

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

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

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere ml oplossing voor injectie/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/infusie.

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

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 afereseprocedures 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

#### *Dosering*

De aanbevolen dosis van filgrastim is 0,5 MIU (5 µg)/kg/dag. De eerste dosis filgrastim dient ten minste 24 uur na cytotoxische chemotherapie toegediend te worden.

In gerandomiseerde klinische studies werd een subcutane dosis van 23 MIU (230 µg)/m<sup>2</sup>/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.

#### *Wijze van toediening*

Filgrastim kan worden toegediend als een dagelijkse subcutane injectie of als een dagelijkse intraveneuze infusie verdund in een 5%-glucose-oplossing voor infusie met een infusietijd van 30 minuten (zie rubriek 6.6). In de meeste gevallen wordt de voorkeur gegeven aan de subcutane toediening. Er zijn enkele aanwijzingen gebaseerd op een studie met eenmalige toediening dat de werkingsduur korter kan zijn na intraveneuze toediening. De klinische relevantie van dit resultaat met betrekking tot de toediening van meerdere doses is niet duidelijk. De keuze van de toedieningswijze zal afhangen van de individuele klinische toestand.

### Patiënten, behandeld met myelo-ablatieve therapie gevolgd door beenmergtransplantatie

#### *Dosering*

De aanbevolen aanvangsdosis van filgrastim is 1,0 MIU (10 µg)/kg/dag. De eerste dosis filgrastim dient ten minste 24 uur na cytotoxische chemotherapie worden toegediend en ten minste 24 uur na 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 <sup>9</sup> /l gedurende 3 opeenvolgende dagen	Reduceer tot 0,5 MIU (5 µg)/kg/dag
Vervolgens, indien ANC > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l blijft gedurende 3 of meer daarop volgende dagen	Onderbreek filgrastim
Indien ANC daalt tot < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l gedurende de behandelingsperiode dient de dosis filgrastim weer verhoogd te worden volgens de stappen hierboven.	

ANC = absoluut aantal neutrofielen (Absolute Neutrophil Count)

#### Wijze van toediening

Filgrastim kan worden toegediend als een intraveneuze infusie gedurende 30 minuten of 24 uur, of als een continue subcutane infusie gedurende 24 uur. Filgrastim dient verdund te worden in 20 ml 5%-glucose-oplossing voor infusie (zie rubriek 6.6).

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

#### Dosering

De aanbevolen dosis van filgrastim alleen voor PBPC-mobilisatie is 1,0 MIU (10 µg)/kg/dag gedurende 5-7 opeenvolgende dagen. 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, 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 10<sup>9</sup>/l tot > 5,0 x 10<sup>9</sup>/l. Voor patiënten die geen uitgebreide chemotherapie hebben ondergaan, is één leukaferese vaak voldoende. Onder andere omstandigheden worden extra leukafereses aanbevolen.

#### Wijze van toediening

##### *Filgrastim als monotherapie voor PBPC-mobilisatie:*

Filgrastim mag toegediend worden door middel van een continue subcutane infusie gedurende 24 uur of door middel van een subcutane injectie. Voor infusies dient filgrastim verdund te worden in 20 ml 5%-glucose-oplossing voor infusie (zie rubriek 6.6).

##### *Filgrastim voor PBPC-mobilisatie na myelosuppressieve chemotherapie:*

Filgrastim dient door middel van een subcutane injectie toegediend te worden.

Voor de mobilisatie van PBPC's bij normale donoren voorafgaand aan transplantatie van allogene PBPC's

#### Dosering

Voor PBPC mobilisatie bij normale donoren dient filgrastim 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 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup> cellen/kg lichaamsgewicht van de ontvanger te verkrijgen.

#### Wijze van toediening

Filgrastim dient door middel van een subcutane injectie te worden toegediend.

## Patiënten met ernstige chronische neutropenie (SCN)

### *Dosering*

#### *Congenitale neutropenie*

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

#### *Idiopathische of cyclische neutropenie*

De aanbevolen aanvangsdosis is 0,5 MIU (5 µg)/kg/dag, 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.

#### *Wijze van toediening*

#### *Congenitale, idiopathische of cyclische neutropenie:*

Filgrastim dient als subcutane injectie te worden toegediend.

## Patiënten met een HIV-infectie

### *Dosering*

#### *Ter correctie van een neutropenie*

De aanbevolen aanvangsdosis van filgrastim is 0,1 MIU (1 µg)/kg/dag met titratie tot een maximum van 0,4 MIU (4 µg)/kg/dag totdat een normaal aantal neutrofielen is bereikt en kan worden gehandhaafd ( $ANC > 2,0 \times 10^9/l$ ). 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 wordt aanbevolen. Verdere dosisaanpassingen kunnen noodzakelijk zijn op basis van de ANC van de patiënt om het aantal neutrofielen  $> 2,0 \times 10^9/l$  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  $> 2,0 \times 10^9/l$  te handhaven, met een mediane toedieningsfrequentie van 3 keer per week. Langdurig gebruik kan noodzakelijk zijn om een  $ANC > 2,0 \times 10^9/l$  te handhaven.

### *Wijze van toediening*

Ter correctie van neutropenie of ter handhaving van een normaal aantal neutrofielen: Filgrastim dient als subcutane injectie te worden toegediend.

### Bijzondere patiëntengroepen

#### *Ouderen*

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 SCN.

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 en voorzorgen voor alle indicaties

##### *Overgevoeligheid*

Overgevoeligheid, inclusief anafylactische reacties, opgetreden tijdens een eerste of volgende behandeling, zijn gerapporteerd bij patiënten die behandeld zijn met filgrastim. Staak behandeling met filgrastim permanent bij patiënten met klinisch significante overgevoeligheid. Dien filgrastim niet toe aan patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor filgrastim of pegfilgrastim.

##### *Pulmonale bijwerkingen*

Na toediening van G-CSF zijn pulmonale bijwerkingen, in het bijzonder interstitiële longziekte, gerapporteerd. Patiënten met een recente geschiedenis van longinfiltraten of pneumonie lopen een hoger risico. Het ontstaan van pulmonale verschijnselen, zoals hoest, koorts en dyspneu, die gepaard gaan met radiologische kenmerken van longinfiltraten en verslechtering van de longfunctie, kunnen voortekenen zijn van *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS). De toediening van filgrastim dient te worden gestaakt en een passende behandeling dient te worden gegeven.

### *Glomerulonefritis*

Glomerulonefritis is gerapporteerd bij patiënten die filgrastim en pegfilgrastim kregen toegediend. In het algemeen verdwenen gevallen van glomerulonefritis na verlaging van de dosis of stopzetting van de behandeling met filgrastim en pegfilgrastim. Urineonderzoek wordt aanbevolen.

### *Capillairleksyndroom*

Het capillairleksyndroom, dat levensbedreigend kan zijn als behandeling wordt uitgesteld, is gerapporteerd na toediening van G-CSF en wordt gekenmerkt door hypotensie, hypoalbuminemie, oedeem en bloedindikking.

Patiënten die symptomen van het capillairleksyndroom 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).

### *Splenomegalie en miltruptuur*

Algemeen asymptomatische gevallen van splenomegalie en gevallen van miltruptuur zijn gemeld na toediening van filgrastim aan patiënten en gezonde donoren. Sommige gevallen van miltruptuur waren fataal. Daarom dient de grootte van de milt nauwgezet gecontroleerd te worden (bv. door klinisch onderzoek, echo). De diagnose van miltruptuur dient te worden overwogen bij donoren en/of patiënten die pijn linksboven in de buik of schouderpijn rapporteren. Dosisverlagingen van filgrastim bleken de progressie van miltvergroting te vertragen of te stoppen bij patiënten met ernstige chronische neutropenie en bij 3% van de patiënten was een splenectomie noodzakelijk.

### *Groei van maligne cellen*

G-CSF kan *in vitro* de groei bevorderen van myeloïde cellen en vergelijkbare effecten kunnen *in vitro* ook worden waargenomen bij enkele niet-myeloïde cellen.

### *Myelodysplastisch syndroom of chronische myeloïde leukemie*

De veiligheid en werkzaamheid van filgrastim toediening bij patiënten met myelodysplastisch syndroom of chronische myeloïde leukemie zijn niet vastgesteld. Filgrastim is 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.

### *Acute myeloïde leukemie*

Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van filgrastim bij patiënten met secundaire AML aangezien er beperkte veiligheids- en werkzaamheidsgegevens bekend zijn. 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.

### *Trombocytopenie*

Trombocytopenie is gemeld bij patiënten die filgrastim gebruiken. Het aantal bloedplaatjes dient nauwlettend te worden gecontroleerd, vooral tijdens de eerste paar weken van de behandeling met filgrastim. Tijdelijke stopzetting of dosisverlaging van filgrastim dient te worden overwogen bij patiënten met ernstige chronische neutropenie die een trombocytopenie ontwikkelen (aantal bloedplaatjes < 100 x 10<sup>9</sup>/l).

### *Leukocytose*

Aantallen witte bloedcellen (wittebloedceltelling – WBC) van 100 x 10<sup>9</sup>/l of hoger zijn waargenomen bij minder dan 5% van de kankerpatiënten die filgrastim kregen in doses boven de 0,3 MIU/kg/dag (3 µg/kg/dag). Er zijn geen bijwerkingen gemeld die direct zijn toe te schrijven aan deze mate van

leukocytose. Gezien de potentiële risico's die gepaard gaan met ernstige leukocytose, moet echter gedurende de behandeling met filgrastim regelmatig het aantal witte bloedcellen worden bepaald. Als het aantal witte bloedcellen na de verwachte nadir hoger wordt dan  $50 \times 10^9/l$ , moet de toediening van filgrastim onmiddellijk worden gestopt. Tijdens de periode dat filgrastim wordt toegediend voor de mobilisatie van PBPC's, moet de toediening echter pas worden gestopt, of de dosis worden verlaagd, wanneer het aantal leukocyten stijgt tot  $> 70 \times 10^9/l$ .

### *Immunogeniciteit*

Zoals bij alle therapeutische eiwitten, is er een mogelijkheid tot immunogeniciteit. De mate van ontwikkeling van antilichamen tegen filgrastim is over het algemeen laag. Bindende antilichamen treden op, zoals verwacht, met alle biologicals, maar zijn op dit moment niet geassocieerd met een neutraliserende werking.

### *Aortitis*

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 waarschuwingen en voorzorgen geassocieerd met comorbiditeiten

Bijzondere voorzorgen bij dragers van het sikkelcelgen en patiënten met sikkelcelanemie

Bij gebruik van filgrastim bij dragers van het sikkelcelgen en patiënten met sikkelcelanemie werden, in sommige gevallen fatale, sikkelcelcrises gerapporteerd. Artsen dienen het voorschrijven van filgrastim bij dragers van het sikkelcelgen en patiënten met sikkelcelanemie met voorzichtigheid te overwegen.

### *Osteoporose*

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

### Bijzondere voorzorgen bij patiënten met kanker

Filgrastim dient niet te worden gebruikt om de dosis cytotoxische chemotherapie te verhogen boven de gangbare doseringsschema's.

### *Risico's geassocieerd met verhoogde doses chemotherapie*

Bijzondere voorzichtigheid is geboden wanneer patiënten worden behandeld met hoge doses chemotherapie, aangezien verbetering in de tumorrespons niet werd aangetoond en verhoogde doses chemotherapeutica aanleiding kunnen geven tot verhoogde toxiciteit, inbegrepen cardiale, pulmonale, neurologische en dermatologische effecten (zie de Samenvatting van de productkenmerken van de desbetreffende chemotherapeutica).

### *Effect van chemotherapie op erythrocyten en trombocyten*

Behandeling met alleen filgrastim werkt niet tegen trombocytopenie en anemie als gevolg van myelosuppressieve chemotherapie. Vanwege de mogelijkheid om hogere doses chemotherapie te krijgen (bv. de volledige doses van het voorgeschreven doseringsschema), heeft de patiënt mogelijk een verhoogde kans op trombocytopenie en anemie. Regelmatige controle van het aantal bloedplaatjes en van de hematocriet wordt aanbevolen. Extra voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van enkele of gecombineerde chemotherapeutische middelen waarvan bekend is dat ze ernstige trombocytopenie veroorzaken.



Het is aangetoond dat gebruik van PBPC's die met behulp van filgrastim zijn gemobiliseerd, de diepte van trombocytopenie na myelosuppressieve of myeloablatieve chemotherapie verkleint en de duur ervan verkort.

#### *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).

Bloedvataandoeningen, waaronder veno-occlusieve ziekte en stoornissen van het vochtvolume, zijn in enkele gevallen gemeld bij patiënten die hoge doses chemotherapie kregen, gevolgd door transplantatie.

Er zijn meldingen geweest van graft-versus-hostziekte (GvHD) en fatale voorvallen bij patiënten die G-CSF kregen na allogene beenmergtransplantatie (zie rubriek 4.8 en 5.1).

Verhoogde hematopoëtische activiteit van het beenmerg als respons op behandeling met groeifactor is in verband gebracht met tijdelijke afwijkende botscans. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij het interpreteren van resultaten van botbeeldvorming.

#### Bijzondere voorzorgen bij patiënten die PBPC-mobilisatie ondergaan

##### *Mobilisatie*

Er zijn geen prospectieve, gerandomiseerde vergelijkingen van de twee aanbevolen mobilisatiemethoden (filgrastim alleen, of in combinatie met myelosuppressieve chemotherapie), uitgevoerd binnen dezelfde patiëntenpopulatie. De mate van variatie tussen individuele patiënten en tussen laboratoriumtesten van CD34<sup>+</sup>-cellen heeft tot gevolg dat directe vergelijkingen tussen verschillende onderzoeken moeilijk zijn. Het is daarom moeilijk om een optimale methode aan te bevelen. De keuze van de mobilisatiemethode moet worden overwogen in relatie met de totale doelstellingen van de behandeling van een individuele patiënt.

##### *Voorafgaande blootstelling aan cytotoxische middelen*

Patiënten die zeer extensieve voorafgaande myelosuppressieve therapie hebben ondergaan, vertonen mogelijk niet voldoende PBPC-mobilisatie om de aanbevolen minimale opbrengst ( $\geq 2,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-cellen/kg) te bereiken, of een versnelling van de plaatjesopbrengst tot dezelfde mate.

Sommige cytotoxische middelen vertonen een bijzondere toxiciteit voor de 'pool' met hematopoëtische voorlopercellen en kunnen de mobilisatie van voorlopercellen negatief beïnvloeden. Middelen zoals melfalan, carmustine (BCNU) en carboplatine kunnen, wanneer deze gedurende langere tijd voorafgaand aan pogingen tot mobilisatie van voorlopercellen worden toegediend, de opbrengst aan voorlopercellen verlagen. Het is echter aangetoond dat toediening van melfalan, carboplatine of BCNU samen met filgrastim effectief is voor mobilisatie van voorlopercellen. Als een transplantatie van PBPC's is voorzien, is het aan te raden om de procedure voor stamcelmobilisatie vroeg in de behandelkuur van de patiënt te plannen. Er dient bijzondere aandacht te worden geschonken aan het aantal gemobiliseerde voorlopercellen bij deze patiënten, voordat hooggedoseerde chemotherapie wordt toegediend. Als de opbrengsten volgens de bovengenoemde criteria niet toereikend zijn, moeten alternatieve vormen van behandeling, waarvoor geen ondersteuning door voorlopercellen nodig is, worden overwogen.

### *Bepaling van de opbrengst aan voorlopercellen*

Bij het bepalen van de aantallen voorlopercellen die worden geoogst bij patiënten die zijn behandeld met filgrastim, dient bijzondere aandacht te worden geschonken aan de methode van kwantificering. De resultaten van flowcytometrische analyse van aantallen CD34<sup>+</sup>-cellen zijn sterk afhankelijk van welke methode exact wordt toegepast, en daarom is voorzichtigheid geboden bij het interpreteren van aanbevelingen van celaantallen die zijn gebaseerd op onderzoeken in andere laboratoria.

Statistische analyse van het verband tussen het aantal gereïnfundeerde CD34<sup>+</sup>-cellen en de snelheid van plaatjesherstel na hooggedoseerde chemotherapie wijst op een complex, maar continu verband.

De aanbeveling van een minimum opbrengst van  $\geq 2,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-cellen/kg is gebaseerd op gepubliceerde ervaring die leidde tot adequate hematologische reconstitutie. Opbrengsten hoger dan deze minimale opbrengst blijken gecorreleerd te zijn met een sneller herstel, en lagere opbrengsten met een langzamer herstel.

### Bijzondere voorzorgen bij gezonde donoren die PBPC-mobilisatie ondergaan

PBPC-mobilisatie heeft geen direct klinisch voordeel voor gezonde donoren en mag alleen worden overwogen wanneer allogene stamceltransplantatie het doel is.

PBPC-mobilisatie mag alleen worden overwogen voor donoren die voldoen aan de normale selectiecriteria voor stamceldonatie wat betreft klinische parameters en laboratoriumtests, met speciale aandacht voor hematologische waarden en infectieziekten.

De veiligheid en werkzaamheid van filgrastim zijn niet vastgesteld voor gezonde donoren in de leeftijd < 16 jaar of > 60 jaar.

Voorbijgaande trombocytopenie (bloedplaatjes <  $100 \times 10^9/l$ ) na toediening van filgrastim en leukaferese is waargenomen bij 35% van de onderzochte proefpersonen. Daaronder waren twee gevallen waarin aantallen plaatjes <  $50 \times 10^9/l$  werden gemeld, die werden toegeschreven aan de leukaferese.

Als meer dan één leukaferese moet worden uitgevoerd, dient bijzondere aandacht te worden geschonken aan donoren die voorafgaand aan de leukaferese <  $100 \times 10^9/l$  plaatjes hebben. Over het algemeen dient geen aferese te worden uitgevoerd als het aantal bloedplaatjes <  $75 \times 10^9/l$  is.

Leukaferese mag niet worden uitgevoerd bij donoren die worden behandeld met antistollingsmiddelen of van wie bekend is dat ze een defect hebben in de hemostase.

Donoren die G-CSF's krijgen voor PBPC-mobilisatie moeten worden gemonitord totdat de hematologische indices zijn teruggekeerd tot normale waarden.

Voorbijgaande cytogene afwijkingen zijn waargenomen bij gezonde donoren na het gebruik van G-CSF. Het belang van deze veranderingen is onbekend. Toch kan een risico op het stimuleren van een maligne myeloïde kloon niet worden uitgesloten. Het wordt aanbevolen dat het aferesecentrum de gegevens van de stamceldonoren gedurende minimaal 10 jaar systematisch bijhoudt om de monitoring van de veiligheid op lange termijn te kunnen garanderen.

### Bijzondere voorzorgen bij ontvangers van allogene PBPC's die zijn gemobiliseerd met filgrastim

De huidige gegevens wijzen erop dat immunologische interacties tussen de getransplanteerde allogene PBPC's en de ontvanger geassocieerd kunnen zijn met een verhoogde kans op acute en chronische GvHD, indien vergeleken met beenmergtransplantatie.

## Bijzondere voorzorgen bij patiënten met SCN

Filgrastim dient niet te worden toegediend aan patiënten met ernstige congenitale neutropenie die leukemie ontwikkelen of tekenen vertonen van leukemie-ontwikkeling.

### *Bloedcelaantallen*

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*

Extra voorzichtigheid is geboden bij de diagnose van SCN's, om die te onderscheiden van andere hematopoëtische stoornissen zoals aplastische anemie, myelodysplasie en myeloïde leukemie. Volledige bepaling van bloedcelaantallen met differentiële tellingen en plaatjestellingen, en beoordeling van beenmergmorfologie en karyotype dienen vóór behandeling te worden uitgevoerd.

Myeloplastische syndromen (MDS) of leukemie kwamen in lage frequentie (ongeveer 3%) voor SCN-patiënten die deelnamen aan klinische onderzoeken en werden behandeld met filgrastim. Dat werd enkel waargenomen bij patiënten met congenitale neutropenie. MDS en leukemieën zijn natuurlijke complicaties van de ziekte en de relatie ervan met filgrastim is niet zeker. Bij een subset van ongeveer 12% van de patiënten met normale cytogenetische beoordeling bij aanvang werden later bij herhaalde routinebeoordelingen abnormaliteiten gevonden, waaronder monosomie 7. Het is momenteel niet duidelijk of langdurige behandeling van patiënten met SCN-patiënten gevoelig maakt voor cytogenetische afwijkingen, MDS of leukemietransformatie. Het wordt aanbevolen om met regelmatige intervallen (ongeveer eenmaal per 12 maanden) morfologisch en cytogenetisch beenmergonderzoek uit te voeren bij patiënten.

### *Overige bijzondere voorzorgen*

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

Hematurie kwam vaak voor en proteïnurie kwam voor bij een klein aantal patiënten. Regelmatige urinecontrole dient plaats te vinden om dit te controleren.

De veiligheid en werkzaamheid bij neonaten en bij patiënten met een auto-immuunneutropenie zijn niet vastgesteld.

## Bijzondere voorzorgen bij patiënten met een HIV-infectie

### *Bloedcelaantallen*

De ANC dient nauwgezet te worden gemonitord, in het bijzonder gedurende de eerste weken van de behandeling met filgrastim. Sommige patiënten kunnen al op de aanvangsdosis filgrastim een zeer snelle respons vertonen, en met een aanzienlijke stijging van het aantal neutrofielen. Het wordt aanbevolen om de ANC de eerste 2-3 dagen na toediening van filgrastim dagelijks te meten. Daarna wordt aanbevolen om de ANC in de eerste 2 weken ten minste tweemaal per week te meten en vervolgens, gedurende de onderhoudstherapie, eenmaal per week of eenmaal per twee weken. Tijdens intermitterende dosering van filgrastim met 30 MIU/dag (300 µg/dag) kunnen er in de loop van de tijd grote fluctuaties voorkomen in de ANC van de patiënt. Om de dalwaarde of het nadir van de ANC van de patiënt te bepalen, wordt aanbevolen om de bloedafnames voor de ANC-bepalingen direct vóór de geplande toedieningen van filgrastim uit te voeren.

### *Risico's die gepaard gaan met verhoogde doses myelosuppressieve geneesmiddelen*

Behandeling met alleen filgrastim werkt niet tegen trombocytopenie en anemie als gevolg van myelosuppressieve geneesmiddelen. Door de mogelijkheid om bij behandeling met filgrastim hogere

doses of een groter aantal van deze geneesmiddelen te ontvangen, kan de patiënt een verhoogde kans hebben op het ontwikkelen van trombocytopenie en anemie. Regelmatige controle van de bloedcellaantallen wordt aanbevolen (zie hierboven).

#### *Infecties en maligniteiten die myelosuppressie veroorzaken*

Neutropenie kan toe te schrijven zijn aan opportunistische, beenmerginfiltrerende infecties zoals *Mycobacterium avium* complex of aan maligniteiten zoals lymfoom. Bij patiënten met bekende beenmerginfiltrerende infecties of maligniteiten dient passende behandeling van de onderliggende aandoening te worden overwogen, in aanvulling op toediening van filgrastim voor de behandeling van neutropenie. De effecten van filgrastim op neutropenie als gevolg van beenmerginfiltrerende infectie of maligniteit zijn niet goed vastgesteld.

#### Alle patiënten

##### *Sorbitol*

Ratiograstim bevat sorbitol (E420). Er moet rekening worden gehouden met het additieve effect van gelijktijdig gegeven producten die sorbitol (of fructose) bevatten en inname van sorbitol (of fructose) via de voeding.

Dit geneesmiddel mag niet worden toegediend aan patiënten met erfelijke fructose-intolerantie, tenzij strikt noodzakelijk. Bij zuigelingen en jonge kinderen (jonger dan 2 jaar) kan erfelijke fructose-intolerantie nog niet zijn gediagnosticeerd. Intraveneus toegediende geneesmiddelen (die sorbitol/fructose bevatten) kunnen levensbedreigend zijn en zijn bij deze patiëntengroep gecontra-indiceerd, tenzij er sprake is van een dwingende klinische noodzaak en er geen alternatieven beschikbaar zijn.

Er moet bij iedere patiënt een uitgebreide anamnese van symptomen van erfelijke fructose-intolerantie worden afgenomen voordat dit geneesmiddel wordt toegediend.

##### *Natrium*

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

##### *Traceerbaarheid*

Om de traceerbaarheid van G-CSF's te verbeteren dient de handelsnaam van het toegediende product duidelijk in het patiëntdossier te worden genoteerd.

#### **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 of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van filgrastim bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken. Een verhoogde incidentie van

embryoverlies is waargenomen bij konijnen bij hoge veelvouden van de klinische blootstelling en in aanwezigheid van maternale toxiciteit (zie rubriek 5.3). Er zijn rapporten in de literatuur waarin is aangetoond dat filgrastim bij zwangere vrouwen de placenta passeert.

Filgrastim wordt niet aangeraden tijdens de zwangerschap.

#### Borstvoeding

Het is niet bekend of filgrastim/metaboliëten wordt/worden uitgescheiden in de moedermelk. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding krijgen, kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of behandeling met filgrastim moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

#### Vruchtbaarheid

Filgrastim had geen effect op de voortplantingsprestaties of vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten (zie rubriek 5.3).

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

Filgrastim kan een geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Duizeligheid kan optreden na toediening van filgrastim (zie rubriek 4.8).

### **4.8 Bijwerkingen**

#### a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest ernstige bijwerkingen die kunnen optreden tijdens de behandeling met filgrastim omvatten anafylactische reactie, ernstige pulmonale bijwerkingen (inclusief interstitiële pneumonie en ARDS), capillairleksyndroom, ernstige splenomegalie/miltruïptuur, transformatie naar myelodysplastisch syndroom of leukemie bij patiënten met SCN, GvHD bij patiënten die een allogene beenmergtransfer of perifere bloedvoorloperceltransplantatie kregen en sikkelcelcrisis bij patiënten met sikkelcelanemie.

Bijwerkingen die het vaakst gemeld werden zijn koorts, skeletspierstelselpijn (inclusief botpijn, rugpijn, artralgie, myalgie, pijn in de extremiteiten, skeletspierstelselpijn, skeletspierstelselpijn op de borst, nekpijn), anemie, braken en misselijkheid. In klinische onderzoeken bij patiënten met kanker skeletspierstelselpijn, die licht of matig was bij 10% van de patiënten en ernstig bij 3% van de patiënten.

#### b. Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

De gegevens in onderstaande tabel beschrijven bijwerkingen gerapporteerd in klinische studies en spontaan gerapporteerde bijwerkingen. Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

<b>Systeem/ orgaan- klasse volgens gegevens- bank MedDRA</b>	<b>Zeer vaak (≥ 1/10)</b>	<b>Vaak (≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>Soms (≥ 1/1.000, &lt; 1/100)</b>	<b>Zelden (≥ 1/10.000, &lt; 1/1.000)</b>	<b>Zeer zelden (&lt; 1/10.000)</b>
<b>Infecties en parasitaire aandoe- ningen</b>		Sepsis Bronchitis Infectie van de bovenste luchtwegen Urineweg- infectie			
<b>Bloed- en lymfestelsel aandoe- ningen</b>	Trombo- cytopenie Anemie <sup>c</sup>	Spleno- megalie <sup>a</sup> Hemo- globine verlaagd <sup>c</sup>	Leuko- cytose <sup>a</sup>	Miltruptuur <sup>a</sup> Sikkelcel- anemie met crisis <sup>a</sup>	
<b>Immuun- systeem- aandoe- ningen</b>			Overgevoe- ligheid Genees- middel- overgevoe- ligheid <sup>a</sup> 'Graft- versus-host' ziekte <sup>b</sup>	Anafylac- tische reactie	
<b>Voedings- en stofwisse- lingsstoor- nissen</b>		Vermin- derde eetlust <sup>c</sup> Verhoogd lactaat- dehydro- genase in het bloed	Hyper- uricemie Verhoogd urinezuur in het bloed	Verlaagd glucose in het bloed Pseudojicht <sup>a</sup> (chondro- calcinosis pyrofosfaat) Versto- ringen van de vochtbalans	
<b>Psychische stoornissen</b>		Insomnia			
<b>Zenuwstel- selaandoe- ningen</b>	Hoofdpijn <sup>a</sup>	Duizelig- heid Hypo- esthesie Paresthesie			
<b>Bloedvat- aandoe- ningen</b>		Hypertensie Hypotensie	Veno- occlusieve ziekte <sup>d</sup>	Capillairlek syndroom <sup>a</sup> Aortitis	
<b>Ademha- lingsstelsel- , borstkas- en mediasti- numaan- doeningen</b>		Hemoptoë Dyspneu Hoesten <sup>a</sup> Orofaryn- geale pijn <sup>a,c</sup> Epistaxis	'Acute respiratory distress'- syndroom <sup>a</sup> Respiratoir falen <sup>a</sup> Long- oedeem <sup>a</sup>		

			Longbloeding Interstitiële longziekte <sup>a</sup> Longinfiltraten <sup>a</sup> Hypoxie		
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	Diarree <sup>a,e</sup> Braken <sup>a,e</sup> Misselijkheid <sup>a</sup>	Orale pijn Obstipatie <sup>e</sup>			
<b>Lever- en galaandoeningen</b>		Hepatomegalie Verhoogd alkalische fosfatase in het bloed	Verhoogd aspartaataminotransferase Verhoogd gamma-glutamyltransferase		
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	Alopecia <sup>a</sup>	Uitslag <sup>a</sup> Erytheem	Maculeuze en papuleuze uitslag	Cutane vasculitis <sup>a</sup> Sweet-syndroom (acute febriële neutrofiele dermatose)	
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel aandoeningen</b>	Skeletspierstelselpijn <sup>c</sup>	Spierspasmen	Osteoporose	Verminderde botdichtheid Exacerbatie van reumatoïde artritis	
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>		Dysurie Hematurie	Proteïnurie	Glomerulonefritis Urineafwijking	
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Vermoeidheid <sup>a</sup> Mucosale ontsteking <sup>a</sup> Koorts	Pijn op de borst <sup>a</sup> Pijn <sup>a</sup> Asthenie <sup>a</sup> Malaise <sup>e</sup> Perifeer oedeem <sup>e</sup>	Reactie op de injectieplaats		
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>		Transfusiereactie <sup>e</sup>			

<sup>a</sup> Zie rubriek c (Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen)

<sup>b</sup> Gevallen van GvHD en gevallen met dodelijke afloop zijn gerapporteerd bij patiënten na allogene beenmergtransplantatie (zie rubriek c)

<sup>c</sup> Omvat botpijn, rugpijn, artralgie, myalgie, pijn in de extremiteiten, skeletspierstelselpijn, skeletspierstelselpijn op de borst, nekpijn

<sup>d</sup> Gevallen zijn waargenomen in de post-marketing setting bij patiënten die een beenmergtransplantatie of PBPC-mobilisatie ondergingen

° Bijwerkingen met een hogere incidentie bij filgrastim-patiënten in vergelijking met placebo en geassocieerd met de gevolgen van onderliggende maligniteiten of cytotoxische chemotherapie

### c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### *Overgevoeligheid*

Overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie, exantheem, urticaria, angio-oedeem, dyspneu en hypotensie bij initiële of daaropvolgende toediening, zijn gerapporteerd in klinische onderzoeken en in de post-marketing setting. Over het algemeen is dit vaker gerapporteerd na i.v.-toediening. In sommige gevallen zijn symptomen opnieuw opgetreden na een nieuwe toediening, wat een causale relatie suggereert. Filgrastim dient permanent gestaakt te worden bij patiënten die een ernstige allergische reactie ervaren.

#### *Pulmonale bijwerkingen*

In klinische onderzoeken en in de post-marketing setting zijn pulmonale bijwerkingen, waaronder interstitiële longziekte, longoedeem en longinfiltraten, gerapporteerd; in een aantal gevallen met respiratoir falen en ARDS, wat fataal kan verlopen (zie rubriek 4.4).

#### *Splenomegalie en miltruptuur*

Gevallen van splenomegalie en miltruptuur zijn soms gemeld na toediening van filgrastim. Sommige gevallen van miltruptuur waren fataal (zie rubriek 4.4).

#### *Capillairleksyndroom*

Gevallen van het capillairleksyndroom zijn gemeld bij gebruik van een G-CSF. Over het algemeen zijn deze opgetreden bij patiënten met gevorderde maligne aandoeningen, bij patiënten met sepsis, bij patiënten die meerdere chemotherapie regimes toegediend kregen of bij patiënten die aferese hebben ondergaan (zie rubriek 4.4).

#### *Cutane vasculitis*

Cutane vasculitis is gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met filgrastim. Het mechanisme achter vasculitis bij patiënten die filgrastim krijgen, is niet bekend. Tijdens langdurig gebruik is cutane vasculitis gemeld in 2% van de patiënten met ernstige chronische neutropenie.

#### *Leukocytose*

Leukocytose ( $WBC > 50 \times 10^9/l$ ) is waargenomen bij 41% van de gezonde donoren en een voorbijgaande trombocytopenie (bloedplaatjes  $< 100 \times 10^9/l$ ) na toediening van filgrastim en leukaferese is waargenomen bij 35% van de donoren (zie rubriek 4.4).

#### *Sweet-syndroom*

Gevallen van Sweet-syndroom (acute febriele neutrofiele dermatosis) zijn gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met filgrastim.

#### *Pseudo-jicht (chondrocalcinosis pyrofosfaat)*

Pseudo-jicht (chondrocalcinosis pyrofosfaat) is gerapporteerd bij patiënten met kanker die behandeld werden met filgrastim.



## GvHD

Gevallen van GvHD en gevallen met dodelijke afloop zijn gerapporteerd bij patiënten die G-CSF ontvingen na allogene beenmergtransplantatie (zie rubriek 4.4 en 5.1).

### d. Pediatrische patiënten

Gegevens uit klinische studies met pediatrische patiënten wijzen erop dat de veiligheid en werkzaamheid van filgrastim vergelijkbaar zijn bij volwassenen en kinderen die cytotoxische chemotherapie krijgen. Dit suggereert dat er geen leeftijdsafhankelijke verschillen zijn in de farmacokinetiek van filgrastim. De enige consistent gerapporteerde bijwerking was skeletspierstelselpijn, wat niet afwijkt van de ervaring bij de volwassen populatie.

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om het gebruik van filgrastim bij pediatriche patiënten verder te evalueren.

### e. Andere bijzondere populaties

#### *Gebruik bij ouderen*

Er zijn in het algemeen geen verschillen in veiligheid of werkzaamheid waargenomen tussen patiënten ouder dan 65 jaar en jongere volwassenen (> 18 jaar) die cytotoxische chemotherapie ondergingen. Klinische ervaring heeft geen verschillen aangetoond in de respons tussen ouderen en jongere volwassen patiënten. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om het gebruik van filgrastim in geriatrie voor andere geregistreerde filgrastimindicaties te evalueren.

#### *Pediatriche SCN-patiënten*

Gevallen van verminderde botdichtheid en osteoporose zijn gerapporteerd bij pediatriche patiënten met SCN die chronisch behandeld werden met filgrastim.

#### 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**

De effecten van een overdosering filgrastim zijn niet vastgesteld.

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 glycoproteïne 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 perifere 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 febrile neutropenie. Behandeling met filgrastim vermindert significant de duur van febrile 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 geoogst 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.

<b>Relatief risico (95 % BI) van GvHD en TRM na behandeling met G-CSF na beenmergtransplantatie</b>					
<i>Publicatie</i>	<i>Onderzoeks- periode</i>	<i>N</i>	<i>Acute GvHD graad II - IV</i>	<i>Chronische GvHD</i>	<i>TRM</i>
Meta-analyse (2003)	1986 - 2001 <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>	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 <sup>b</sup>	2.110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)
<sup>a</sup> Analyse van onderzoeken met beenmergtransplantatie in deze periode; in sommige onderzoeken werd GM-CSF (granulocyte-macrophage-colony stimulating factor) gebruikt					
<sup>b</sup> 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  $\geq 4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> 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 febriële 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**

Filgrastim werd onderzocht in herhaalde dosistoxiciteitsstudies die tot 1 jaar duurden. Deze lieten veranderingen zien die toe te schrijven waren aan de te verwachten farmacologische acties, waaronder stijging van leukocyten, myeloïde hyperplasie in het beenmerg, extramedullaire granulopoëse en vergroting van de milt. Al deze veranderingen werden ongedaan gemaakt na het staken van de behandeling.

Het effect van filgrastim op de prenatale ontwikkeling is onderzocht in ratten en konijnen. Intraveneuze toediening (80 µg/kg/dag) van filgrastim aan konijnen tijdens de periode van organogenese veroorzaakte maternale toxiciteit en een verhoogde kans op spontane abortus, post-implantatieverlies en een verminderde gemiddelde nestgrootte en lager foetaal gewicht werden waargenomen.

Op basis van gerapporteerde data voor een ander product met filgrastim, gelijkwaardig aan het referentieproduct, werden vergelijkbare bevindingen plus verhoogde foetale misvormingen waargenomen bij 100 µg/kg/dag, een maternaal toxische dosis die overeenkwam met een systemische blootstelling van ongeveer 50-90 keer de blootstelling geobserveerd in patiënten die met de klinische dosis van 5 µg/kg/dag werden behandeld. Het *no observed adverse effect level* voor embryo-foetale toxiciteit in deze studie was 10 µg/kg/dag, wat overeenkwam met een systemische blootstelling van ongeveer 3-5 keer de blootstelling geobserveerd in patiënten die met de klinische dosis werden behandeld.

Bij zwangere ratten werd geen maternale of foetale toxiciteit waargenomen bij doses tot 575 µg/kg/dag. Nakomelingen van ratten die tijdens de perinatale en lactatieperiodes filgrastim toegediend hadden gekregen, vertoonden een vertraging in externe differentiatie en groeiretardatie ( $\geq 20$  µg/kg/dag) en een enigszins lagere overleving (100 µg/kg/dag).

Filgrastim heeft geen waargenomen effect op de vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten.

## **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 0,5 ml oplossing of multipacks die 10 (2 verpakkingen van 5) voorgevulde spuiten met 0,5 ml oplossing bevatten.

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

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/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

UAB Teva Baltics  
Molėtų pl. 5  
08409 Vilnius  
Litouwen

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Teva Biotech GmbH  
Dornierstraße 10  
89079 Ulm  
Duitsland

Merckle GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
89079 Ulm  
Duitsland

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

**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

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)**

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-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP 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-aanpassing 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/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/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 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/1/08/444/001 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. PARTIJNUMMER**

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/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/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 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/1/08/444/005 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. PARTIJNUMMER**

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/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/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 DIEN 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 spuit

**13. PARTIJNUMMER**

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/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/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 vorgevulde spuit**

**13. PARTIJNUMMER**

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/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/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 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 voorgevulde spuit

**13. PARTIJNUMMER**

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/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/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. PARTIJNUMMER**

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 SPIJT**

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

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

Filgrastim

SC

IV

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

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/infusie

Filgrastim

SC

IV

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

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/infusie Ratiograstim 48 MIU/0,8 ml, oplossing voor injectie/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 is een groeifactor voor witte bloedcellen (granulocyten-koloniestimulerende factor – G-CSF) en behoort tot een groep geneesmiddelen die cytokines worden genoemd. Groeifactoren zijn eiwitten die van nature in het lichaam worden aangemaakt, maar ze kunnen ook met behulp van biotechnologie worden gemaakt om als geneesmiddel te worden gebruikt. Ratiograstim werkt door het beenmerg te stimuleren om meer witte bloedcellen te produceren.

##### **Waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Een tekort aan witte bloedcellen (neutropenie) kan verschillende oorzaken hebben en heeft tot gevolg dat uw lichaam minder goed infecties kan bestrijden. Ratiograstim stimuleert het beenmerg om snel nieuwe witte bloedcellen aan te maken.

Ratiograstim kan worden gebruikt:

- om het aantal witte bloedcellen te verhogen na behandeling met chemotherapie, om infecties te helpen voorkomen;
- om het aantal witte bloedcellen te verhogen na een beenmergtransplantatie, om infecties te helpen voorkomen;
- voorafgaand aan chemotherapie met hoge doses, om het beenmerg meer stamcellen te laten aanmaken die kunnen worden afgenomen en na uw behandeling weer aan u kunnen worden teruggegeven. De stamcellen kunnen bij u of bij een donor worden afgenomen. De stamcellen verplaatsen zich dan terug naar het beenmerg en maken daar bloedcellen aan;
- om het aantal witte bloedcellen te verhogen als u lijdt aan ernstige chronische neutropenie, om infecties te helpen voorkomen;
- bij patiënten met gevorderde hiv-infectie; dit helpt om de kans op infecties te verkleinen.

## **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.

Vertel het uw arts voordat u met de behandeling start **als een van de volgende situaties op u van toepassing is:**

- sikkelcelanemie, omdat dit middel sikkelcelcrisis kan veroorzaken
- osteoporose (botziekte).

Vertel het uw arts onmiddellijk **als u** tijdens de behandeling met Ratiograstim:

- plotselinge verschijnselen van allergie zoals huiduitslag, jeuk of netelroos (galbulten), zwelling van het gezicht, de lippen, de tong of andere delen van het lichaam, kortademigheid, piepende ademhaling of moeite met ademen. Dit kunnen tekenen zijn van een ernstige allergische reactie (overgevoeligheid).
- gezwollen gezicht of enkels, bloed in uw urine of bruin gekleurde urine of als u merkt dat u minder plast dan normaal (glomerulonefritis).
- pijn links bovenin uw buik, pijn onder de linkerkant van uw ribbenkast of pijn aan de punt van uw linker schouder krijgt (dit kunnen verschijnselen zijn van een vergrote milt (splenomegalie) of mogelijk van een gescheurde milt).
- ongewone bloeding of blauwe plekken (dit kunnen tekenen zijn van een daling van een verminderd aantal bloedplaatjes (trombocytopenie), met een verminderd vermogen van uw bloed om te stollen).
- 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 verschijnselen kunnen koorts, buikpijn, malaise, rugpijn en verhoogde ontstekingsmarkers omvatten. Vertel het uw arts als u deze verschijnselen krijgt.

### **Verlies van reactie op filgrastim**

Indien de reactie op de behandeling met filgrastim bij u vermindert of niet aanhoudt, zal uw arts de redenen daarvoor onderzoeken, inclusief de mogelijkheid dat u antilichamen heeft ontwikkeld die de activiteit van filgrastim neutraliseren.

Mogelijk wil uw arts u nauwlettend controleren, zie rubriek 4 van de bijsluiters.

Als u een patiënt bent met een ernstig, langdurig tekort aan witte bloedcellen met daardoor verhoogde gevoeligheid voor infecties (neutropenie), loopt u een risico op het ontwikkelen van kanker van het bloed (leukemie, myelodysplastisch syndroom [MDS]). U moet met uw arts bespreken wat de risico's zijn dat u een vorm van bloedkanker krijgt en welke tests er moeten worden uitgevoerd. Als u een vorm van bloedkanker krijgt, of als het waarschijnlijk is dat dat zal gebeuren, dan moet u Ratiograstim niet gebruiken, behalve wanneer uw arts u zegt dat u dat wel moet doen.

Als u stamceldonor bent, moet uw leeftijd tussen 16 en 60 jaar liggen.

### **Wees extra voorzichtig met andere producten die witte bloedcellen stimuleren**

Ratiograstim behoort tot een groep middelen die de vorming van witte bloedcellen stimuleren. Uw medische zorgverlener moet altijd noteren welk middel u precies gebruikt.

### **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.



### **Zwangerschap en borstvoeding**

Ratiograstim is niet getest bij zwangere vrouwen of bij vrouwen die borstvoeding geven.

Ratiograstim is niet aanbevolen tijdens de zwangerschap.

Het is belangrijk dat u het uw arts vertelt als u:

- zwanger bent of borstvoeding geeft
- denkt dat u zwanger bent of
- zwanger wilt worden

Vertel het uw arts als u zwanger wordt tijdens de behandeling met Ratiograstim. Als u Ratiograstim gebruikt, moet u stoppen met het geven van borstvoeding, behalve wanneer uw arts u andere instructies geeft.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Ratiograstim kan een lichte invloed hebben op uw vermogen om een voertuig te besturen en machines te bedienen. Dit geneesmiddel kan duizeligheid veroorzaken. Het is raadzaam om te wachten en te kijken hoe u zich voelt na gebruik van dit middel voordat u een voertuig bestuurt of machines bedient.

### **Ratiograstim bevat sorbitol**

Dit middel bevat 50 mg sorbitol per ml.

Sorbitol is een bron van fructose. Als u (of uw kind) erfelijke fructose-intolerantie heeft, een zeldzame erfelijke aandoening, mag u (of uw kind) dit middel niet toegediend krijgen. Patiënten met erfelijke fructose-intolerantie kunnen fructose niet afbreken. Dat kan ernstige bijwerkingen veroorzaken. Als u (of uw kind) erfelijke fructose-intolerantie heeft, moet u dit aan uw arts melden, voordat u (of uw kind) dit middel toegediend krijgt. Meld ook aan uw arts als uw kind zoete voedingsmiddelen of dranken niet meer verdraagt doordat uw kind misselijk wordt of moet braken of doordat uw kind last krijgt van onaangename verschijnselen zoals een opgeblazen gevoel, maagkrampen of diarree.

### **Ratiograstim bevat natrium**

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.

### **Hoe wordt Ratiograstim toegediend en hoeveel moet u nemen?**

Ratiograstim wordt gewoonlijk toegediend als een dagelijkse injectie in het weefsel net onder de huid (dit is een subcutane injectie). Het kan ook toegediend worden als een dagelijkse langzame injectie in de ader (dit is een intraveneuze infusie). De gebruikelijke dosis varieert afhankelijk van uw ziekte en uw gewicht. Uw arts zal u vertellen hoeveel Ratiograstim u moet gebruiken.

Patiënten die een beenmergtransplantatie ondergaan na chemotherapie:

U ontvangt de eerste dosis Ratiograstim normaal gesproken ten minste 24 uur na de chemotherapie en ten minste 24 uur na de beenmergtransplantatie.

U, of de mensen die u verzorgen, kan worden geleerd hoe subcutane injecties toe te dienen zodat u uw behandeling thuis kan voortzetten. Dit mag u echter niet proberen tenzij uw professionele zorgverlener u dit eerst goed heeft geleerd.

### **Hoelang moet u Ratiograstim blijven gebruiken?**

U moet Ratiograstim blijven gebruiken totdat het aantal witte bloedcellen in uw bloed weer normaal is. Er wordt regelmatig bloedonderzoek uitgevoerd om het aantal witte bloedcellen in uw lichaam te controleren. Uw arts zal u vertellen hoe lang u Ratiograstim moet blijven gebruiken.

### **Gebruik bij kinderen**

Ratiograstim wordt gebruikt om kinderen te behandelen die chemotherapie krijgen of die lijden aan een ernstig tekort aan witte bloedcellen (neutropenie). De dosis voor kinderen die chemotherapie krijgen is gelijk aan de dosis voor volwassenen.

### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Verhoog de dosis die uw arts u heeft voorgeschreven, niet. 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?**

Als u een injectie heeft overgeslagen of als u te weinig heeft geïnjecteerd, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts. Gebruik geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

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**

Het is belangrijk dat u onmiddellijk contact opneemt met uw arts

- als u een allergische reactie heeft waaronder algehele zwakte, daling in bloeddruk, ademhalingsmoeilijkheden, zwelling van het gezicht (anafylaxie), huiduitslag, jeukende uitslag (netelroos), zwelling van gezicht, lippen, mond, tong of keel (Quincke-oedeem) en kortademigheid (dyspneu).
- als u last heeft van hoesten, koorts en ademhalingsmoeilijkheden (dyspneu) omdat dit kan wijzen op 'acute respiratory distress'-syndroom (ARDS).
- als u nierschade ervaart (glomerulonefritis). Nierschade is waargenomen bij patiënten die filgrastim toegediend kregen. Neem direct contact op met uw arts indien u last krijgt van opgezwollen gezicht of enkels, bloed in uw urine of bruinegekleurde urine of als u merkt dat u minder plast dan normaal.
- 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 verschijnselen treden over het algemeen snel op.  
Dit kunnen verschijnselen zijn van een aandoening, genaamd "capillairleksyndroom", waarbij bloed uit de kleine bloedvaten in uw lichaam lekt. Het capillairleksyndroom vereist onmiddellijke medische hulp.
- als u een combinatie van een van de volgende verschijnselen heeft:  
koorts, of rillingen, of zich erg koud voelen, hoge hartslag, verwardheid of gedesoriënteerdheid, kortademigheid, extreme pijn of onbehagen en klamme of zweterige huid.  
Dit kunnen verschijnselen zijn van een aandoening die "sepsis" genoemd wordt (ook "bloedvergiftiging" genoemd), een ernstige infectie met een ontstekingsreactie van het gehele lichaam die levensbedreigend kan zijn en onmiddellijke medische hulp vereist.
- als u pijn linksboven in de buik, pijn aan de linker onderzijde van de ribbenkast of pijn aan de punt van uw linker schouder heeft, aangezien er een probleem kan zijn met uw milt (miltvergroting (splenomegalie) of scheuren van de milt (miltruptuur)).

- als u behandeld wordt voor een ernstig, langdurig tekort aan witte bloedcellen met daardoor verhoogde gevoeligheid voor infecties (ernstige chronische neutropenie) en bloed in uw urine heeft (hematurie). Uw arts zal mogelijks geregeld uw urine testen als u deze bijwerking ervaart of als er eiwit gevonden is in uw urine (proteïnurie).

Een vaak voorkomende bijwerking bij het gebruik van Ratiograstim is spier- of botpijn (skeletspierstelselpijn), die verholpen zou kunnen worden met standaard pijnstillers (analgetica). Bij patiënten die een stamcel- of beenmergtransplantatie ondergaan, kan een ‘graft-versus-host’-reactie optreden. Dit is een reactie van de donorcellen tegen de patiënt die het transplantaat krijgt. Klachten en verschijnselen hiervan zijn onder andere uitslag op uw handpalmen of voetzolen, blaasjes (zweren) en aften in uw mond, darmen, lever, huid, of uw ogen, longen, vagina en gewrichten.

Bij gezonde stamceldonoren ziet men soms een stijging van het aantal witte bloedcellen (leukocytose) en daling van het aantal bloedplaatjes. Hierdoor neemt het stollingsvermogen van het bloed af (trombocytopenie). Deze verschijnselen zullen door uw arts worden opgevolgd.

### **U kunt last krijgen van de volgende bijwerkingen:**

*Zeer vaak* (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- tekort aan bloedplaatjes, waardoor het bloed minder goed kan stollen (trombocytopenie)
- bloedarmoede (anemie)
- hoofdpijn
- diarree
- braken
- misselijkheid
- ongewone haaruitval of dunner worden van het haar (alopecia)
- vermoeidheid (fatigue)
- irritatie en zwelling van het slijmvlies van het spijsverteringsstelsel, dit loopt vanaf de mond tot de anus (mucositis)
- koorts (pyrexie)

*Vaak* (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- longontsteking (bronchitis)
- infectie van de bovenste luchtwegen
- urineweginfectie
- verminderde eetlust
- slapeloosheid (insomnia)
- duizeligheid
- verminderd gevoelig bij aanraking, vooral van de huid (hypo-esthesie)
- tintelen of verdoofd gevoel van handen of voeten (paresthesie)
- verlaagde bloeddruk (hypotensie)
- verhoogde bloeddruk (hypertensie)
- hoesten
- ophoesten van bloed (haemoptysis)
- pijn in uw mond en keel (orofaryngeale pijn)
- neusbloedingen (epistaxis)
- obstipatie (verstopping)
- pijn in de mond
- vergroting van de lever (hepatomegalie)
- uitslag
- roodheid van de huid (erytheem)
- spierkrampen
- pijn bij het plassen (dysurie)
- pijn op de borst
- pijn
- zich krachteloos of slap voelen (asthenie)

- algemeen onwel, ziek voelen (malaise)
- zwelling van handen en voeten (perifeer oedeem)
- stijging van bepaalde enzymen in het bloed
- afwijkende uitslagen van laboratoriumonderzoek van het bloed (bloedchemie)
- transfusiereactie

*Soms* (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- verhoging van het aantal witte bloedcellen (leukocytose)
- allergische reactie (overgevoeligheid)
- afstoting van getransplanteerd beenmerg ('graft-versus-host'-reactie)
- hoge urinezuurspiegels in het bloed die jicht kunnen veroorzaken (hyperurikemie) (verhoogd urinezuurgehalte in het bloed)
- schade aan de lever veroorzaakt door blokkade van kleine vaten in de lever (veno-occlusieve ziekte)
- niet goed werken van de longen met kortademigheid als gevolg (respiratoir falen)
- zwelling van of vocht in de longen (longoedeem)
- ontsteking van de longen (interstitiële longziekte)
- abnormale radiografische beelden van de longen (longinfiltratie)
- longbloeding (pulmonale hemorragie)
- gebrek aan zuurstofopname in de longen (hypoxie)
- bultige huiduitslag (maculeuze en papuleuze huiduitslag)
- botontkalking (osteoporose)
- reactie op de injectieplaats

*Zelden* (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers):

- hevige pijn in de botten, borst, darmen of gewrichten (sikkelcelanemie met crisis)
- plotselinge levensbedreigende allergische reactie (anafylactische reactie)
- pijn en zwelling van de gewrichten die op jicht lijkt (pseudojicht)
- verandering in de lichaamseigen regulatie van vocht wat kan leiden tot gezwollen lichaamsdelen
- ontsteking van de bloedvaten in de huid (cutane vasculitis)
- paarsgekleurde, gezwollen, pijnlijke zweren op de ledematen en soms in het gezicht en de hals gepaard gaand met koorts (Sweet-syndroom)
- verergering van reuma
- ongewone verandering van de urine
- verminderde botdichtheid
- ontsteking van de aorta (het grote bloedvat dat bloed van het hart naar het lichaam voert), zie rubriek 2

### **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/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/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

Merckle GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
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 Teva Baltics  
Tel: +370 5 266 0203

### България

Активис ЕАД  
Тел: +359 2 489 95 85

### Luxembourg/Luxemburg

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

ratiopharm GmbH  
Tel: +49 731 402 02

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 661 0801

**Ελλάδα**

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

**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 19630330

**Ísland**

Teva Finland Oy  
Finnland  
Sími: +358 20 180 5900

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +353 19630330

**Nederland**

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

**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**

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

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42 12 11 00

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977 628500

**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 weggooien.

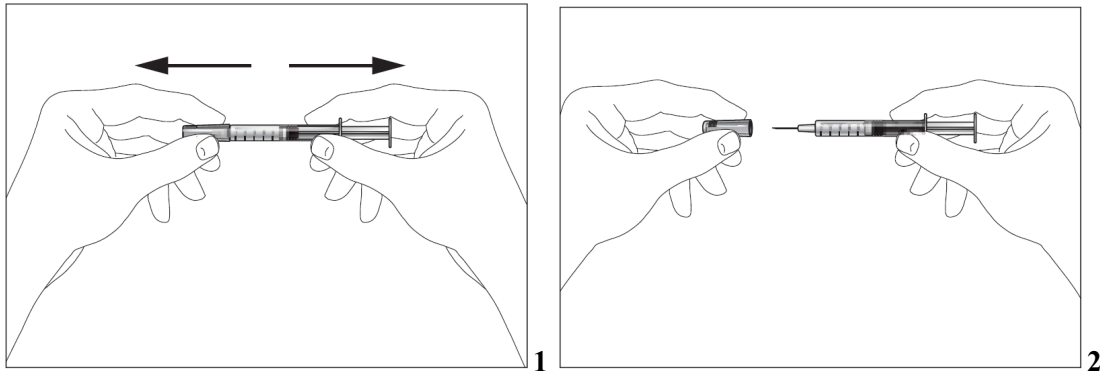
### Wat moet ik doen voordat ik mezelf een onderhuidse injectie met Ratiograstim kan toedienen?

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.

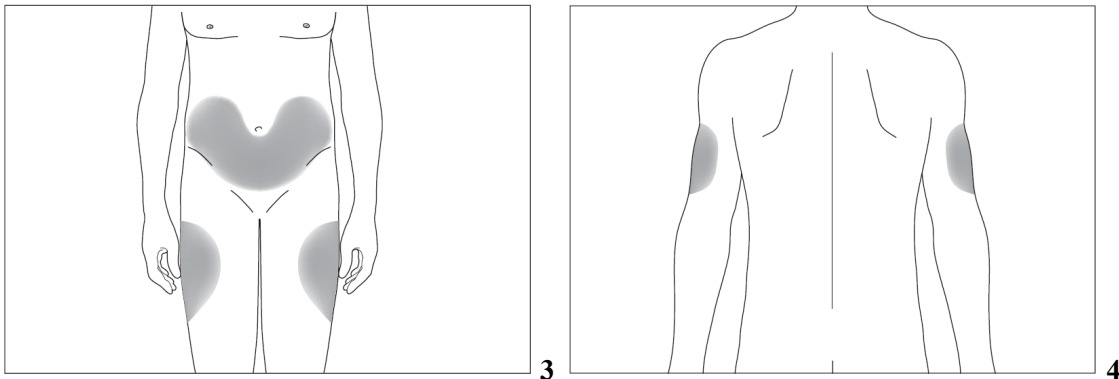


2. Het kan zijn dat u een kleine luchtbel in de voorgevulde spuit ziet. Als er luchtbelletjes zichtbaar zijn, tik dan voorzichtig met uw vingers op de spuit, totdat de luchtbelletjes opstijgen naar de top van de spuit. Verwijder, terwijl u de spuit rechtop houdt, de lucht uit de spuit door de zuiger 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 bovendeel van uw dijen; en
- de buik, met uitzondering van de zone rond de navel (zie afbeelding 3).



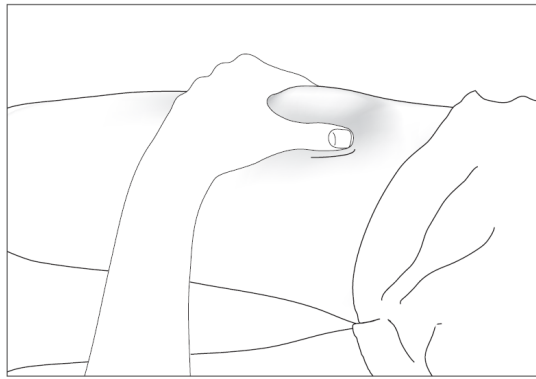
Als iemand anders u injecteert, dan kan ook de achterkant van uw armen worden gebruikt (zie afbeelding 4).

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

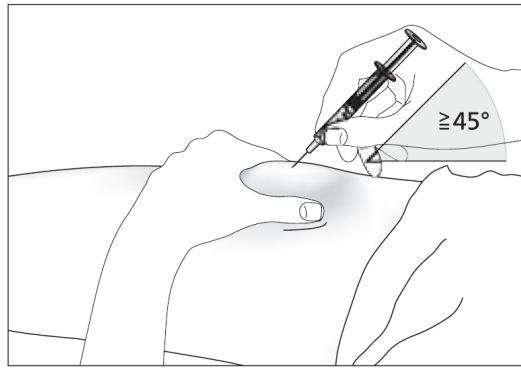
### Hoe dien ik mijn injectie toe?

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/infusie Ratiograstim 48 MIU/0,8 ml, oplossing voor injectie/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 is een groeifactor voor witte bloedcellen (granulocyten-koloniestimulerende factor – G-CSF) en behoort tot een groep geneesmiddelen die cytokines worden genoemd. Groeifactoren zijn eiwitten die van nature in het lichaam worden aangemaakt, maar ze kunnen ook met behulp van biotechnologie worden gemaakt om als geneesmiddel te worden gebruikt. Ratiograstim werkt door het beenmerg te stimuleren om meer witte bloedcellen te produceren.

##### **Waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Een tekort aan witte bloedcellen (neutropenie) kan verschillende oorzaken hebben en heeft tot gevolg dat uw lichaam minder goed infecties kan bestrijden. Ratiograstim stimuleert het beenmerg om snel nieuwe witte bloedcellen aan te maken.

Ratiograstim kan worden gebruikt:

- om het aantal witte bloedcellen te verhogen na behandeling met chemotherapie, om infecties te helpen voorkomen;
- om het aantal witte bloedcellen te verhogen na een beenmergtransplantatie, om infecties te helpen voorkomen;
- voorafgaand aan chemotherapie met hoge doses, om het beenmerg meer stamcellen te laten aanmaken die kunnen worden afgenomen en na uw behandeling weer aan u kunnen worden teruggegeven. De stamcellen kunnen bij u of bij een donor worden afgenomen. De stamcellen verplaatsen zich dan terug naar het beenmerg en maken daar bloedcellen aan;
- om het aantal witte bloedcellen te verhogen als u lijdt aan ernstige chronische neutropenie, om infecties te helpen voorkomen;
- bij patiënten met gevorderde hiv-infectie; dit helpt om de kans op infecties te verkleinen.

## **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.

Vertel het uw arts voordat u met de behandeling start **als een van de volgende situaties op u van toepassing is:**

- sikkelcelanemie, omdat dit middel sikkelcelcrisis kan veroorzaken
- osteoporose (botziekte).

Vertel het uw arts onmiddellijk **als u** tijdens de behandeling met Ratiograstim:

- plotselinge verschijnselen van allergie zoals huiduitslag, jeuk of netelroos (galbulten), zwelling van het gezicht, de lippen, de tong of andere delen van het lichaam, kortademigheid, piepende ademhaling of moeite met ademen. Dit kunnen tekenen zijn van een ernstige allergische reactie (overgevoeligheid).
- gezwollen gezicht of enkels, bloed in uw urine of bruin gekleurde urine of als u merkt dat u minder plast dan normaal (glomerulonefritis).
- pijn links bovenin uw buik, pijn onder de linkerkant van uw ribbenkast of pijn aan de punt van uw linker schouder krijgt (dit kunnen verschijnselen zijn van een vergrote milt (splenomegalie) of mogelijk van een gescheurde milt).
- ongewone bloeding of blauwe plekken (dit kunnen tekenen zijn van een daling van een verminderd aantal bloedplaatjes (trombocytopenie), met een verminderd vermogen van uw bloed om te stollen).
- 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 verschijnselen kunnen koorts, buikpijn, malaise, rugpijn en verhoogde ontstekingsmarkers omvatten. Vertel het uw arts als u deze verschijnselen krijgt.

### **Verlies van reactie op filgrastim**

Indien de reactie op de behandeling met filgrastim bij u vermindert of niet aanhoudt, zal uw arts de redenen daarvoor onderzoeken, inclusief de mogelijkheid dat u antilichamen heeft ontwikkeld die de activiteit van filgrastim neutraliseren.

Mogelijk wil uw arts u nauwlettend controleren, zie rubriek 4 van de bijsluiters.

Als u een patiënt bent met een ernstig, langdurig tekort aan witte bloedcellen met daardoor verhoogde gevoeligheid voor infecties (neutropenie), loopt u een risico op het ontwikkelen van kanker van het bloed (leukemie, myelodysplastisch syndroom [MDS]). U moet met uw arts bespreken wat de risico's zijn dat u een vorm van bloedkanker krijgt en welke tests er moeten worden uitgevoerd. Als u een vorm van bloedkanker krijgt, of als het waarschijnlijk is dat dat zal gebeuren, dan moet u Ratiograstim niet gebruiken, behalve wanneer uw arts u zegt dat u dat wel moet doen.

Als u stamceldonor bent, moet uw leeftijd tussen 16 en 60 jaar liggen.

### **Wees extra voorzichtig met andere producten die witte bloedcellen stimuleren**

Ratiograstim behoort tot een groep middelen die de vorming van witte bloedcellen stimuleren. Uw medische zorgverlener moet altijd noteren welk middel u precies gebruikt.

### **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.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Ratiograstim is niet getest bij zwangere vrouwen of bij vrouwen die borstvoeding geven.

Ratiograstim is niet aanbevolen tijdens de zwangerschap.

Het is belangrijk dat u het uw arts vertelt als u:

- zwanger bent of borstvoeding geeft
- denkt dat u zwanger bent of
- zwanger wilt worden

Vertel het uw arts als u zwanger wordt tijdens de behandeling met Ratiograstim. Als u Ratiograstim gebruikt, moet u stoppen met het geven van borstvoeding, behalve wanneer uw arts u andere instructies geeft.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Ratiograstim kan een lichte invloed hebben op uw vermogen om een voertuig te besturen en machines te bedienen. Dit geneesmiddel kan duizeligheid veroorzaken. Het is raadzaam om te wachten en te kijken hoe u zich voelt na gebruik van dit middel voordat u een voertuig bestuurt of machines bedient.

### **Ratiograstim bevat sorbitol**

Dit middel bevat 50 mg sorbitol per ml.

Sorbitol is een bron van fructose. Als u (of uw kind) erfelijke fructose-intolerantie heeft, een zeldzame erfelijke aandoening, mag u (of uw kind) dit middel niet toegediend krijgen. Patiënten met erfelijke fructose-intolerantie kunnen fructose niet afbreken. Dat kan ernstige bijwerkingen veroorzaken. Als u (of uw kind) erfelijke fructose-intolerantie heeft, moet u dit aan uw arts melden, voordat u (of uw kind) dit middel toegediend krijgt. Meld ook aan uw arts als uw kind zoete voedingsmiddelen of dranken niet meer verdraagt doordat uw kind misselijk wordt of moet braken of doordat uw kind last krijgt van onaangename verschijnselen zoals een opgeblazen gevoel, maagkrampen of diarree.

### **Ratiograstim bevat natrium**

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.

### **Hoe wordt Ratiograstim toegediend en hoeveel moet u nemen?**

Ratiograstim wordt gewoonlijk toegediend als een dagelijkse injectie in het weefsel net onder de huid (dit is een subcutane injectie). Het kan ook toegediend worden als een dagelijkse langzame injectie in de ader (dit is een intraveneuze infusie). De gebruikelijke dosis varieert afhankelijk van uw ziekte en uw gewicht. Uw arts zal u vertellen hoeveel Ratiograstim u moet gebruiken.

Patiënten die een beenmergtransplantatie ondergaan na chemotherapie:

U ontvangt de eerste dosis Ratiograstim normaal gesproken ten minste 24 uur na de chemotherapie en ten minste 24 uur na de beenmergtransplantatie.

U, of de mensen die u verzorgen, kan worden geleerd hoe subcutane injecties toe te dienen zodat u uw behandeling thuis kan voortzetten. Dit mag u echter niet proberen tenzij uw professionele zorgverlener u dit eerst goed heeft geleerd.

### **Hoelang moet u Ratiograstim blijven gebruiken?**

U moet Ratiograstim blijven gebruiken totdat het aantal witte bloedcellen in uw bloed weer normaal is. Er wordt regelmatig bloedonderzoek uitgevoerd om het aantal witte bloedcellen in uw lichaam te controleren. Uw arts zal u vertellen hoe lang u Ratiograstim moet blijven gebruiken.

### **Gebruik bij kinderen**

Ratiograstim wordt gebruikt om kinderen te behandelen die chemotherapie krijgen of die lijden aan een ernstig tekort aan witte bloedcellen (neutropenie). De dosis voor kinderen die chemotherapie krijgen is gelijk aan de dosis voor volwassenen.

### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Verhoog de dosis die uw arts u heeft voorgeschreven, niet. 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?**

Als u een injectie heeft overgeslagen of als u te weinig heeft geïnjecteerd, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts. Gebruik geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

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**

Het is belangrijk dat u onmiddellijk contact opneemt met uw arts

- als u een allergische reactie heeft waaronder algehele zwakte, daling in bloeddruk, ademhalingsmoeilijkheden, zwelling van het gezicht (anafylaxie), huiduitslag, jeukende uitslag (netelroos), zwelling van gezicht, lippen, mond, tong of keel (Quincke-oedeem) en kortademigheid (dyspneu).
- als u last heeft van hoesten, koorts en ademhalingsmoeilijkheden (dyspneu) omdat dit kan wijzen op 'acute respiratory distress'-syndroom (ARDS).
- als u nierschade ervaart (glomerulonefritis). Nierschade is waargenomen bij patiënten die filgrastim toegediend kregen. Neem direct contact op met uw arts indien u last krijgt van opgezwollen gezicht of enkels, bloed in uw urine of bruinegekleurde urine of als u merkt dat u minder plast dan normaal.
- 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 verschijnselen treden over het algemeen snel op.  
Dit kunnen verschijnselen zijn van een aandoening, genaamd "capillairleksyndroom", waarbij bloed uit de kleine bloedvaten in uw lichaam lekt. Het capillairleksyndroom vereist onmiddellijke medische hulp.
- als u een combinatie van een van de volgende verschijnselen heeft:  
koorts, of rillingen, of zich erg koud voelen, hoge hartslag, verwardheid of gedesoriënteerdheid, kortademigheid, extreme pijn of onbehagen en klamme of zweterige huid.  
Dit kunnen verschijnselen zijn van een aandoening die "sepsis" genoemd wordt (ook "bloedvergiftiging" genoemd), een ernstige infectie met een ontstekingsreactie van het gehele lichaam die levensbedreigend kan zijn en onmiddellijke medische hulp vereist.
- als u pijn linksboven in de buik, pijn aan de linker onderzijde van de ribbenkast of pijn aan de punt van uw linker schouder heeft, aangezien er een probleem kan zijn met uw milt (miltvergroting (splenomegalie) of scheuren van de milt (miltruptuur)).

- als u behandeld wordt voor een ernstig, langdurig tekort aan witte bloedcellen met daardoor verhoogde gevoeligheid voor infecties (ernstige chronische neutropenie) en bloed in uw urine heeft (hematurie). Uw arts zal mogelijks geregeld uw urine testen als u deze bijwerking ervaart of als er eiwit gevonden is in uw urine (proteïnurie).

Een vaak voorkomende bijwerking bij het gebruik van Ratiograstim is spier- of botpijn (skeletspierstelselpijn), die verholpen zou kunnen worden met standaard pijnstillers (analgetica). Bij patiënten die een stamcel- of beenmergtransplantatie ondergaan, kan een ‘graft-versus-host’-reactie optreden. Dit is een reactie van de donorcellen tegen de patiënt die het transplantaat krijgt. Klachten en verschijnselen hiervan zijn onder andere uitslag op uw handpalmen of voetzolen, blaasjes (zweren) en afters in uw mond, darmen, lever, huid, of uw ogen, longen, vagina en gewrichten.

Bij gezonde stamceldonoren ziet men soms een stijging van het aantal witte bloedcellen (leukocytose) en daling van het aantal bloedplaatjes. Hierdoor neemt het stollingsvermogen van het bloed af (trombocytopenie). Deze verschijnselen zullen door uw arts worden opgevolgd.

### **U kunt last krijgen van de volgende bijwerkingen:**

*Zeer vaak* (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- tekort aan bloedplaatjes, waardoor het bloed minder goed kan stollen (trombocytopenie)
- bloedarmoede (anemie)
- hoofdpijn
- diarree
- braken
- misselijkheid
- ongewone haaruitval of dunner worden van het haar (alopecia)
- vermoeidheid (fatigue)
- irritatie en zwelling van het slijmvlies van het spijsverteringsstelsel, dit loopt vanaf de mond tot de anus (mucositis)
- koorts (pyrexie)

*Vaak* (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- longontsteking (bronchitis)
- infectie van de bovenste luchtwegen
- urineweginfectie
- verminderde eetlust
- slapeloosheid (insomnia)
- duizeligheid
- verminderd gevoelig bij aanraking, vooral van de huid (hypo-esthesie)
- tintelen of verdoofd gevoel van handen of voeten (paresthesie)
- verlaagde bloeddruk (hypotensie)
- verhoogde bloeddruk (hypertensie)
- hoesten
- ophoesten van bloed (haemoptysis)
- pijn in uw mond en keel (orofaryngeale pijn)
- neusbloedingen (epistaxis)
- obstipatie (verstopping)
- pijn in de mond
- vergroting van de lever (hepatomegalie)
- uitslag
- roodheid van de huid (erytheem)
- spierkrampen
- pijn bij het plassen (dysurie)
- pijn op de borst
- pijn
- zich krachteloos of slap voelen (asthenie)

- algemeen onwel, ziek voelen (malaise)
- zwelling van handen en voeten (perifeer oedeem)
- stijging van bepaalde enzymen in het bloed
- afwijkende uitslagen van laboratoriumonderzoek van het bloed (bloedchemie)
- transfusiereactie

*Soms* (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- verhoging van het aantal witte bloedcellen (leukocytose)
- allergische reactie (overgevoeligheid)
- afstoting van getransplanteerd beenmerg ('graft-versus-host'-reactie)
- hoge urinezuurspiegels in het bloed die jicht kunnen veroorzaken (hyperurikemie) (verhoogd urinezuurgehalte in het bloed)
- schade aan de lever veroorzaakt door blokkade van kleine vaten in de lever (veno-occlusieve ziekte)
- niet goed werken van de longen met kortademigheid als gevolg (respiratoir falen)
- zwelling van of vocht in de longen (longoedeem)
- ontsteking van de longen (interstitiële longziekte)
- abnormale radiografische beelden van de longen (longinfiltratie)
- longbloeding (pulmonale hemorragie)
- gebrek aan zuurstofopname in de longen (hypoxie)
- bultige huiduitslag (maculeuze en papuleuze huiduitslag)
- botontkalking (osteoporose)
- reactie op de injectieplaats

*Zelden* (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers):

- hevige pijn in de botten, borst, darmen of gewrichten (sikkelcelanemie met crisis)
- plotselinge levensbedreigende allergische reactie (anafylactische reactie)
- pijn en zwelling van de gewrichten die op jicht lijkt (pseudojicht)
- verandering in de lichaamseigen regulatie van vocht wat kan leiden tot gezwollen lichaamsdelen
- ontsteking van de bloedvaten in de huid (cutane vasculitis)
- paarsgekleurde, gezwollen, pijnlijke zweren op de ledematen en soms in het gezicht en de hals gepaard gaand met koorts (Sweet-syndroom)
- verergering van reuma
- ongewone verandering van de urine
- verminderde botdichtheid
- ontsteking van de aorta (het grote bloedvat dat bloed van het hart naar het lichaam voert), zie rubriek 2

### **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 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/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/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

Merckle GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
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 Teva Baltics  
Tel: +370 5 266 0203

### **България**

Активис ЕАД  
Тел: +359 2 489 95 85

### **Luxembourg/Luxemburg**

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



**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

ratiopharm GmbH  
Tel: +49 731 402 02

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 661 0801

**Ελλάδα**

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

**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 19630330

**Ísland**

Teva Finland Oy  
Finnland  
Sími: +358 20 180 5900

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +353 19630330

**Nederland**

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

**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**

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

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42 12 11 00

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977 628500

**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.

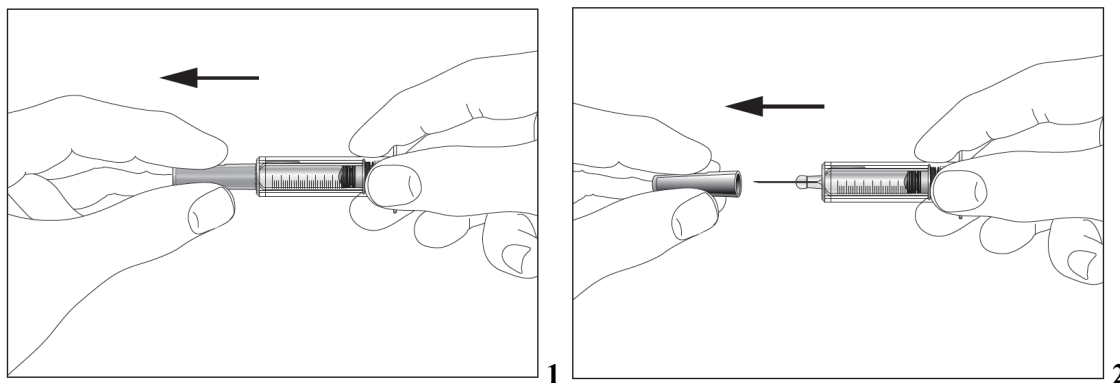
### Wat moet ik doen voordat ik mezelf een onderhuidse injectie met Ratiograstim kan toedienen?

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.



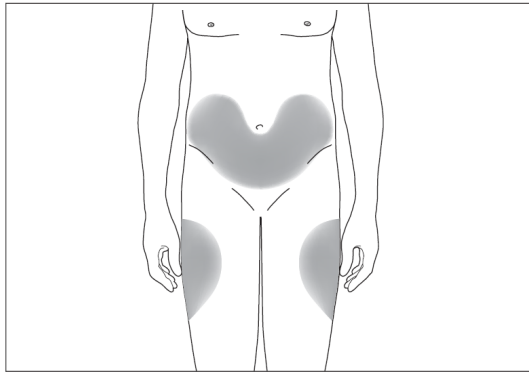
2. Het kan zijn dat u een kleine luchtbel in de voorgevulde spuit ziet. Als er luchtbelletjes zichtbaar zijn, tik dan voorzichtig met uw vingers op de spuit, totdat de luchtbelletjes opstijgen naar de top van de spuit. Verwijder, terwijl u de spuit rechtop houdt, de lucht uit de spuit door de zuiger 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.

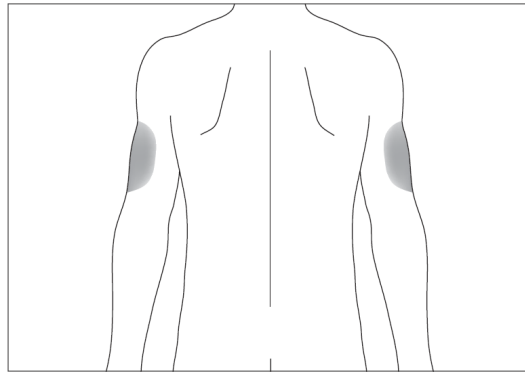
### Waar moet ik de injectie toedienen?

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



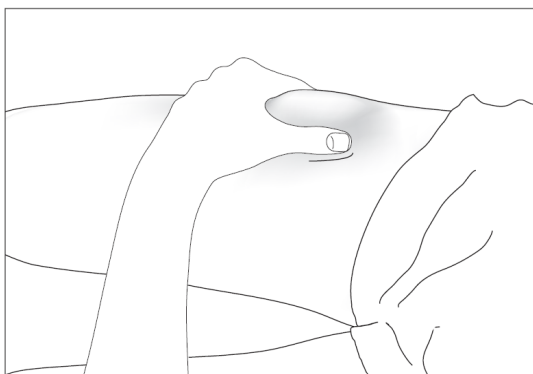
4

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

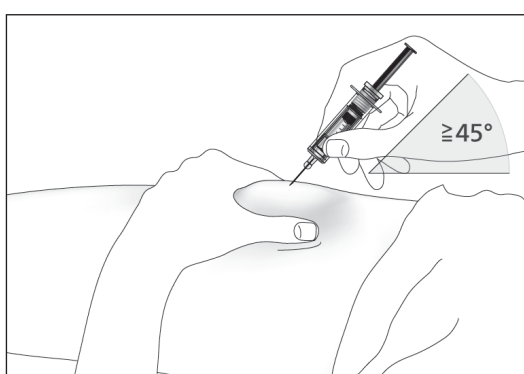
Het is beter om de injectieplaats iedere dag te veranderen zodat u geen irritatie krijgt op een bepaalde plaats.

### Hoe dien ik mijn injectie toe?

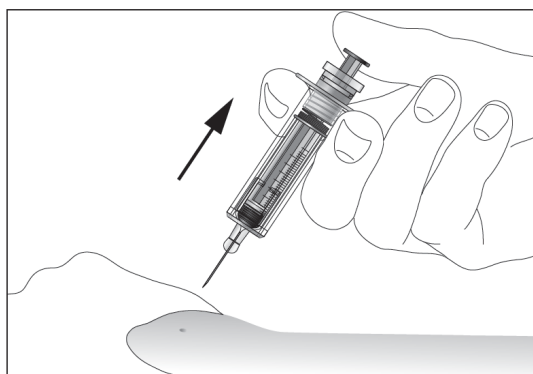
1. Desinfecteer uw huid met een alcoholdoekje en neem de huid tussen duim en wijsvinger, zonder erin te knijpen (zie afbeelding 5).
2. Breng de naald volledig in de huid zoals uw arts of verpleegkundige u dat heeft laten zien (zie afbeelding 6).
3. Trek voorzichtig aan de zuiger om te controleren of 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. 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.



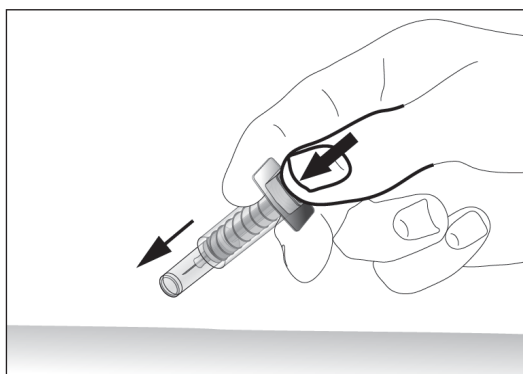
5



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.