 personen):

- ontsteking van de aorta (het grote bloedvat dat bloed van het hart naar het lichaam voert), zie rubriek 2.

Bij patiënten met een HIV-infectie

Zelden (treft tot 1 op de 1.000 personen):

- ontsteking van de aorta (het grote bloedvat dat bloed van het hart naar het lichaam voert), zie rubriek 2.

Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en op de gevulde spuit na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat het troebel is of dat er deeltjes in zitten.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is filgrastim. Iedere ml oplossing voor injectie of infusie bevat 60 miljoen internationale eenheden [MIU] (600 microgram) filgrastim
Ratiograstim 30 MIU/0,5 ml: Iedere voorgevulde spuit bevat 30 miljoen internationale eenheden [MIU] (300 microgram) filgrastim in 0,5 ml oplossing.
Ratiograstim 48 MIU: Iedere voorgevulde spuit bevat 48 miljoen internationale eenheden [MIU] (480 microgram) filgrastim in 0,8 ml oplossing.
- De andere stoffen in dit middel zijn: natriumhydroxide, ijsazijnzuur, sorbitol, polysorbaat 80, water voor injectie.

Hoe ziet Ratiograstim eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Ratiograstim is een oplossing voor injectie of infusie in een voorgevulde spuit met of zonder naaldbeschermingsmechanisme. Ratiograstim is een heldere en kleurloze oplossing. Iedere voorgevulde spuit bevat 0,5 ml of 0,8 ml oplossing.

Ratiograstim wordt geleverd in verpakkingen met 1, 5 of 10 voorgevulde spuiten of multipacks van 10 (2 verpakkingen van 5) voorgevulde spuiten. Niet alle verpakkingen worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Duitsland

Fabrikant

Teva Biotech GmbH
Dornierstrasse 10
89079 Ulm
Duitsland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 731 402 02

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

7. Informatie om uzelf te injecteren

Deze rubriek bevat informatie hoe u uzelf een injectie Ratiograstim kan geven. Het is belangrijk dat u niet probeert uzelf te injecteren totdat u een speciale training door uw arts of verpleegkundige heeft gehad. Als u zich onzeker voelt over het toedienen van de injectie of als u vragen heeft, raadpleeg dan uw arts of verpleegkundige.

Het is belangrijk dat u gebruikte spuiten in een naalddichte container weggooit.

Hoe injecteer ik Ratiograstim bij mezelf?

U zult zichzelf een injectie moeten geven in het weefsel net onder de huid. Dit noemt men een subcutane injectie. U heeft uw injecties iedere dag op dezelfde tijd nodig.

Benodigheden waarover u moet beschikken

Om uzelf een subcutane injectie toe te dienen, heeft u het volgende nodig:

- een voorgevulde spuit Ratiograstim;
- alcoholdoekjes of iets vergelijkbaars;
- een naalddichte container (plastic container die door het ziekenhuis of de apotheek ter beschikking wordt gesteld) zodat u de gebruikte spuiten veilig kunt weggoien.

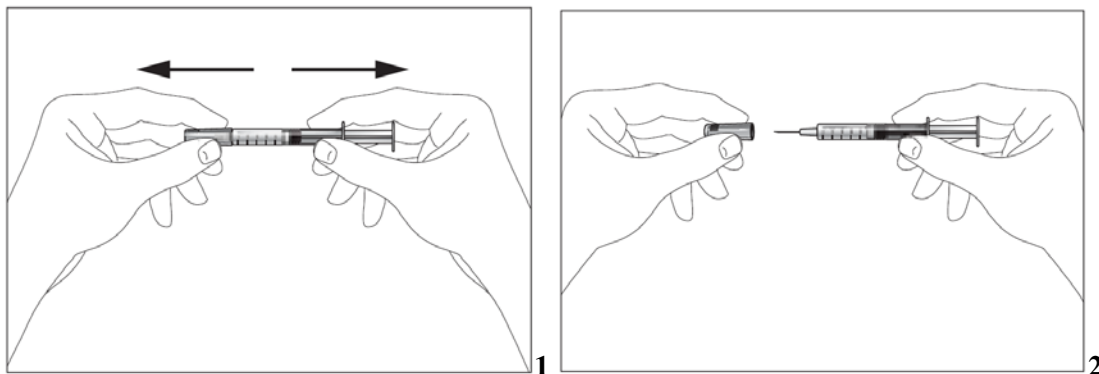
Wat moet ik doen voordat ik mezelf een onderhuidse injectie met Ratiograstim kan toedienen?

1. Probeer elke dag op ongeveer dezelfde tijd uzelf de injectie toe te dienen.
2. Neem de voorgevulde spuit Ratiograstim uit de koelkast.
3. Controleer de uiterste gebruiksdatum op het etiket van de voorgevulde spuit (EXP.). Gebruik de spuit niet als de datum van de laatste dag van de aangeduide maand overschreden is.
4. Controleer hoe Ratiograstim eruitziet. Het moet een heldere en kleurloze vloeistof zijn. Als er deeltjes in zitten mag u het product niet gebruiken.
5. Voor een comfortabelere injectie kunt u de voorgevulde spuit 30 minuten voorafgaande aan de injectie uit de koelkast halen om op kamertemperatuur te brengen of enkele minuten voorzichtig in uw handen houden. Warm op geen enkele andere manier Ratiograstim op (bijvoorbeeld niet opwarmen in de magnetron of in warm water).
6. **Haal niet** de beschermkap van de spuit totdat u klaar bent om te injecteren.
7. **Was uw handen goed.**
8. Zoek een comfortabele goed verlichte plaats en plaats alles wat u nodig heeft binnen handbereik (de Ratiograstim voorgevulde spuit, alcoholdoekjes en de naalddichte container).

Hoe bereid ik mijn Ratiograstim injectie?

Voordat u Ratiograstim injecteert, moet u het volgende doen:

1. Pak de spuit en neem voorzichtig de beschermkap van de naald, zonder deze te draaien. Trek rechtuit zoals te zien in afbeelding 1 en 2. Raak de naald niet aan en druk niet op de zuiger.

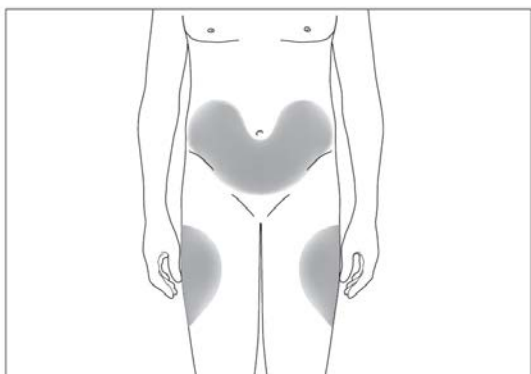


2. Het kan zijn dat u een kleine luchtbel in de voorgevulde spuit ziet. Als er luchtballen zichtbaar zijn, tik dan voorzichtig met uw vingers op de spuit, totdat de luchtballen opstijgen naar de top van de spuit. Verwijder, terwijl u de spuit rechtop houdt, de lucht uit de spuit door de zuiger omhoog te drukken.
3. De spuit heeft een schaal op de romp. Duw de zuiger in totdat het aantal (ml) op de spuit overeen komt met de dosering van Ratiograstim die uw arts u heeft voorgeschreven.
4. Controleer opnieuw of de juiste dosering Ratiograstim in de spuit aanwezig is.
5. U kunt nu de voorgevulde spuit gebruiken.

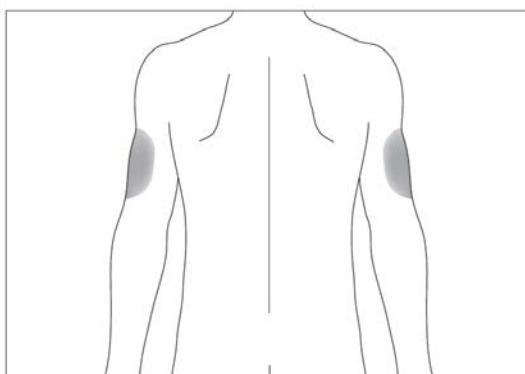
Waar moet ik de injectie toedienen?

De meest geschikte plaatsen om uzelf te injecteren zijn:

- het bovendeeel van uw dijen; en
- de buik, met uitzondering van de zone rond de navel (zie afbeelding 3).



3



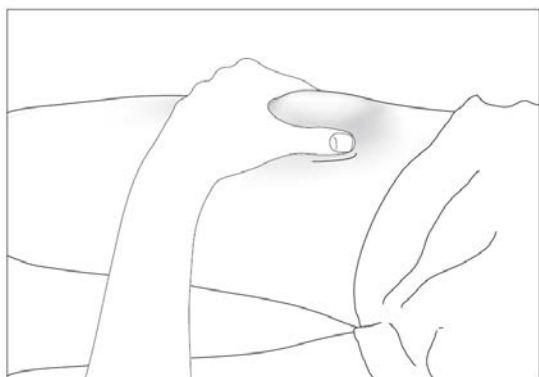
4

Als iemand anders u injecteert, dan kan ook de achterkant van uw armen worden gebruikt (zie afbeelding 4).

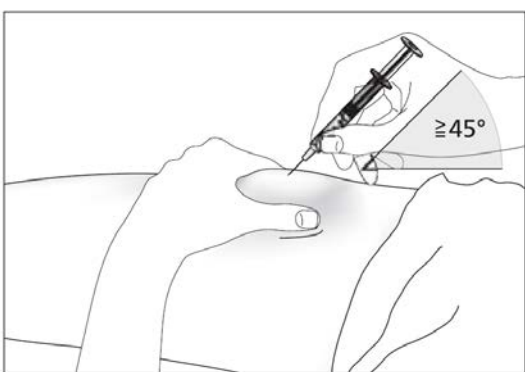
Het is beter om de injectieplaats iedere dag te veranderen zodat u geen irritatie krijgt op een bepaalde plaats.

Hoe dien ik mijn injectie toe?

1. Desinfecteer uw huid met een alcoholdoekje en neem de huid tussen duim en wijsvinger, zonder erin te knijpen (zie afbeelding 5).
2. Breng de naald volledig in de huid zoals uw arts of verpleegkundige u dat heeft laten zien (zie afbeelding 6).
3. Trek voorzichtig aan de zuiger om te controleren of u geen bloedvat heeft aangeprikt. Als u bloed ziet in de spuit, moet u de spuit terugtrekken en op een andere plaats inbrengen.
4. Spuit de vloeistof langzaam en gelijkmatig in en houd hierbij nog steeds de huid vast.
5. Injecteer alleen de dosis die uw arts u heeft voorgeschreven.
6. Nadat de vloeistof is ingespoten, trekt u de spuit terug en laat u de huid los.
7. Gebruik iedere spuit maar voor één injectie. U mag de hoeveelheid Ratiograstim die nog in de spuit achterblijft niet meer gebruiken.



5



6

Denk eraan

Als u problemen heeft, aarzel dan niet om hulp en advies te vragen aan uw arts of verpleegkundige.

Verwijdering van de gebruikte spuiten

- Plaats de beschermkap niet terug op de naald van de gebruikte naalden.
- Gooi de gebruikte spuiten weg in de naalddichte container en plaats deze buiten het zicht en bereik van kinderen.

- Verwijder de volle naalddichte container volgens de aanwijzingen van uw arts, verpleegkundige of apotheker.
- Gooi de gebruikte spuiten nooit weg bij het normale huisafval.

8. De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

Ratiograstim bevat geen conserveringsmiddelen. Met het oog op mogelijke risico's op microbiologische contaminatie zijn Ratiograstim spuiten alleen voor eenmalig gebruik.

Het onbedoeld blootstellen aan temperaturen onder nul, beïnvloedt de stabiliteit van Ratiograstim niet negatief.

Ratiograstim dient niet te worden verdund met natriumchloride. Dit geneesmiddel mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen, behalve de geneesmiddelen die hieronder worden genoemd. Verdund filgrastim kan worden geabsorbeerd aan glas en kunststofmaterialen, wanneer het niet verdund wordt zoals hieronder wordt genoemd.

Indien nodig kan Ratiograstim worden opgelost in glucose 50 mg/ml (5 %) oplossing voor infusie. Verdunning naar een eindconcentratie van minder dan 0,2 MIU (2 µg) per ml wordt in geen enkel geval aangeraden. De oplossing dient voor gebruik visueel te worden geïnspecteerd. Alleen heldere oplossingen zonder deeltjes dienen te worden gebruikt. Bij patiënten die behandeld worden met filgrastim die wordt verdund tot concentraties beneden de 1,5 MIU (15 µg) per ml, humaan serumalbumine (HSA) dient te worden toegevoegd tot een concentratie van 2 mg/ml. Voorbeeld: Bij een uiteindelijk injectievolume van 20 ml, dient de totale dosis filgrastim van minder dan 30 MIU (300 µg) te worden gegeven met de toevoeging van 0,2 ml van 200 mg/ml (20 %) humane serumalbumineoplossing. Opgelost in glucose 50 mg/ml (5 %) oplossing voor infusie, Ratiograstim is verenigbaar met glas en een verscheidenheid aan plastics, inclusief PVC, polyolefin (een co-polymeer van polypropyleen en polyethyleen) en polypropyleen.

Na verdunnen: Chemische en fysische in-use stabiliteit van de verdunde oplossing voor infusie is aangetoond voor 24 uur bij 2 °C tot 8 °C. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Wanneer het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, dan zijn de lengte en de wijze van bewaren tot gebruik voor het risico van de gebruiker en dienen deze normaalgesproken niet langer te zijn dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C, tenzij de oplossing heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Ratiograstim 30 MIU/0,5 ml, oplossing voor injectie of infusie

Ratiograstim 48 MIU/0,8 ml, oplossing voor injectie of infusie

Filgrastim

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Ratiograstim en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie
7. Informatie om uzelf te injecteren
8. De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

1. Wat is Ratiograstim en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Ratiograstim?

Ratiograstim bevat het werkzame bestanddeel filgrastim. Filgrastim is een eiwit, dat wordt geproduceerd via biotechnologie in bacteriën die *Escherichia coli* worden genoemd. Het behoort tot een groep eiwitten die cytokines wordt genoemd en die bijna identiek is aan een natuurlijk eiwit (granulocyt-kolonie stimulerende factor [G-CSF]) dat wordt geproduceerd door uw eigen lichaam. Ratiograstim stimuleert het beenmerg (waar nieuwe bloedcellen worden gemaakt) om meer bloedcellen, voornamelijk bepaalde witte bloedcellen te produceren. Deze witte bloedcellen zijn belangrijk omdat ze uw lichaam helpen om infecties te bestrijden.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Uw arts heeft u Ratiograstim voorgeschreven om uw lichaam te helpen om meer witte bloedcellen aan te maken. Uw arts zal u vertellen waarom u wordt behandeld met Ratiograstim. Ratiograstim kan worden gebruikt bij een aantal verschillende aandoeningen, te weten:

- chemotherapie;
- beenmergtransplantatie;
- ernstige chronische neutropenie (laag aantal witte bloedcellen);
- neutropenie bij patiënten met HIV-infectie;
- mobiliseren van bloedvoorlopercellen (voor bloedstamceldonatie).

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

- als u last krijgt van hoesten, koorts en moeilijk ademen. Dit kan het gevolg zijn van een longaandoening (zie rubriek 4, "Mogelijke bijwerkingen").
- als u sikkelcelanemie heeft (een erfelijke aandoening die gekenmerkt wordt door sikkelvormige rode bloedcellen).
- als u pijn krijgt links bovenin uw buik of pijn in de punt van uw schouder. Dit kan het gevolg zijn van een miltaandoening (zie rubriek 4, "Mogelijke bijwerkingen").
- als u bepaalde bloedaandoeningen heeft (bijvoorbeeld het syndroom van Kostmann, het myelodysplastisch syndroom, verschillende vormen van leukemie).
- als u osteoporose heeft. Uw arts controleert mogelijk regelmatig uw botdichtheid.
- als u aan een andere aandoening lijdt, in het bijzonder als u denkt dat u een infectie heeft.

Ontsteking van de aorta (het grote bloedvat dat bloed van het hart naar het lichaam voert) is zelden gemeld bij kankerpatiënten en gezonde donoren. De symptomen kunnen koorts, buikpijn, malaise, rugpijn en verhoogde ontstekingsmarkers omvatten. Vertel het uw arts als u deze symptomen krijgt.

Vertel uw arts of verpleegkundige dat u wordt behandeld met Ratiograstim als u beeldvormende onderzoeken van beenderen ondergaat.

U zal regelmatig bloedtesten ondergaan gedurende uw behandeling met Ratiograstim om het aantal neutrofielen en andere witte bloedcellen te bepalen in uw bloed. Dit vertelt uw arts hoe goed de behandeling aanslaat en geeft een aanwijzing of verdere behandeling noodzakelijk is.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Ratiograstim nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Gebruik Ratiograstim niet in de 24 uur vóór of de 24 uur na uw chemotherapie.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Ratiograstim is niet getest bij zwangere vrouwen. Daarom kan uw arts besluiten om dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Het is onbekend of filgrastim overgaat in moedermelk. Daarom kan uw arts besluiten dat u dit geneesmiddel niet mag gebruiken als u borstvoeding geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Als u moeheid ervaart, bestuur dan geen voertuigen en gebruik geen machines.

Ratiograstim bevat sorbitol en natrium

Indien uw arts u heeft medegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per voorgevulde spuit, d.w.z. dat het in wezen natriumvrij is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is ...

De hoeveelheid Ratiograstim die u nodig heeft, hangt af van de aandoening waarvoor u Ratiograstim gebruikt en van uw lichaamsgewicht. Uw arts zal u vertellen wanneer u mag stoppen met het gebruik van Ratiograstim. Het is normaal dat u meerdere series met Ratiograstim behandelingen krijgt.

Ratiograstim en chemotherapie

De normale dosis is 0,5 miljoen internationale eenheden (MIU) per kilogram lichaamsgewicht per dag. Bijvoorbeeld als u 60 kg weegt, dan zal uw dagelijkse dosis 30 miljoen internationale eenheden (MIU) zijn. Gewoonlijk ontvangt u uw eerste dosis Ratiograstim ten minste 24 uur na uw chemotherapie. Uw behandeling duurt gewoonlijk ongeveer 14 dagen. Voor bepaalde type aandoeningen, kan een langere behandelingsduur nodig zijn tot ongeveer een maand.

Ratiograstim en beenmergtransplantatie

De normale aanvangsdosering is 1 miljoen internationale eenheden (MIU) per kilogram lichaamsgewicht per dag. Bijvoorbeeld als u 60 kg weegt, dan zal uw dagelijkse dosis 60 miljoen internationale eenheden (MIU) zijn. Gewoonlijk ontvangt u uw eerste dosis Ratiograstim ten minste 24 uur na uw chemotherapie, maar binnen 24 uur voor het krijgen van uw beenmergtransplantatie. Uw arts zal uw bloed dagelijks testen om te zien hoe goed de behandeling aanslaat en om de dosering te vinden die het beste is voor u. De behandeling zal worden gestaakt wanneer de witte cellen in uw bloed een bepaald aantal hebben bereikt.

Ratiograstim en ernstige chronische neutropenie

De normale aanvangsdosering ligt tussen 0,5 en 1,2 miljoen internationale eenheden (MIU) per kilogram lichaamsgewicht per dag, in een enkele dosering of gedeelde doseringen. Uw arts zal uw bloed testen om te zien hoe goed uw behandeling aanslaat en om de juiste dosering voor u te vinden. Er is een langdurige behandeling nodig met Ratiograstim voor neutropenie.

Ratiograstim en neutropenie bij patiënten met HIV-infectie

De normale aanvangsdosering ligt tussen 0,1 en 0,4 miljoen internationale eenheden (MIU) per kilogram lichaamsgewicht per dag. Uw arts zal uw bloed testen om te zien hoe goed uw behandeling werkt. Wanneer het aantal witte bloedcellen in uw bloed terug zijn op hun normale niveau, dan kan de doseringsfrequentie terug worden gebracht tot minder dan één keer per dag. Uw arts zal uw bloed regelmatig blijven testen en zal u de juiste dosering adviseren. Er kan een langdurige behandeling nodig zijn met Ratiograstim om een normaal aantal witte bloedcellen in uw bloed te houden.

Ratiograstim en Perifere Bloed Stamcel Mobilisatie

Als u stamcellen doneert voor uzelf, dan is de gebruikelijke dosering 0,5 miljoen tot 1 miljoen internationale eenheden (MIU) per kilogram lichaamsgewicht per dag. De behandeling met Ratiograstim zal tot 2 weken duren en in uitzonderlijke gevallen langer. Uw arts zal uw bloed in de gaten houden om het beste moment te bepalen om de stamcellen te verzamelen.

Wanneer u stamceldonor bent voor een ander, dan is de normale dosering 1 miljoen eenheden (MIU) per kilogram lichaamsgewicht per dag. De behandeling met Ratiograstim zal 4 tot 5 dagen duren.

Wijze van gebruik

Dit geneesmiddel wordt door injectie gegeven, ofwel via een intraveneus (IV) infuus (druppelinfuus), ofwel via een subcutane (SC) injectie (in het weefsel net onder de huid). Als u dit geneesmiddel gebruikt door subcutane injectie, dan kan uw arts voorstellen dat u leert hoe u uzelf de injecties kunt geven. Uw arts of verpleegkundige zal u instructies geven hoe u dit moet doen. Probeer niet uzelf te injecteren zonder deze training. Een deel van de informatie die u nodig heeft wordt gegeven aan het eind van deze bijsluiter, maar voor een correcte behandeling van uw aandoening heeft u een nauw contact en voortdurende overeenstemming met uw arts nodig.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u meer Ratiograstim heeft gebruikt dan u zou mogen, neem dan zo snel mogelijk contact op met uw arts.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten injectie in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Raadpleeg uw arts voordat u stopt met het gebruik van Ratiograstim.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Belangrijke bijwerkingen

- Allergische reacties, zoals huiduitslag, gezwollen gedeelten van de huid die jeuken en ernstige allergische reacties met zwakte, daling van de bloeddruk, moeilijke ademhaling en zwelling van het gezicht zijn gerapporteerd. Als u denkt dat u dit type reactie heeft, stop dan met uw Ratiograstim-injectie en zoek onmiddellijk medische hulp.
- Een vergrote milt en gevallen van miltscheuring zijn gemeld. In enkele gevallen was de miltscheuring fataal. Het is belangrijk om uw arts onmiddellijk te raadplegen, wanneer u ***pijn in de linkerbovenzijde van uw buik of in de linkerschouder*** heeft, omdat dit verband kan houden met een probleem met uw milt.
- Hoesten, koorts en moeilijk of pijnlijk ademen kunnen signalen zijn van ernstige bijwerkingen aan de longen, zoals longontsteking en het zogenaamde acute “Respiratory Distress Syndrome”, die fataal kunnen zijn. Als u koorts heeft of één van deze verschijnselen, is het belangrijk dat u onmiddellijk contact opneemt met uw arts.
- Het is belangrijk dat u onmiddellijk contact opneemt met uw arts als u last heeft van één of meerdere van de volgende bijwerkingen:
zwelling of opgeblazenheid, wat in verband kan staan met minder vaak plassen, moeite met ademen, zwelling van de buik en een vol gevoel en een algemeen gevoel van vermoeidheid. Deze symptomen treden over het algemeen snel op.
Dit kunnen symptomen zijn van een aandoening die soms (bij maximaal 1 op de 100 mensen) voorkomt, genaamd "capillaire-lek-syndroom", waarbij bloed uit de kleine bloedvaten in uw lichaam lekt. Het capillaire-lek-syndroom vereist onmiddellijke medische hulp.
- Als u sikkelcelanemie heeft, zorg dan dat uw arts dit weet voordat u begint met het gebruik van Ratiograstim. Sommige patiënten met sikkelcelziekte die filgrastim gebruikten, kregen een sikkelcelcrisis.
- Als een zeer vaak voorkomende bijwerking (treft meer dan 1 op de 10 personen) kan filgrastim botpijn en spierpijn veroorzaken. Vraag uw arts welk geneesmiddel u kunt nemen om u hiermee te helpen.

U kunt last krijgen van de volgende bijwerkingen:

Bij kankerpatiënten

Zeer vaak (treft meer dan 1 op de 10 personen):

- verhoogde waarden van bepaalde lever- of bloedenzymen; hoge bloedspiegels van urinezuur;
- zich misselijk voelen; braken;

- pijn in de borst.

Vaak (treft tot 1 op de 10 personen):

- hoofdpijn;
- hoesten; keelpijn;
- verstopping; verlies van eetlust; diarree; pijnlijke ontsteking en zweervorming van de slijmvliezen in het maagdarmkanaal (mucositis);
- haaruitval; huiduitslag;
- moeheid; algemene zwakte.

Soms (treft tot 1 op de 100 personen):

- niet-gespecificeerde pijn.

Zelden (treft tot 1 op de 1.000 personen):

- bloedvataandoeningen (die pijn, roodheid en zwelling van de ledematen kunnen veroorzaken).
- ontsteking van de aorta (het grote bloedvat dat bloed van het hart naar het lichaam voert), zie rubriek 2.

Zeer zelden (treft tot 1 op de 10.000 personen):

- het voorkomen van donkerrode verheven pijnlijke beschadigingen op de ledematen (soms het gezicht en de nek) in combinatie met koorts (het syndroom van Sweet); ontsteking van de bloedvaten, vaak met huiduitslag;
- het erger worden van reumatische aandoeningen;
- pijn of moeilijkheden bij het plassen.

Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- afstoting van getransplanteerd beenmerg;
- voorbijgaande lage bloeddruk;
- pijn en zwelling van de gewrichten, lijkend op jicht.

Bij normale stamceldonoren

Zeer vaak (treft meer dan 1 op de 10 personen):

- een verhoogde spiegel van witte bloedcellen; een vermindering van het aantal bloedplaatjes wat de kans op bloedingen of kneuzingen verhoogt;
- hoofdpijn.

Vaak (treft tot 1 op de 10 personen):

- verhoogde waarden van bepaalde bloedenzymen.

Soms (treft tot 1 op de 100 personen):

- verhoogde waarden van bepaalde leverenzymen; hoge bloedspiegels van urinezuur;
- het erger worden van reumatische aandoeningen.

Zelden (treft tot 1 op de 1.000 personen):

- ontsteking van de aorta (het grote bloedvat dat bloed van het hart naar het lichaam voert), zie rubriek 2.

Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- hoesten; koorts en moeilijkheden met ademen of bloed ophoesten.

Bij patiënten met ernstige chronische neutropenie

Zeer vaak (treft meer dan 1 op de 10 personen):

- een vermindering van het aantal rode bloedcellen die de huid bleek kan maken en zwakte of buiten adem zijn kan veroorzaken;

- lage bloedspiegels van glucose; verhoogde waarden van bepaalde bloedenzymen; hoge bloedspiegels van urinezuur;
- bloedneus.

Vaak (treft tot 1 op de 10 personen):

- een vermindering van het aantal bloedplaatjes wat de kans op bloedingen of kneuzingen verhoogt;
- hoofdpijn;
- diarree;
- vergrote lever;
- haaruitval; ontsteking van de bloedvaten, vaak met huiduitslag; pijn op de injectieplaats; huiduitslag;
- verlies van calcium uit de botten; gewrichtspijn.

Soms (treft tot 1 op de 100 personen):

- bloed in de urine; eiwit in de urine.

Zelden (treft tot 1 op de 1.000 personen):

- ontsteking van de aorta (het grote bloedvat dat bloed van het hart naar het lichaam voert), zie rubriek 2.

Bij patiënten met een HIV-infectie

Zelden (treft tot 1 op de 1.000 personen):

- ontsteking van de aorta (het grote bloedvat dat bloed van het hart naar het lichaam voert), zie rubriek 2.

Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiters staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en op de voorgevulde spuit na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat het troebel is of dat er deeltjes in zitten.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is filgrastim. Iedere ml oplossing voor injectie of infusie bevat 60 miljoen internationale eenheden [MIU] (600 microgram) filgrastim
Ratiograstim 30 MIU/0,5 ml: Iedere voorgevulde spuit bevat 30 miljoen internationale eenheden [MIU] (300 microgram) filgrastim in 0,5 ml oplossing.
Ratiograstim 48 MIU: Iedere voorgevulde spuit bevat 48 miljoen internationale eenheden [MIU] (480 microgram) filgrastim in 0,8 ml oplossing.
- De andere stoffen in dit middel zijn: natriumhydroxide, ijsazijnzuur, sorbitol, polysorbaat 80, water voor injectie.

Hoe ziet Ratiograstim eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Ratiograstim is een oplossing voor injectie of infusie in een voorgevulde spuit met of zonder naaldbeschermingsmechanisme. Ratiograstim is een heldere en kleurloze oplossing. Iedere voorgevulde spuit bevat 0,5 ml of 0,8 ml oplossing.

Ratiograstim wordt geleverd in verpakkingen met 1, 5 of 10 voorgevulde spuiten of multipacks van 10 (2 verpakkingen van 5) voorgevulde spuiten. Niet alle verpakkingen worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Duitsland

Fabrikant

Teva Biotech GmbH
Dornierstrasse 10
89079 Ulm
Duitsland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 731 402 02

Nederland

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

Eesti

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

7. Informatie om uzelf te injecteren

Deze rubriek bevat informatie hoe u uzelf een injectie Ratiograstim kan geven. Het is belangrijk dat u niet probeert uzelf te injecteren totdat u een speciale training door uw arts of verpleegkundige heeft gehad. Als u zich onzeker voelt over het toedienen van de injectie of als u vragen heeft, raadpleeg dan uw arts of verpleegkundige.

Hoe injecteer ik Ratiograstim bij mezelf?

U zult zichzelf een injectie moeten geven in het weefsel net onder de huid. Dit noemt men een subcutane injectie. U heeft uw injecties iedere dag op dezelfde tijd nodig.

Benodigheden waarover u moet beschikken

Om uzelf een subcutane injectie toe te dienen, heeft u het volgende nodig:

- een voorgevulde spuit Ratiograstim;
- alcoholdoekjes of iets vergelijkbaars.

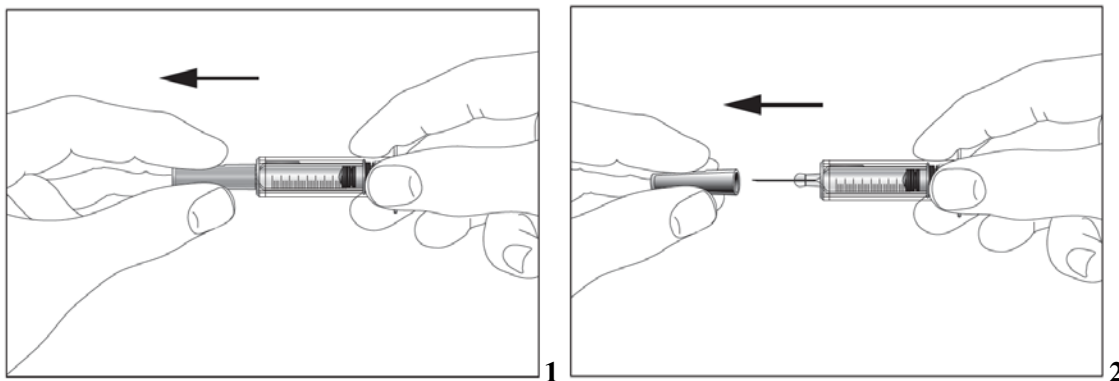
Wat moet ik doen voordat ik mezelf een onderhuidse injectie met Ratiograstim kan toedienen?

1. Probeer elke dag op ongeveer dezelfde tijd uzelf de injectie toe te dienen.
2. Neem de voorgevulde spuit Ratiograstim uit de koelkast.
3. Controleer de uiterste gebruiksdatum op het etiket van de voorgevulde spuit (EXP.). Gebruik de spuit niet als de datum van de laatste dag van de aangeduide maand overschreden is.
4. Controleer hoe Ratiograstim eruitziet. Het moet een heldere en kleurloze vloeistof zijn. Als er deeltjes in zitten mag u het product niet gebruiken.
5. Voor een comfortabelere injectie kunt u de voorgevulde spuit 30 minuten voorafgaande aan de injectie uit de koelkast halen om op kamertemperatuur te brengen of enkele minuten voorzichtig in uw handen houden. Warm op geen enkele andere manier Ratiograstim op (bijvoorbeeld niet opwarmen in de magnetron of in warm water).
6. **Haal niet** de beschermkap van de spuit totdat u klaar bent om te injecteren.
7. **Was uw handen goed.**
8. Zoek een comfortabele goed verlichte plaats en plaats alles wat u nodig heeft binnen handbereik (de Ratiograstim voorgevulde spuit en alcoholdoekjes).

Hoe bereid ik mijn Ratiograstim injectie?

Voordat u Ratiograstim injecteert, moet u het volgende doen:

1. Pak de spuit en neem voorzichtig de beschermkap van de naald, zonder deze te draaien. Trek rechtuit zoals te zien in afbeelding 1 en 2. Raak de naald niet aan en druk niet op de zuiger.

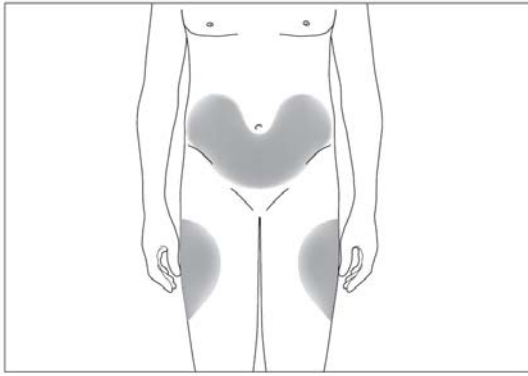


2. Het kan zijn dat u een kleine luchtbel in de voorgevulde spuit ziet. Als er luchtballen zichtbaar zijn, tik dan voorzichtig met uw vingers op de spuit, totdat de luchtballen opstijgen naar de top van de spuit. Verwijder, terwijl u de spuit rechtop houdt, de lucht uit de spuit door de zuiger omhoog te drukken.
3. De spuit heeft een schaal op de romp. Duw de zuiger in totdat het aantal (ml) op de spuit overeen komt met de dosering van Ratiograstim die uw arts u heeft voorgeschreven.
4. Controleer opnieuw of de juiste dosering Ratiograstim in de spuit aanwezig is.
5. U kunt nu de voorgevulde spuit gebruiken.

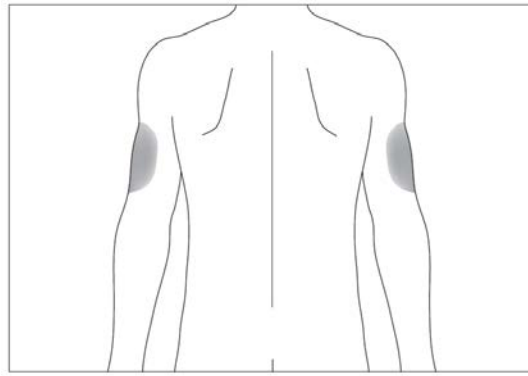
Waar moet ik de injectie toedienen?

De meest geschikte plaatsen om uzelf te injecteren zijn:

- het bovendee van uw dijen; en
- de buik, met uitzondering van de zone rond de navel (zie afbeelding 3).



3



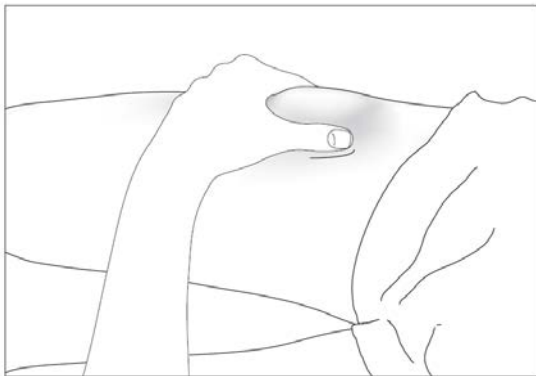
4

Als iemand anders u injecteert, dan kan ook de achterkant van uw armen worden gebruikt (zie afbeelding 4).

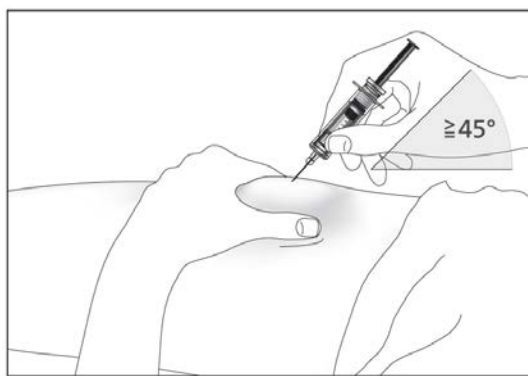
Het is beter om de injectieplaats iedere dag te veranderen zodat u geen irritatie krijgt op een bepaalde plaats.

Hoe dien ik mijn injectie toe?

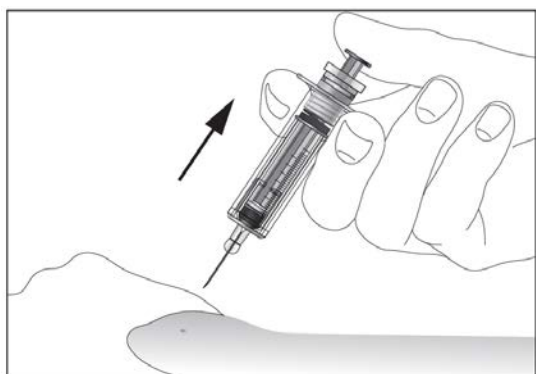
1. Desinfecteer uw huid met een alcoholdoekje en neem de huid tussen duim en wijsvinger, zonder erin te knijpen (zie afbeelding 5).
2. Breng de naald volledig in de huid zoals uw arts of verpleegkundige u dat heeft laten zien (zie afbeelding 6).
3. Trek voorzichtig aan de zuiger om te controleren of u geen bloedvat heeft aangeprikt. Als u bloed ziet in de spuit, moet u de spuit terugtrekken en op een andere plaats inbrengen.
4. Spuit de vloeistof langzaam en gelijkmatig in en houd hierbij nog steeds de huid vast.
5. Injecteer alleen de dosis die uw arts u heeft voorgeschreven.
6. Trek de spuit terug uit de injectieplaats terwijl u uw vinger op de zuiger houdt (zie afbeelding 7). Richt de naald weg van u en anderen, en activeer het naaldbeschermingsmechanisme door stevig op de zuiger te drukken (zie afbeelding 8). U zult een “klik” horen, waarmee wordt bevestigd dat het naaldbeschermingsmechanisme is geactiveerd. De naald zal worden afgedekt met de beschermhuls zodat u zichzelf niet kunt prikken.



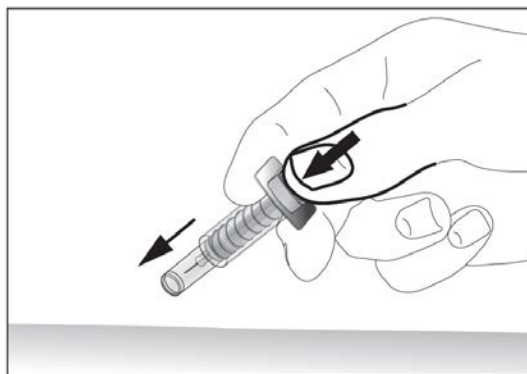
5



6



7



8

Denk eraan

Als u problemen heeft, aarzel dan niet om hulp en advies te vragen aan uw arts of verpleegkundige.

Verwijdering van de gebruikte spuiten

- Het naaldbeschermingsmechanisme voorkomt dat na gebruik letsels zouden optreden als gevolg van naaldprikken, zodat geen speciale voorzorgsmaatregelen voor verwijdering nodig zijn. Verwijder spuiten met naaldbeschermingsmechanisme volgens de aanwijzingen van uw arts, verpleegkundige of apotheker.

8. De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

Ratiograstim bevat geen conserveringsmiddelen. Met het oog op mogelijke risico's op microbiologische contaminatie zijn Ratiograstim spuiten alleen voor eenmalig gebruik.

Het onbedoeld blootstellen aan temperaturen onder nul, beïnvloedt de stabiliteit van Ratiograstim niet negatief.

Ratiograstim dient niet te worden verdund met natriumchloride. Dit geneesmiddel mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen, behalve de geneesmiddelen die hieronder worden genoemd. Verdund filgrastim kan worden geabsorbeerd aan glas en kunststofmaterialen, wanneer het niet verdund wordt zoals hieronder wordt genoemd.

Indien nodig kan Ratiograstim worden opgelost in glucose 50 mg/ml (5 %) oplossing voor infusie. Verdunning naar een eindconcentratie van minder dan 0,2 MIU (2 µg) per ml wordt in geen enkel geval aangeraden. De oplossing dient voor gebruik visueel te worden geïnspecteerd. Alleen heldere oplossingen zonder deeltjes dienen te worden gebruikt. Bij patiënten die behandeld worden met filgrastim die wordt verdund tot concentraties beneden de 1,5 MIU (15 µg) per ml, humaan serumalbumine (HSA) dient te worden toegevoegd tot een concentratie van 2 mg/ml. Voorbeeld: Bij een uiteindelijk injectievolume van 20 ml, dient de totale dosis filgrastim van minder dan 30 MIU (300 µg) te worden gegeven met de toevoeging van 0,2 ml van 200 mg/ml (20 %) humane serumalbumineoplossing. Opgelost in glucose 50 mg/ml (5 %) oplossing voor infusie, Ratiograstim is verenigbaar met glas en een verscheidenheid aan plastics, inclusief PVC, polyolefin (een co-polymeer van polypropyleen en polyethyleen) en polypropyleen.

Na verdunnen: Chemische en fysische in-use stabiliteit van de verdunde oplossing voor infusie is aangetoond voor 24 uur bij 2 °C tot 8 °C. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Wanneer het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, dan zijn de lengte en de wijze van bewaren tot gebruik voor het risico van de gebruiker en dienen deze normaalgesproken niet langer te zijn dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C, tenzij de oplossing heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.