

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ristempa 6 mg oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit bevat 6 mg pegfilgrastim* in 0,6 ml oplossing voor injectie. De concentratie is 10 mg/ml gebaseerd op eiwit alleen**.

* Geproduceerd in *Escherichia coli*-cellen door middel van recombinante DNA-technologie gevolgd door conjugatie met polyethyleenglycol (PEG).

** De concentratie is 20 mg/ml wanneer het PEG-aandeel wordt meegerekend.

De potentie van dit product dient niet te worden vergeleken met de potentie van een ander gepegyleerd of niet-gepegyleerd eiwit van dezelfde therapeutische klasse. Zie rubriek 5.1 voor meer informatie.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke voorgevulde spuit bevat 30 mg sorbitol (E420)

Elke voorgevulde spuit bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere, kleurloze oplossing voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Verminderen van de duur van de neutropenie en de incidentie van febriele neutropenie bij volwassen patiënten die behandeld worden met cytotoxische chemotherapie voor maligniteiten (met uitzondering van chronische myeloïde leukemie en myelodysplastische syndromen).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Therapie met Ristempa dient te worden geïnitieerd door en plaats te vinden onder toezicht van een arts die ervaren is in de oncologie en/of hematologie.

Dosering

De aanbevolen dosering Ristempa is één dosis van 6 mg (één enkele voorgevulde spuit) per chemotherapiecycclus, toe te dienen ten minste 24 uur na de cytotoxische chemotherapie.

Wijze van toediening

Ristempa wordt subcutaan geïnjecteerd. De injecties dienen te worden toegediend in de dij, buik of bovenarm. Voor instructies over hantering van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Ristempa bij kinderen zijn nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gedaan.

Patiënten met nierfunctiestoornis

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met een nierfunctiestoornis, onder wie patiënten met terminale nierinsufficiëntie (ESRD).

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Beperkte klinische data suggereren een vergelijkbaar effect voor pegfilgrastim en filgrastim op de tijd tot herstel van ernstige neutropenie bij patiënten met *de novo* acute myeloïde leukemie (zie rubriek 5.1). De langetermijneffecten van Ristempa bij acute myeloïde leukemie zijn echter niet vastgesteld. Daarom dient Ristempa met voorzichtigheid te worden gebruikt bij deze patiëntengroep.

Granulocytkoloniestimulerende factor kan *in vitro* de groei van myeloïde cellen bevorderen en vergelijkbare effecten zouden *in vitro* kunnen worden waargenomen bij enkele niet myeloïde cellen.

De veiligheid en werkzaamheid van Ristempa zijn niet onderzocht bij patiënten met een myelodysplastisch syndroom of chronische myeloïde leukemie, noch bij patiënten met secundaire acute myeloïde leukemie (AML). Daarom dient Ristempa niet te worden gebruikt bij deze patiënten. De diagnose blastentransformatie bij chronische myeloïde leukemie dient zorgvuldig te worden onderscheiden van de diagnose acute myeloïde leukemie.

De veiligheid en werkzaamheid van de toediening van Ristempa bij *de novo* AML-patiënten met een leeftijd < 55 jaar met de cytogenetische afwijking t(15;17) zijn niet vastgesteld.

De veiligheid en werkzaamheid van Ristempa zijn niet onderzocht bij patiënten die behandeld werden met een hoge dosis chemotherapie. Dit geneesmiddel dient niet te worden gebruikt om de dosis cytotoxische chemotherapie verder te verhogen dan vastgestelde doseringsregimes.

Pulmonale bijwerkingen

Na toediening van G-CSF zijn soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) pulmonale bijwerkingen gerapporteerd, in het bijzonder interstitiële pneumonie. Patiënten met een recente geschiedenis van longinfiltraten of pneumonie lopen een hoger risico (zie rubriek 4.8).

Het ontstaan van pulmonale symptomen, zoals hoest, koorts en kortademigheid, die gepaard gaan met radiologische kenmerken van longinfiltraten, en verslechtering van de longfunctie samen met een stijging van het aantal neutrofielen, kunnen voortekenen zijn van “Acute Respiratory Distress Syndrome” (ARDS). In dergelijke omstandigheden dient de arts te beoordelen of de toediening van Ristempa gestaakt dient te worden en dient een gepaste behandeling te worden gegeven (zie rubriek 4.8).

Glomerulonefritis

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

Capillaire-lek-syndroom

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

Miltvergroting en miltruptuur

Er zijn soms, maar in het algemeen asymptomatische, gevallen van miltvergroting en soms gevallen van miltruptuur, in sommige gevallen fataal, opgetreden na toediening van pegfilgrastim (zie rubriek 4.8). Daarom dient de grootte van de milt nauwkeurig te worden gecontroleerd (bv. door klinisch onderzoek, echografie). De diagnose miltruptuur dient te worden overwogen bij patiënten die pijn rapporteren links boven in de buik of in de schouderpunt.

Trombocytopenie en anemie

Behandeling met Ristempa alleen sluit trombocytopenie en anemie niet uit, omdat de toediening van de volledige dosis myelosuppressieve chemotherapie wordt gehandhaafd volgens het voorgeschreven schema. Regelmatige controle van het aantal trombocyten en het hematocrietgehalte wordt aanbevolen. Bijzondere zorgvuldigheid dient in acht te worden genomen bij toediening van chemotherapie (single agent of combinaties) waarvan bekend is dat ze ernstige trombocytopenie kunnen veroorzaken.

Sikkelcelanemie

Sikkelcelcrises zijn in verband gebracht met de toediening van pegfilgrastim aan patiënten met sikkelceltrait of sikkelcelziekte (zie rubriek 4.8). Daarom dienen artsen voorzichtig te zijn wanneer ze Ristempa voorschrijven aan patiënten met sikkelceltrait of sikkelcelziekte, dienen ze de relevante klinische parameters en laboratoriumgegevens te controleren en alert te zijn op een mogelijke associatie van dit geneesmiddel met miltvergroting en vaso-occlusieve crisis.

Leukocytose

Leukocytenaantallen (WBC) van $100 \times 10^9/l$ of meer zijn waargenomen bij minder dan 1% van de patiënten die met Ristempa behandeld werden. Er zijn geen bijwerkingen gerapporteerd die direct toe te schrijven zijn aan deze mate van leukocytose. Een dergelijke verhoging van het aantal leukocyten is van voorbijgaande aard, treedt kenmerkend 24 tot 48 uur na toediening op en is consistent met de farmacodynamische effecten van dit geneesmiddel. Het aantal leukocyten dient tijdens de behandeling regelmatig te worden bepaald met het oog op de klinische effecten en het risico op leukocytose. Indien het aantal leukocyten na de verwachte nadir hoger is dan $50 \times 10^9/l$, dient dit geneesmiddel onmiddellijk te worden gestaakt.

Overgevoeligheid

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

een ernstige allergische reactie optreedt, dient een passende behandeling gestart te worden, waarbij de patiënt meerdere dagen nauwgezet gevolgd moet worden.

Immunogeniciteit

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

De veiligheid en werkzaamheid van Ristempa voor de mobilisatie van bloedvoorlopercellen bij patiënten of gezonde donoren is niet voldoende onderzocht.

De naalddop van de voorgevulde spuit bevat droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex), dat allergische reacties kan veroorzaken.

Een verhoogde hematopoëtische activiteit van het beenmerg als reactie op de therapie met een groeifactor is geassocieerd met voorbijgaande positieve bevindingen op afbeeldingen van het bot. Hiermee dient rekening gehouden te worden bij het interpreteren van de resultaten op afbeeldingen van het bot.

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

Ristempa bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per 6 mg dosis. Dit is in wezen natriumvrij.

Om de traceerbaarheid van granulocytkoloniestimulerende factoren (G-CSF's) te verbeteren, dient de merknaam van het toegediende product duidelijk geregistreerd te worden in het patiëntendossier.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Vanwege de mogelijke gevoeligheid van snel delende myeloïde cellen voor cytotoxische chemotherapie, dient Ristempa ten minste 24 uur na de toediening van de cytotoxische chemotherapie te worden toegediend. In klinische onderzoeken is Ristempa veilig toegediend 14 dagen vóór de chemotherapie. Gelijktijdig gebruik van Ristempa met chemotherapeutische middelen is niet bestudeerd bij patiënten. In diernodellen bleek gelijktijdig gebruik van Ristempa en 5-fluoro-uracil (5-FU) of andere antimetaboliëten de myelosuppressie te versterken.

Mogelijke interacties met andere hematopoëtische groeifactoren en cytokinen zijn niet specifiek onderzocht in klinische onderzoeken.

De mogelijkheid voor interactie met lithium, dat eveneens de afgifte van neutrofielen bevordert, is niet specifiek onderzocht. Er zijn geen aanwijzingen dat een dergelijke interactie schadelijk zou zijn.

De veiligheid en werkzaamheid van Ristempa is niet onderzocht bij patiënten die chemotherapie krijgen die een laat optredende myelosuppressie veroorzaakt, bijvoorbeeld nitroso-ureum.

Er zijn geen specifieke interactie- of metabolisme-onderzoeken uitgevoerd. Klinische onderzoeken duiden echter niet op interacties tussen Ristempa en andere geneesmiddelen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van pegfilgrastim bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Ristempa wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Vrouwen die tijdens de behandeling met Ristempa zwanger worden, worden aangemoedigd deel te nemen aan het zwangerschapsbewakingsprogramma van Amgen. Contactgegevens worden verstrekt in rubriek 6 van de bijsluiter.

Borstvoeding

Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van Ristempa/metabolieten in de moedermelk. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of behandeling met Ristempa 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.

Vrouwen die tijdens de behandeling met Ristempa borstvoeding geven, worden aangemoedigd deel te nemen aan het borstvoedingsbewakingsprogramma van Amgen. Contactgegevens worden verstrekt in rubriek 6 van de bijsluiter.

Vruchtbaarheid

Pegfilgrastim had geen effect op de voortplantingsprestaties of vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten bij cumulatieve wekelijkse doses die ongeveer 6 tot 9 maal hoger lagen dan de aanbevolen dosis voor mensen (gebaseerd op lichaamsoppervlakte) (zie rubriek 5.3).

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

Ristempa heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen zijn botpijn (zeer vaak $\geq 1/10$) en skeletspierstelselpijn (vaak). Botpijn is gewoonlijk licht tot matig ernstig en van voorbijgaande aard en kan bij de meeste patiënten met standaard analgetica onder controle gehouden worden.

Overgevoeligheidsachtige reacties, inclusief huiduitslag, urticaria, angio-oedeem, kortademigheid, erytheem, blozen en hypotensie deden zich voor bij de initiële of een volgende behandeling met Ristempa (soms $\geq 1/1.000$, $< 1/100$). Er kunnen soms ernstige allergische reacties, inclusief anafylaxie, optreden bij patiënten die Ristempa krijgen (zie rubriek 4.4).

Het capillaire-lek-syndroom, dat levensbedreigend kan zijn indien niet tijdig behandeld, is soms gerapporteerd ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$) bij kankerpatiënten die chemotherapie ondergaan na toediening van granulocytkoloniestimulerende factoren; zie rubriek 4.4 en onderstaande rubriek “Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen”.

Miltvergroting, in het algemeen asymptomatisch, komt soms voor.

Miltruptideur, inclusief enkele fatale gevallen, wordt soms gerapporteerd na toediening van pegfilgrastim (zie rubriek 4.4).

Pulmonale bijwerkingen, inclusief interstitiële pneumonie, longoedeem, longinfiltraten en longfibrose, zijn soms gerapporteerd. Soms leidt dit tot ademhalingsinsufficiëntie of het Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), dat fataal kan verlopen (zie rubriek 4.4).

Bij patiënten met sikkcelceltrait of sikkcelcelziekte zijn soms geïsoleerde gevallen gerapporteerd van sikkcelcelcrisis (zie rubriek 4.4).

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

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

MedDRA-systeem/orgaan klasse	Bijwerkingen				
	Zeër vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1.000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)	Zeër zelden (<1/10.000)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Trombocytopenie ¹ ; Leukocytose ¹	Sikkcelcelcrisis ² ; Miltvergroting ² ; Miltruptideur ²		
Immuunsysteem aandoeningen			Overgevoelighedsreacties; Anafylaxie		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Verhoogd urinezuur		
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn ¹				
Bloedvataandoeningen			Capillaire-lek-syndroom ¹		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum aandoeningen			Acute Respiratory Distress Syndrome ² Pulmonale bijwerkingen (interstitiële pneumonie, longoedeem, longinfiltraten en longfibrose)		
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid ¹				
Huid- en onderhuidsaandoeningen			Sweetsyndroom (acute febriele dermatose) ^{1,2} ; Cutane vasculitis ^{1,2}		
Skeletspierstelsel- en bindweefsel aandoeningen	Botpijn	Skeletspierstelselpijn (myalgie, artralgie, pijn in ledematen, rugpijn, skeletspierpijn, nekpijn)			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-		Pijn op de injectieplaats ¹ ; Niet-cardiale pijn in	Reacties op de injectieplaats ²		

MedDRA-systeem/orgaan klasse	Bijwerkingen				
	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1.000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)	Zeer zelden (<1/10.000)
stoornissen		de borst			
Onderzoeken			Verhoogd lactaatdehydrogenase en verhoogd alkalische fosfatase ¹ ; Voorbijgaande verhogingen leverfunctietesten van ALAT of ASAT ¹		
Nier- en urineweg-aandoeningen			Glomerulonefritis ²		

¹ Zie onderstaande rubriek “Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen”.

² Deze bijwerking is vastgesteld in post-marketing surveillance, maar niet waargenomen in de gerandomiseerde, gecontroleerde klinische onderzoeken bij volwassenen. De frequentie categorie is vastgesteld aan de hand van een statistische berekening gebaseerd op 1576 patiënten die Ristempa kregen in negen gerandomiseerde klinische onderzoeken.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Het Sweetsyndroom is soms gerapporteerd, al kunnen onderliggende hematologische maligniteiten in sommige gevallen een rol spelen.

Cutane vasculitis is soms gerapporteerd bij patiënten behandeld met Ristempa. Het mechanisme achter vasculitis bij patiënten die Ristempa krijgen, is niet bekend.

Reacties op de injectieplaats, inclusief erytheem op de injectieplaats (soms (≥1/1.000, <1/100)), evenals pijn op de injectieplaats (vaak (≥1/100, <1/10)) zijn opgetreden bij de initiële of een volgende behandeling met Ristempa.

Leukocytose (WBC > 100 x 10⁹/l) is vaak (≥1/100, <1/10) gerapporteerd (zie rubriek 4.4).

Een reversibele, lichte tot matige stijging van urinezuur en alkalische fosfatase, zonder geassocieerde klinische effecten, kwam soms voor; reversibele, lichte tot matige stijgingen van lactaatdehydrogenase, zonder geassocieerde klinische effecten kwamen soms voor bij patiënten die na cytotoxische chemotherapie behandeld werden met Ristempa.

Misselijkheid en hoofdpijn kwamen zeer vaak voor bij patiënten die met chemotherapie behandeld werden.

Bij leverfunctietesten wordt een verhoogd ALAT (alanine-aminotransferase) of ASAT (aspartaat-aminotransferase) soms waargenomen bij patiënten die pegfilgrastim kregen na cytotoxische chemotherapie. Deze verhogingen zijn van voorbijgaande aard en keren terug naar de beginwaarde.

Trombocytopenie wordt vaak gerapporteerd.

Het capillaire-lek-syndroom is gemeld in de post-marketing setting bij gebruik van een granulocytkoloniestimulerende factor. Over het algemeen is dit 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).

Pediatrische patiënten

De ervaring bij kinderen is beperkt. Een hogere frequentie van ernstige bijwerkingen is waargenomen bij kinderen in de leeftijd van 0-5 jaar (92%) dan bij kinderen in de leeftijd van 6-11 en 12-21 jaar (respectievelijk 80% en 67%) en volwassenen. De frequentst gerapporteerde bijwerking was botpijn (zie rubriek 5.1 en 5.2).

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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er zijn subcutaan enkelvoudige doses van 300 µg/kg toegediend aan een beperkt aantal gezonde vrijwilligers en patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom zonder dat ernstige bijwerkingen optraden. De bijwerkingen waren vergelijkbaar met die bij personen die lagere doses pegfilgrastim kregen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: immunostimulantia, koloniestimulerende factor; ATC-code: L03AA13

Humaan granulocytkoloniestimulerende factor (G-CSF) is een glycoproteïne, dat de productie en afgifte van neutrofielen door het beenmerg reguleert. Pegfilgrastim is een covalent conjugaat van recombinant humaan G-CSF (r-metHuG-CSF) met één enkel molecuul polyethyleenglycol (PEG) van 20 kd. Pegfilgrastim is een vorm van filgrastim met een verlengde werkingsduur als gevolg van een verminderde renale klaring. Van pegfilgrastim en filgrastim is aangetoond dat zij een identiek werkingsmechanisme hebben dat binnen 24 uur een duidelijke verhoging van het aantal neutrofielen in het perifere bloed veroorzaakt, met een geringe stijging van het aantal monocyt en/of lymfocyten. Net zoals bij filgrastim is de functie van de neutrofielen, geproduceerd in respons op pegfilgrastim normaal of versterkt, wat aangetoond is met behulp van chemotaxis- en fagocytosefunctietesten. Net als bij andere hematopoëtische groeifactoren vertoont G-CSF *in-vitro* stimulerende eigenschappen op humane endotheelcellen. G-CSF kan *in vitro* de groei van myeloïde cellen, inclusief maligne cellen, bevorderen en vergelijkbare effecten zouden *in vitro* kunnen worden waargenomen bij sommige niet-myeloïde cellen.

In twee gerandomiseerde, dubbelblinde kernonderzoeken bij patiënten met hoog risico stadium II-IV borstkanker die myelosuppressieve chemotherapie toegediend kregen, bestaande uit doxorubicine en docetaxel, verminderde één dosis pegfilgrastim, eenmalig per cyclus toegediend, de duur van de neutropenie en de incidentie van febrile neutropenie in dezelfde mate als waargenomen bij dagelijkse toediening van filgrastim (mediaan van 11 dagelijkse toedieningen). Bij afwezigheid van ondersteuning met groeifactoren is gerapporteerd dat dit regime leidt tot een gemiddelde duur van graad 4 neutropenie van 5 tot 7 dagen en een incidentie van febrile neutropenie van 30-40%. In één onderzoek (n = 157), waar een vaste dosis van 6 mg pegfilgrastim werd gebruikt, was de gemiddelde duur van graad 4 neutropenie voor de pegfilgrastimgroep 1,8 dagen vergeleken met 1,6 dagen in de filgrastimgroep (verschil 0,23 dagen, 95% BI -0,15; 0,63). Over het gehele onderzoek was het percentage febrile neutropenie 13% bij de patiënten behandeld met pegfilgrastim vergeleken met 20% bij de patiënten behandeld met filgrastim (verschil 7%; 95% BI -19%; 5%). In een tweede onderzoek (n = 310) waarin een op het lichaamsgewicht afgestemde dosering (100 µg/kg) werd gebruikt, was de gemiddelde duur van graad 4 neutropenie in de pegfilgrastim groep 1,7 dagen

vergeleken met 1,8 dagen in de filgrastim groep (verschil 0,03 dagen; 95% BI -0,36; 0,30). Het totale percentage febrile neutropenie was 9% bij de patiënten behandeld met pegfilgrastim en 18% bij de patiënten behandeld met filgrastim (verschil 9%; 95% BI -16,8%; -1,1%).

In een placebo-gecontroleerd, dubbelblind onderzoek bij patiënten met borstkanker werd het effect van pegfilgrastim op de incidentie van febrile neutropenie geëvalueerd na een chemotherapeutisch regime geassocieerd met een febril neutropenierisico van 10-20 % (docetaxel 100 mg/m² eens per 3 weken gedurende 4 cycli). 928 patiënten werden gerandomiseerd naar één dosis pegfilgrastim of placebo, ongeveer 24 uur (dag 2) na de chemotherapie in elke cyclus. De incidentie van febrile neutropenie was lager in de groep patiënten die pegfilgrastim gekregen had dan in de placebogroep (1 % versus 17 %, $p < 0,001$). De incidentie van ziekenhuisopname en het gebruik van IV anti-infectieuze middelen geassocieerd met een klinische diagnose van febrile neutropenie was lager in de pegfilgrastimgroep dan in de placebogroep (1 % versus 14 %, $p < 0,001$; en 2 % versus 10 %, $p < 0,001$).

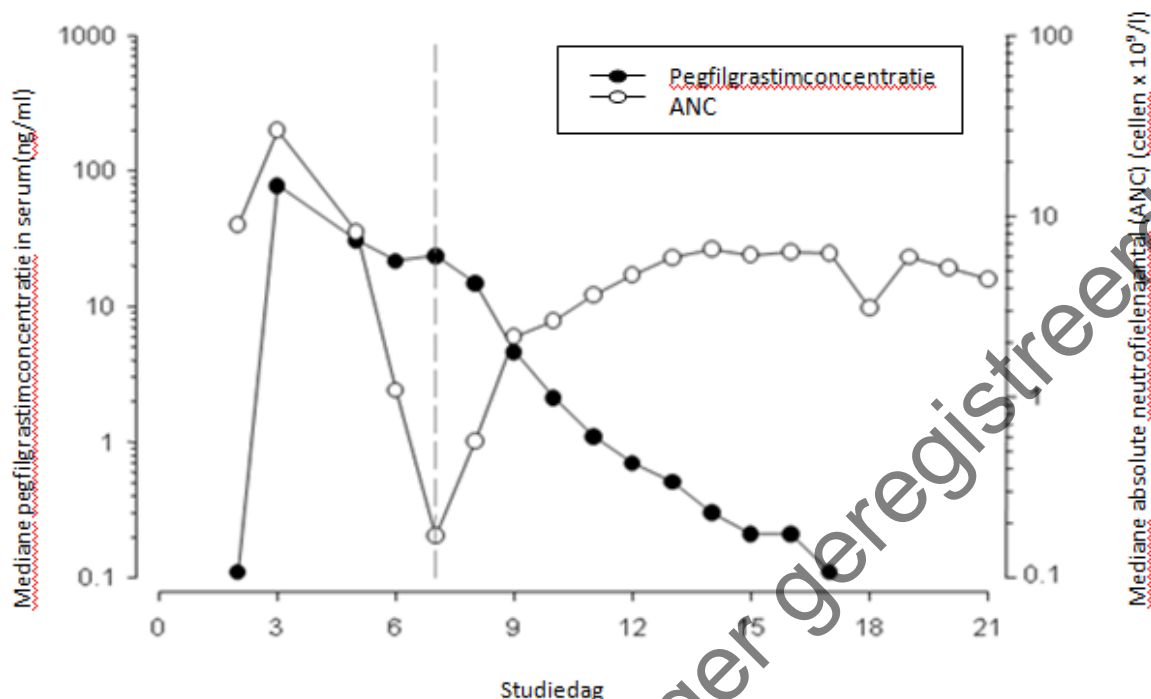
Een klein ($n = 83$) fase II, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek bij patiënten die chemotherapie ontvingen voor *de novo* acute myeloïde leukemie vergeleek pegfilgrastim (enkelvoudige dosis van 6 mg) met filgrastim, toegediend gedurende inductie chemotherapie. De mediane tijd tot herstel van ernstige neutropenie werd geschat op 22 dagen in beide behandelgroepen. Het langetermijnresultaat werd niet bestudeerd (zie rubriek 4.4).

In een fase II ($n = 37$), multicenter, gerandomiseerd, open-label onderzoek bij pediatrische patiënten met een sarcoom die met 100 µg/kg pegfilgrastim behandeld werden volgens de eerste chemotherapie cyclus met vincristine, doxorubicine en cyclofosfamide (VAdriaC/IE), werd een langere duur van ernstige neutropenie (neutrofielen $< 0,5 \times 10^9$) waargenomen bij kinderen in de leeftijd van 0-5 jaar (8,9 dagen) dan bij kinderen in de leeftijd van 6-11 jaar en 12-21 jaar (respectievelijk 6 dagen en 3,7 dagen) en volwassenen. Tevens werd een hogere incidentie van febrile neutropenie waargenomen bij kinderen in de leeftijd van 0-5 jaar (75%) dan bij kinderen in de leeftijd van 6-11 jaar en 12-21 jaar (respectievelijk 70% en 33%) en volwassenen (zie rubriek 4.8 en 5.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na één enkele subcutane dosis pegfilgrastim, wordt de piekserumconcentratie van pegfilgrastim 16 tot 120 uur na toediening bereikt. Na myelosuppressieve chemotherapie blijft de serumconcentratie van pegfilgrastim gehandhaafd tijdens de periode van neutropenie. Er is geen lineair verband tussen de eliminatie en de dosis van pegfilgrastim. De serumklaring van pegfilgrastim neemt af bij een hogere dosis. Pegfilgrastim lijkt voornamelijk te worden geëlimineerd door neutrofielgemedieerde klaring, die verzadigd raakt bij hogere dosering. Consistent met een zelfregulerend klaringsmechanisme neemt de serumconcentratie van pegfilgrastim snel af zodra het aantal neutrofielen begint te herstellen (zie figuur 1).

Figuur 1. Profiel van de mediane serumconcentratie van pegfilgrastim en het absolute neutrofielenaantal (ANC) bij patiënten behandeld met chemotherapie na één enkele injectie van 6 mg



Vanwege het neutrofiel-gemedieerde klarringsmechanisme wordt niet verwacht dat de farmacokinetiek van pegfilgrastim beïnvloed wordt door lever- of nierfunctiestoornissen. In een open-label onderzoek (n = 31) met een enkelvoudige dosis hadden diverse stadia van nierfunctiestoornis, met inbegrip van terminale nierinsufficiëntie, geen invloed op de farmacokinetiek van pegfilgrastim.

Ouderen

Beperkte gegevens duiden erop dat de farmacokinetiek van pegfilgrastim bij ouderen (> 65 jaar) vergelijkbaar is met die bij volwassenen.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van pegfilgrastim werd bestudeerd bij 37 pediatrische patiënten met sarcoom die behandeld werden met 100 µg/kg pegfilgrastim na VAdriaC/IE-chemotherapie. De jongste leeftijdsgroep (0-5 jaar) had een hogere gemiddelde blootstelling aan pegfilgrastim (AUC) ($\pm$ standaarddeviatie) ($47,9 \pm 22,5$ µg·uur/ml) dan kinderen in de leeftijd van 6-11 jaar en 12-21 jaar (respectievelijk $22,0 \pm 13,1$ µg·uur/ml en $29,3 \pm 23,2$ µg·uur/ml) (zie rubriek 5.1). Met uitzondering van de jongste leeftijdsgroep (0-5 jaar) bleek de gemiddelde AUC bij pediatrische patiënten gelijk te zijn aan die van volwassen patiënten met hoog-risico stadium II-IV borstkanker die behandeld werden met 100 µg/kg pegfilgrastim na doxorubicine/docetaxel (zie rubriek 4.8 en 5.1).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering toonden de verwachte farmacologische effecten, zoals toename van het aantal leukocyten, myeloïde hyperplasie in het beenmerg, extramedullaire hematopoëse en miltvergroting.

Er zijn geen bijwerkingen waargenomen bij nakomelingen van ratten die, tijdens de zwangerschap, pegfilgrastim subcutaan toegediend kregen. Bij konijnen is echter aangetoond dat pegfilgrastim bij cumulatieve doses van ongeveer 4 maal de aanbevolen dosis voor mensen embryonale/foetale toxiciteit (embryooverlies) veroorzaakt, wat niet optrad wanneer zwangere konijnen werden

blootgesteld aan de aanbevolen dosis voor mensen. In onderzoeken bij ratten is aangetoond dat pegfilgrastim de placenta kan passeren. Onderzoeken bij ratten wezen uit dat de voortplantingsprestaties, vruchtbaarheid, oestrische cyclus, de dagen tussen paarvorming en coïtus, en intra-uteriene overleving niet werden beïnvloed door subcutaan toegediend pegfilgrastim. De relevantie van deze resultaten voor mensen is niet bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumacetaat*
Sorbitol (E420)
Polysorbaat 20
Water voor injecties

* Natriumacetaat wordt gevormd door titratie van ijsazijnzuur met natriumhydroxide.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen, in het bijzonder oplossingen van natriumchloride.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Ristempa mag eenmalig, maximaal 72 uur, blootgesteld worden aan kamertemperatuur (niet boven 30°C). Ristempa dat langer dan 72 uur op kamertemperatuur is gehouden, dient te worden vernietigd.

Niet in de vriezer bewaren. Eenmalige accidentele blootstelling aan temperaturen onder het vriespunt gedurende minder dan 24 uur, heeft geen negatieve invloed op de stabiliteit van Ristempa.

De container in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Voorgevulde spuit (glas type I), met een rubberen stop en een roestvrijstalen naald met of zonder automatische naaldbeschermer.

De naalddop van de voorgevulde spuit bevat droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex) (zie rubriek 4.4).

Elke voorgevulde spuit bevat 0,6 ml oplossing voor injectie. Verpakkingsgrootte van één voorgevulde spuit, in ofwel een blisterverpakking ofwel een niet-blisterverpakking.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Voorafgaand aan de toediening dient de Ristempa-oplossing visueel onderzocht te worden op deeltjes. Alleen heldere en kleurloze oplossingen mogen geïnjecteerd worden.

Door krachtig schudden kan pegfilgrastim neerslaan, waardoor het biologisch inactief wordt.

Laat de voorgevulde spuit op kamertemperatuur komen alvorens te injecteren.

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

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

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Nederland

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

EU/1/15/996/001 Blisterverpakking met 1 spuit
EU/1/15/996/002 Niet-blisterverpakking met 1 spuit
EU/1/15/996/003 Blisterverpakking met 1 spuit met naaldbeschermer

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: april 2015

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(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT(EN) 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(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten van de biologisch werkzame stof

Amgen Inc.
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks
CA 91320
Verenigde Staten

Amgen Manufacturing Limited
P.O. Box 4060
Road 31 km. 24.6
Juncos
Puerto Rico 00777-4060
Verenigde Staten

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Ierland

In de gedrukte bijsluiter 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 (PSUR's)

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

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

- **Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)**

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

Een RMP-update wordt ingediend:

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

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

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING VOOR SPIJT IN BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ristempa 6 mg oplossing voor injectie
Pegfilgrastim

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke voorgevulde spuit bevat 6 mg pegfilgrastim in 0,6 ml (10 mg/ml) oplossing voor injectie.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: natriumacetaat, sorbitol (E420), polysorbaat 20, water voor injecties. Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik (0,6 ml).
Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit met automatische naaldbeschermer voor eenmalig gebruik (0,6 ml).
Verpakking per stuk.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor subcutaan gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Belangrijk: Lees voor het gebruik van de voorgevulde spuit de bijsluiter.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Vermijd krachtig schudden.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

De container in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

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

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nederland

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

EU/1/15/996/001 1 verpakking

EU/1/15/996/003 1 verpakking met naaldbeschermer

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

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

Ristempa

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING MET SPIJT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ristempa 6 mg injectievloeistof
Pegfilgrastim

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Amgen Europe B.V.

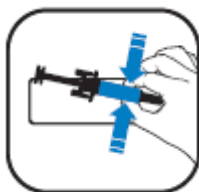
3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. OVERIGE



GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET SPIJT IN BLISTERVERPAKKING

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

Ristempa 6 mg
Pegfilgrastim
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,6 ml

6. OVERIGE

Amgen Europe B.V.

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING VOOR SPIJT ZONDER BLISTERVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ristempa 6 mg oplossing voor injectie
Pegfilgrastim

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke voorgevulde spuit bevat 6 mg pegfilgrastim in 0,6 ml (10 mg/ml) oplossing voor injectie.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: natriumacetaat, sorbitol (E420), polysorbaat 20, water voor injecties. Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit voor éénmalig gebruik (0,6 ml).
Verpakking per stuk.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor subcutaan gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

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

Vermijd krachtig schudden.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
De container in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

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

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Nederland

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

EU/1/15/996/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Ristempa

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET SPIJT ZONDER BLISTERVERPAKKING

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

Ristempa 6 mg injectievloeistof
Pegfilgrastim
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,6 ml

6. OVERIGE

Amgen Europe B.V.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Ristempa 6 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit pegfilgrastim

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

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 Ristempa 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

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

Ristempa bevat de werkzame stof pegfilgrastim. Pegfilgrastim is een eiwit dat door middel van biotechnologie geproduceerd wordt in bacteriën genaamd *E. coli*. Het behoort tot een groep eiwitten die “cytokinen” genoemd worden en het lijkt sterk op een natuurlijk eiwit (granulocytkoloniestimulerende factor) dat door uw eigen lichaam wordt gemaakt.

Ristempa wordt gebruikt om de duur van neutropenie (laag aantal witte bloedcellen) en het optreden van febriele neutropenie (laag aantal witte bloedcellen gepaard gaande met koorts) te verminderen. Deze kunnen veroorzaakt worden door het gebruik van cytotoxische chemotherapie (geneesmiddelen die snel groeiende cellen vernietigen). De witte bloedcellen zijn belangrijk, omdat zij uw lichaam helpen infecties te bestrijden. Deze cellen zijn zeer gevoelig voor de effecten van chemotherapie waardoor het aantal van deze cellen in uw lichaam kan verminderen. Indien het aantal witte bloedcellen daalt tot een laag niveau kan het zijn dat er niet meer genoeg in uw lichaam zijn om bacteriën te bestrijden en loopt u een groter risico op infecties.

Uw arts heeft u Ristempa voorgeschreven om uw beenmerg (het deel van het bot dat bloedcellen aanmaakt) te stimuleren om meer witte bloedcellen aan te maken die uw lichaam helpen om infecties te bestrijden.

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 pegfilgrastim, filgrastim, eiwitten afkomstig van *E. coli*, of één van de andere stoffen in dit geneesmiddel.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

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

- als u een allergische reactie heeft, waaronder zwakte, daling van de bloeddruk, bemoeilijkte ademhaling, opgezwollen gezicht (anafylaxie), roodheid en blozen, huiduitslag en jeukende huidgebieden;
- als u allergisch bent voor latex. De naalddop van de voorgevulde spuit bevat een derivaat van latex en kan ernstige allergische reacties veroorzaken;
- als u hoest, koorts heeft en moeite heeft met ademen. Dit kan een symptoom zijn van “Adult Respiratory Distress Syndrome” (ARDS);
- als u een van de volgende bijwerkingen of een combinatie daarvan heeft:
 - 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.

Dit kunnen symptomen zijn van een aandoening genaamd “capillaireleksyndroom” waarbij bloed uit de kleine bloedvaten in uw lichaam lekt. Zie rubriek 4;

- als u pijn krijgt linksboven in de buik of in de punt van uw schouder. Dit kan een aanwijzing zijn van een probleem met uw milt (splenomegalie);
- als u onlangs een ernstige longinfectie (pneumonie), vocht in de longen (longoedeem), ontsteking van de longen (longfibrose) of een afwijkende uitslag op een röntgenfoto van de borstkas (longinfiltraat) heeft gehad;
- als u op de hoogte bent van veranderingen in uw bloedbeeld (bijvoorbeeld een verhoogd aantal witte bloedcellen of anemie) of een verlaagd aantal bloedplaatjes, waardoor uw bloed minder gemakkelijk stolt (trombocytopenie). Uw arts wil u mogelijk intensiever in de gaten houden;
- als u sikkelcelziekte heeft. Uw arts wil uw aandoening mogelijk intensiever in de gaten houden;
- als u plotselinge symptomen van allergie heeft, zoals uitslag, jeuk of huiduitslag met hevige jeuk en vorming van bultjes (galbulten) op de huid (netelroos), zwelling van het gezicht, de lippen, de tong of andere delen van het lichaam, kortademigheid, piepende ademhaling of moeite met ademen. Dit kunnen verschijnselen zijn van een ernstige allergische reactie.

Aangezien Ristempa de kleine filters in uw nieren kan beschadigen (glomerulonefritis), zal uw arts uw bloed en urine regelmatig controleren.

Spreek met uw arts over uw risico's om vormen van bloedkanker te ontwikkelen. Als u een vorm van bloedkanker ontwikkelt of een groot risico loopt een vorm van bloedkanker te ontwikkelen, mag u Ristempa niet gebruiken, tenzij uw arts u dat voorschrijft.

Verlies van een behandelingseffect met pegfilgrastim

Als u het verlies van een behandelingseffect, of het onvermogen om een behandelingseffect met pegfilgrastim te behouden ervaart, zal uw arts de redenen hiervoor onderzoeken, bijvoorbeeld of u antilichamen heeft ontwikkeld die de activiteit van pegfilgrastim neutraliseren.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Ristempa nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kortgeleden 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

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel gebruikt. Ristempa is niet getest bij zwangere vrouwen. Het is belangrijk dat u uw arts op de hoogte brengt als u:

- zwanger bent;
- denkt dat u zwanger bent; of
- van plan bent om zwanger te worden.

Als u tijdens behandeling met Ristempa zwanger wordt, vertel dat dan aan uw arts. U kunt aangeraden worden om u aan te melden voor het zwangerschapscontroleprogramma van Amgen. De contactgegevens van de plaatselijke vertegenwoordiger van Amgen staan in rubriek 6 van deze bijsluiter.

Tenzij uw arts u een andere instructie geeft, moet u stoppen met borstvoeding als u Ristempa gebruikt.

Als u tijdens behandeling met Ristempa borstvoeding geeft, vertel dat dan aan uw arts. U kunt aangeraden worden om u aan te melden voor het borstvoedingscontroleprogramma van Amgen. De contactgegevens van de plaatselijke vertegenwoordiger van Amgen staan in rubriek 6 van deze bijsluiter.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Ristempa heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen.

Ristempa bevat sorbitol (E420) en natriumacetaat

Ristempa bevat sorbitol (een type suiker). Indien uw arts u heeft geïnformeerd dat u sommige suikers niet verdraagt, moet u contact opnemen met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per dosis van 6 mg, d.w.z. dat het in wezen natriumvrij is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Ristempa is bestemd voor gebruik bij volwassenen van 18 jaar en ouder.

Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. De aanbevolen dosering is één subcutane injectie (injectie onder de huid) van 6 mg toegediend door middel van een voorgevulde spuit ten minste 24 uur na de laatste dosis chemotherapie aan het einde van elke chemotherapiecyclus.

Ristempa niet krachtig schudden, omdat dit de werking kan aantasten.

Zelf Ristempa toedienen

Uw arts kan beslissen dat het voor u handiger is als u Ristempa zelf injecteert. Uw arts of verpleegkundige zal u tonen hoe u zichzelf kunt injecteren. Probeer niet uzelf te injecteren als u dit niet geleerd is.

Lees de rubriek aan het einde van deze bijsluiter voor de verdere instructies over hoe u zelf te injecteren met Ristempa.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u meer Ristempa heeft gebruikt dan u zou mogen, dient u contact op te nemen met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u een dosis Ristempa vergeten heeft, dient u contact op te nemen met uw arts om te overleggen wanneer u de volgende dosis dient te injecteren.

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.

Vertel het uw arts onmiddellijk als u last heeft van één of meerdere van de volgende bijwerkingen:

- zwelling of opgeblazenheid, wat in verband kan staan met minder vaak plassen, moeite met ademen, zwelling van de buik en een vol gevoel en een algemeen gevoel van vermoeidheid. Deze symptomen treden over het algemeen snel op.

Dit kunnen symptomen zijn van een soms voorkomende (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen) aandoening genaamd "capillaire-lek-syndroom" waarbij bloed uit de kleine bloedvaten in uw lichaam lekt. Het capillaire-lek-syndroom vereist onmiddellijke medische hulp.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen):

- botpijn. Uw arts zal u zeggen wat u kan nemen om de botpijn te verlichten.
- misselijkheid en hoofdpijn.

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen):

- pijn op de injectieplaats.
- pijn in het hele lichaam en pijn in de gewrichten en spieren.
- er kunnen veranderingen voorkomen in uw bloedbeeld, maar die worden gezien bij routinematig bloedonderzoek. Het aantal witte bloedcellen kan voor een korte tijd hoog worden. Het aantal bloedplaatjes kan dalen en dit kan resulteren in bloedingen.

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen):

- allergie-achtige reacties, waaronder roodheid en blozen, huiduitslag en jeukende verheven huidgebieden.
- ernstige allergische reacties, waaronder anafylaxie (zwakte, daling van de bloeddruk, bemoeilijkte ademhaling, opgezet gezicht).
- miltvergroting.
- miltruur. Sommige gevallen van miltruur waren fataal. Het is belangrijk dat u onmiddellijk contact opneemt met uw arts wanneer u pijn voelt in de linker bovenbuik of linker schouder, omdat dit kan verwijzen naar een probleem met uw milt.
- ademhalingsproblemen. Informeer uw arts indien u hoest, koorts en ademhalingsmoeilijkheden heeft.
- Sweetsyndroom (paars gekleurde, gezwollen, pijnlijke afwijkingen aan de ledematen en soms het gezicht en de nek-hals met koorts) is voorgevallen, maar andere factoren kunnen een rol spelen.
- cutane vasculitis (ontsteking van de bloedvaten in de huid).
- schade aan de kleine filters in uw nieren (glomerulonefritis).
- roodheid op de injectieplaats.

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 middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en op het etiket van de 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).

U mag Ristempa uit de koelkast nemen en bewaren bij kamertemperatuur (niet boven 30°C) gedurende een periode van maximaal 3 dagen. Wanneer de spuit uit de koelkast is gehaald en op kamertemperatuur (niet boven 30°C) is gekomen, moet de spuit ofwel binnen 3 dagen gebruikt worden ofwel vernietigd worden.

Niet in de vriezer bewaren. Indien Ristempa per ongeluk één keer maximaal 24 uur ingevroren is geweest, mag het nog worden gebruikt.

De container in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit middel niet als u merkt dat de vloeistof troebel is of deeltjes bevat.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. 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 pegfilgrastim. Elke voorgevulde spuit bevat 6 mg pegfilgrastim in een oplossing van 0,6 ml.
- De andere stoffen in dit middel zijn natriumacetaat, sorbitol (E420), polysorbaat 20 en water voor injecties. Zie rubriek 2.

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

Ristempa is een heldere, kleurloze oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (6 mg/0,6 ml).

Elke verpakking bevat 1 voorgevulde spuit van type I glas met een daarop bevestigde roestvrijstalen naald en naalddop. De spuiten zijn verkrijgbaar in een blisterverpakking of een niet-blisterverpakking.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Nederland

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Nederland

Fabrikant:

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Ierland

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

s.a. Amgen n.v.
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

България

Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Danmark

Amgen filial af Amgen AB, Sverige
Tlf: +45 39617500

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilnius filialas
Tel: +372 5125 501

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ.: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilnius filialas
Tel: +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Magyarország

Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Malta

Amgen B.V.
The Netherlands
Tel: +31 (0)76 5732500

Nederland

Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220550

Hrvatska

Amgen d.o.o.
Tel: +385 (1) 562 57 20

Ireland

Amgen Limited
United Kingdom
Tel: +44 (0)1223 420305

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

Papaellinas & Co Ltd
Τηλ.: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 292 84807

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 33 321 13 22

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

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

Instructies voor het injecteren met de Ristempa voorgevulde spuit

Deze rubriek bevat informatie over hoe u uzelf Ristempa injecteert. Het is belangrijk dat u niet probeert om uzelf te injecteren tot uw arts, verpleegkundige of apotheker u dit heeft geleerd. Als u vragen heeft over het toedienen van de injectie, raadpleeg dan uw arts, verpleegkundige of apotheker.

Hoe gebruikt u of de persoon die u injecteert de Ristempa voorgevulde spuit?

U moet uzelf injecteren in het weefsel net onder de huid. Dit noemt men een subcutane injectie.

Benodigdheden

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

- een voorgevulde spuit Ristempa; en
- alcoholdoekjes of iets vergelijkbaars.

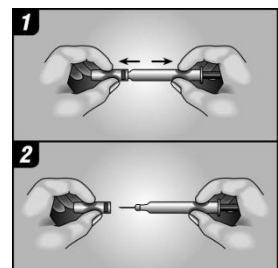
Wat moet ik doen voordat ik mezelf een onderhuidse injectie met Ristempa geef?

1. Neem de voorgevulde spuit Ristempa uit de koelkast.
2. De voorgevulde spuit niet schudden.
3. Verwijder de dop **niet** eerder van de naald dan u gereed bent om te injecteren.
4. Controleer de uiterste houdbaarheidsdatum op het etiket van de voorgevulde spuit (EXP.). Gebruik de spuit niet na de laatste dag van de vermelde maand.
5. Controleer hoe Ristempa eruitziet. Het moet een heldere en kleurloze vloeistof zijn. Als het deeltjes bevat, mag u het product niet gebruiken.
6. Het injecteren verloopt minder onaangenaam wanneer u de voorgevulde spuit 30 minuten op kamertemperatuur laat komen. U kunt de voorgevulde spuit ook enkele minuten voorzichtig in uw hand houden. Warm Ristempa op **geen enkele** andere manier op (warm Ristempa bijvoorbeeld niet op in de magnetron of in warm water).
7. **Was uw handen grondig.**
8. Kies een comfortabele, goed verlichte schone plaats en leg alles wat u nodig heeft binnen handbereik.

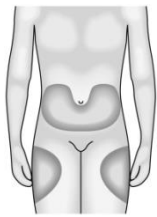
Hoe bereid ik mijn injectie met Ristempa voor?

Voor u Ristempa injecteert, moet u het volgende doen:

1. Houd de cilinder van de spuit vast en verwijder voorzichtig zonder draaien de dop van de naald. Trek de dop recht weg zoals aangeduid in figuur 1 en 2. Raak de naald niet aan en duw de zuiger niet in.
2. Het kan voorkomen dat er een kleine luchtbel in de voorgevulde spuit aanwezig is. U hoeft deze niet te verwijderen voordat u injecteert. Injecteren van de oplossing met de luchtbel is ongevaarlijk.
3. De voorgevulde spuit is nu klaar voor gebruik.



Waar moet ik de injectie toedienen?



De meest geschikte plaatsen om uzelf te injecteren zijn:

- het bovendee van de dijen, en
- de buik, met uitzondering van de zone rond de navel.

Als u door iemand anders wordt geïnjecteerd, kan ook de achterzijde van uw armen gebruikt worden.

Hoe dien ik mijn injectie toe?

1. Maak uw huid schoon met een alcoholdoekje.
2. Trek de huid tussen uw duim en wijsvinger omhoog (zonder in de huid te knijpen). Steek de naald in de huid.
3. Duw de zuiger langzaam met constante druk naar beneden. Duw de zuiger helemaal in om alle vloeistof te injecteren.
4. Verwijder, nadat de vloeistof is geïnjecteerd, de naald en laat de huid los.
5. Als u een druppeltje bloed ziet op de injectieplaats kunt u dit wegdeppen met een watje of tissue. Wrijf niet over de injectieplaats. Zo nodig kunt u een pleister op de injectieplaats doen.
6. Als er Ristempa in de spuit achtergebleven is, gebruik die dan niet meer.

Denk eraan

Gebruik elke spuit maar voor één injectie. Als u problemen heeft, vraag dan uw arts of verpleegkundige om hulp en advies.

Afvoeren van gebruikte spuiten

- Plaats de dop niet terug op gebruikte naalden.
- Gebruikte spuiten buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- De gebruikte spuiten dienen weggegooid te worden in overeenstemming met de lokale wetgeving. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Ristempa 6 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit pegfilgrastim

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

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 veel last 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 Ristempa 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

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

Ristempa bevat de werkzame stof pegfilgrastim. Pegfilgrastim is een eiwit dat door middel van biotechnologie geproduceerd wordt in bacteriën genaamd *E. coli*. Het behoort tot een groep eiwitten die “cytokinen” genoemd worden en het lijkt sterk op een natuurlijk eiwit (granulocytkoloniestimulerende factor) dat door uw eigen lichaam wordt gemaakt.

Ristempa wordt gebruikt om de duur van neutropenie (laag aantal witte bloedcellen) en het optreden van febriele neutropenie (laag aantal witte bloedcellen gepaard gaande met koorts) te verminderen. Deze kunnen veroorzaakt worden door het gebruik van cytotoxische chemotherapie (geneesmiddelen die snel groeiende cellen vernietigen). De witte bloedcellen zijn belangrijk omdat zij uw lichaam helpen infecties te bestrijden. Deze cellen zijn zeer gevoelig voor de effecten van chemotherapie waardoor het aantal van deze cellen in uw lichaam kan verminderen. Indien het aantal witte bloedcellen daalt tot een laag niveau kan het zijn dat er niet meer genoeg in uw lichaam zijn om bacteriën te bestrijden en loopt u een groter risico op infecties.

Uw arts heeft u Ristempa voorgeschreven om uw beenmerg (het deel van het bot dat bloedcellen aanmaakt) te stimuleren om meer witte bloedcellen aan te maken die uw lichaam helpen om infecties te bestrijden.

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 pegfilgrastim, filgrastim, eiwitten afkomstig van *E. coli*, of één van de andere stoffen in dit geneesmiddel.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

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

- als u een allergische reactie heeft, waaronder zwakte, daling van de bloeddruk, bemoeilijkte ademhaling, opgezwollen gezicht (anafylaxie), roodheid en blozen, huiduitslag en jeukende huidgebieden;
- als u allergisch bent voor latex. De naalddop van de voorgevulde spuit bevat een derivaat van latex en kan ernstige allergische reacties veroorzaken;
- als u hoest, koorts heeft en moeite heeft met ademen. Dit kan een symptoom zijn van “Adult Respiratory Distress Syndrome” (ARDS);
- als u een van de volgende bijwerkingen of een combinatie daarvan heeft:
 - 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.

Dit kunnen symptomen zijn van een aandoening genaamd “capillaireleksyndroom” waarbij bloed uit de kleine bloedvaten in uw lichaam lekt. Zie rubriek 4;

- als u pijn krijgt linksboven in de buik of in de punt van uw schouder. Dit kan een aanwijzing zijn van een probleem met uw milt (splenomegalie);
- als u onlangs een ernstige longinfectie (pneumonie), vocht in de longen (longoedeem), ontsteking van de longen (longfibrose) of een afwijkende uitslag op een röntgenfoto van de borstkas (longinfiltraat) heeft gehad;
- als u op de hoogte bent van veranderingen in uw bloedbeeld (bijvoorbeeld een verhoogd aantal witte bloedcellen of anemie) of een verlaagd aantal bloedplaatjes, waardoor uw bloed minder gemakkelijk stolt (trombocytopenie). Uw arts wil u mogelijk intensiever in de gaten houden;
- als u sikkelcelziekte heeft. Uw arts wil uw aandoening mogelijk intensiever in de gaten houden;
- als u plotselinge symptomen van allergie heeft, zoals uitslag, jeuk of huiduitslag met hevige jeuk en vorming van bultjes (galbulten) op de huid (netelroos), zwelling van het gezicht, de lippen, de tong of andere delen van het lichaam, kortademigheid, piepende ademhaling of moeite met ademen. Dit kunnen verschijnselen zijn van een ernstige allergische reactie.

Aangezien Ristempa de kleine filters in uw nieren kan beschadigen (glomerulonefritis), zal uw arts uw bloed en urine regelmatig controleren.

Spreek met uw arts over uw risico's om vormen van bloedkanker te ontwikkelen. Als u een vorm van bloedkanker ontwikkelt of een groot risico loopt een vorm van bloedkanker te ontwikkelen, mag u Ristempa niet gebruiken, tenzij uw arts u dat voorschrijft.

Verlies van een behandelingseffect met pegfilgrastim

Als u het verlies van een behandelingseffect, of het onvermogen om een behandelingseffect met pegfilgrastim te behouden ervaart, zal uw arts de redenen hiervoor onderzoeken, bijvoorbeeld of u antilichamen heeft ontwikkeld die de activiteit van pegfilgrastim neutraliseren.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Ristempa nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kortgeleden 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

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel gebruikt. Ristempa is niet getest bij zwangere vrouwen. Het is belangrijk dat u uw arts op de hoogte brengt als u:

- zwanger bent;
- denkt dat u zwanger bent; of
- van plan bent om zwanger te worden.

Als u tijdens behandeling met Ristempa zwanger wordt, vertel dat dan aan uw arts. U kunt aangeraden worden om u aan te melden voor het zwangerschapscontroleprogramma van Amgen. De contactgegevens van de plaatselijke vertegenwoordiger van Amgen staan in rubriek 6 van deze bijsluiter.

Tenzij uw arts u een andere instructie geeft, moet u stoppen met borstvoeding als u Ristempa gebruikt.

Als u tijdens behandeling met Ristempa borstvoeding geeft, vertel dat dan aan uw arts. U kunt aangeraden worden om u aan te melden voor het borstvoedingscontroleprogramma van Amgen. De contactgegevens van de plaatselijke vertegenwoordiger van Amgen staan in rubriek 6 van deze bijsluiter.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Ristempa heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen.

Ristempa bevat sorbitol (E420) en natriumacetaat

Ristempa bevat sorbitol (een type suiker). Indien uw arts u heeft geïnformeerd dat u sommige suikers niet verdraagt, moet u contact opnemen met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per dosis van 6 mg, d.w.z. dat het in wezen natriumvrij is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Ristempa is bestemd voor gebruik bij volwassenen van 18 jaar en ouder.

Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. De aanbevolen dosering is één subcutane injectie (injectie onder de huid) van 6 mg toegediend door middel van een voorgevulde spuit ten minste 24 uur na de laatste dosis chemotherapie aan het einde van elke chemotherapiecyclus.

Ristempa niet krachtig schudden, omdat dit de werking kan aantasten.

Zelf Ristempa toedienen

Uw arts kan beslissen dat het voor u handiger is als u Ristempa zelf injecteert. Uw arts of verpleegkundige zal u tonen hoe u zichzelf kunt injecteren. Probeer niet uzelf te injecteren als u dit niet geleerd is.

Lees de rubriek aan het einde van deze bijsluiter voor de verdere instructies over hoe u zelf te injecteren met Ristempa.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u meer Ristempa heeft gebruikt dan u zou mogen, dient u contact op te nemen met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u een dosis Ristempa vergeten heeft, dient u contact op te nemen met uw arts om te overleggen wanneer u de volgende dosis dient te injecteren.

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.

Vertel het uw arts onmiddellijk als u last heeft van één of meerdere van de volgende bijwerkingen:

- zwelling of opgeblazenheid, wat in verband kan staan met minder vaak plassen, moeite met ademen, zwelling van de buik en een vol gevoel en een algemeen gevoel van vermoeidheid. Deze symptomen treden over het algemeen snel op.

Dit kunnen symptomen zijn van een soms voorkomende (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen) aandoening genaamd "capillaire-lek-syndroom" waarbij bloed uit de kleine bloedvaten in uw lichaam lekt. Het capillaire-lek-syndroom vereist onmiddellijke medische hulp.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen):

- botpijn. Uw arts zal u zeggen wat u kan nemen om de botpijn te verlichten.
- misselijkheid en hoofdpijn.

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen):

- pijn op de injectieplaats.
- pijn in het hele lichaam en pijn in gewrichten en spieren.
- er kunnen veranderingen voorkomen in uw bloedbeeld, maar die worden gezien bij routinematig bloedonderzoek. Het aantal witte bloedcellen kan voor een korte tijd hoog worden. Het aantal bloedplaatjes kan dalen en dit kan resulteren in bloedingen.

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen):

- allergie-achtige reacties, waaronder roodheid en blozen, huiduitslag en jeukende verheven huidgebieden.
- ernstige allergische reacties, waaronder anafylaxie (zwakte, daling van de bloeddruk, bemoeilijkte ademhaling, opgezet gezicht).
- miltvergroting.
- miltruur. Sommige gevallen van miltruur waren fataal. Het is belangrijk dat u onmiddellijk contact opneemt met uw arts wanneer u pijn voelt in de linker bovenbuik of linker schouder, omdat dit kan verwijzen naar een probleem met uw milt.
- ademhalingsproblemen. Informeer uw arts indien u hoest, koorts en ademhalingsmoeilijkheden heeft.
- Sweetsyndroom (paars gekleurde, gezwollen, pijnlijke afwijkingen aan de ledematen en soms het gezicht en de nek-hals met koorts) is voorgevallen, maar andere factoren kunnen een rol spelen.
- cutane vasculitis (ontsteking van de bloedvaten in de huid).
- schade aan de kleine filters in uw nieren (glomerulonefritis).
- roodheid op de injectieplaats.

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 middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en op het etiket van de spuit na EXP. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

U mag Ristempa uit de koelkast nemen en bewaren bij kamertemperatuur (niet boven 30°C) gedurende een periode van maximaal 3 dagen. Wanneer de spuit uit de koelkast is gehaald en op kamertemperatuur (niet boven 30°C) is gekomen, moet de spuit ofwel binnen 3 dagen gebruikt worden ofwel vernietigd worden.

Niet in de vriezer bewaren. Indien Ristempa per ongeluk één keer maximaal 24 uur ingevroren is geweest, mag het nog worden gebruikt.

De container in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit middel niet als u merkt dat de vloeistof troebel is of deeltjes bevat.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. 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 pegfilgrastim. Elke voorgevulde spuit bevat 6 mg pegfilgrastim in een oplossing van 0,6 ml.
- De andere stoffen in dit middel zijn natriumacetaat, sorbitol (E420), polysorbaat 20 en water voor injecties. Zie rubriek 2.

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

Ristempa is een heldere, kleurloze oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (6 mg/0,6 ml).

Elke verpakking bevat 1 voorgevulde spuit van type I glas met een daarop bevestigde roestvrijstalen naald en naalddop. De spuiten zijn verkrijgbaar met een automatische naaldbeschermer.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nederland

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Nederland

Fabrikant:

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Ierland

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

s.a. Amgen n.v.
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

България

Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Danmark

Amgen filial af Amgen AB, Sverige
Tlf: +45 39617500

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilnius filialas
Tel: +372 5125 501

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ.: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilnius filialas
Tel: +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Magyarország

Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Malta

Amgen B.V.
The Netherlands
Tel: +31 (0)76 5732500

Nederland

Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220550

Hrvatska

Amgen d.o.o.
Tel: +385 (1) 562 57 20

Ireland

Amgen Limited
United Kingdom
Tel: +44 (0)1223 420305

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

Papaellinas & Co Ltd
Τηλ.: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 292 84807

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 33 321 13 22

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

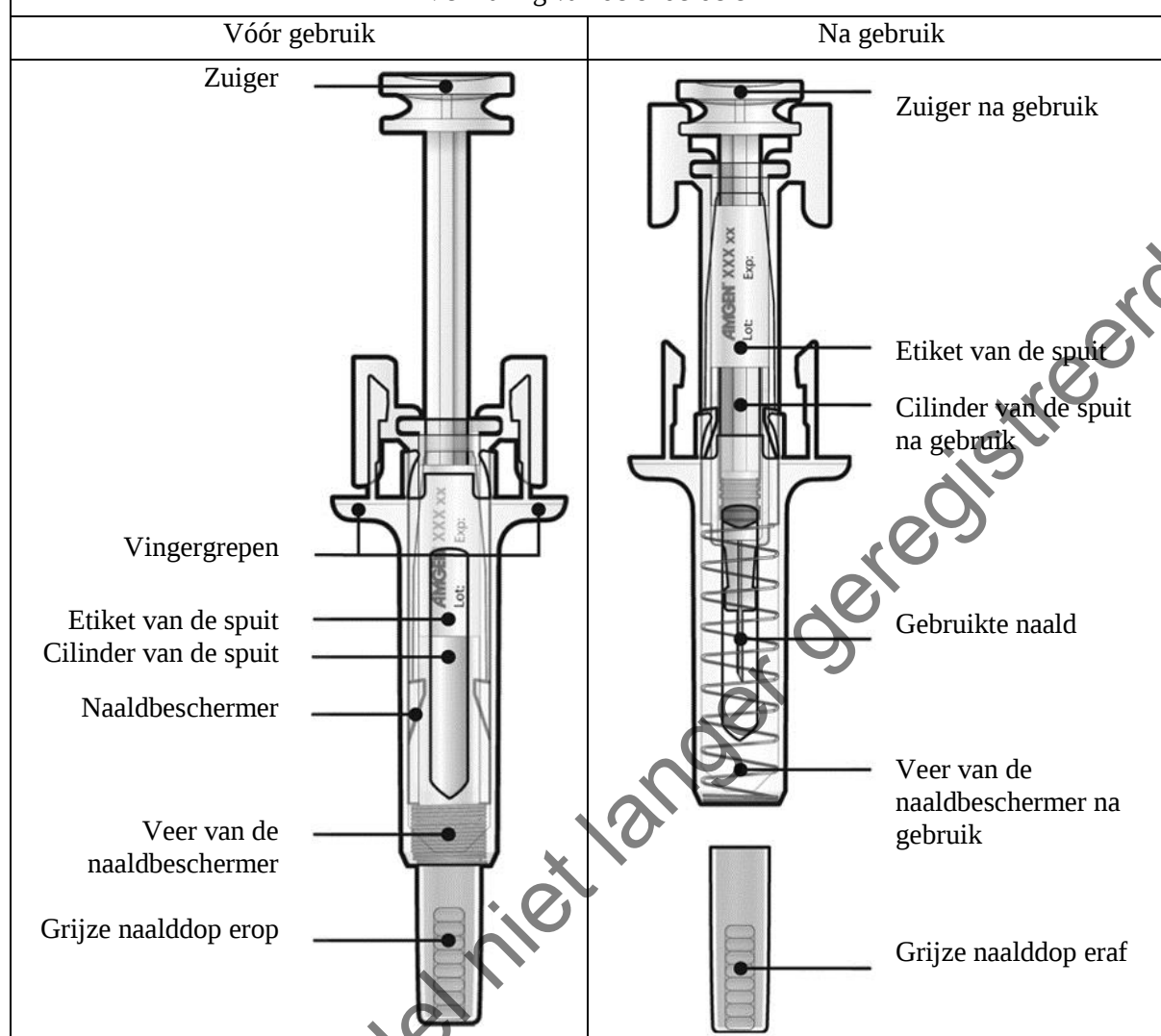
Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

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

Gebruiksaanwijzing:

Verklaring van de onderdelen



Belangrijk

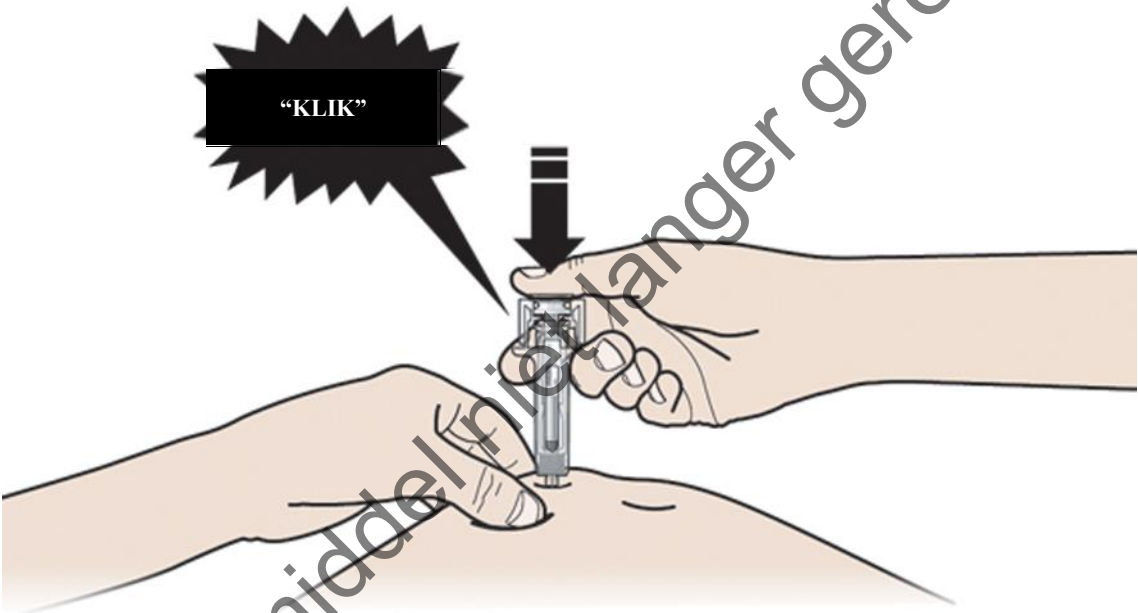
Lees eerst deze belangrijke informatie voordat u een Ristempa voorgevulde spuit met automatische naaldbeschermer gebruikt:

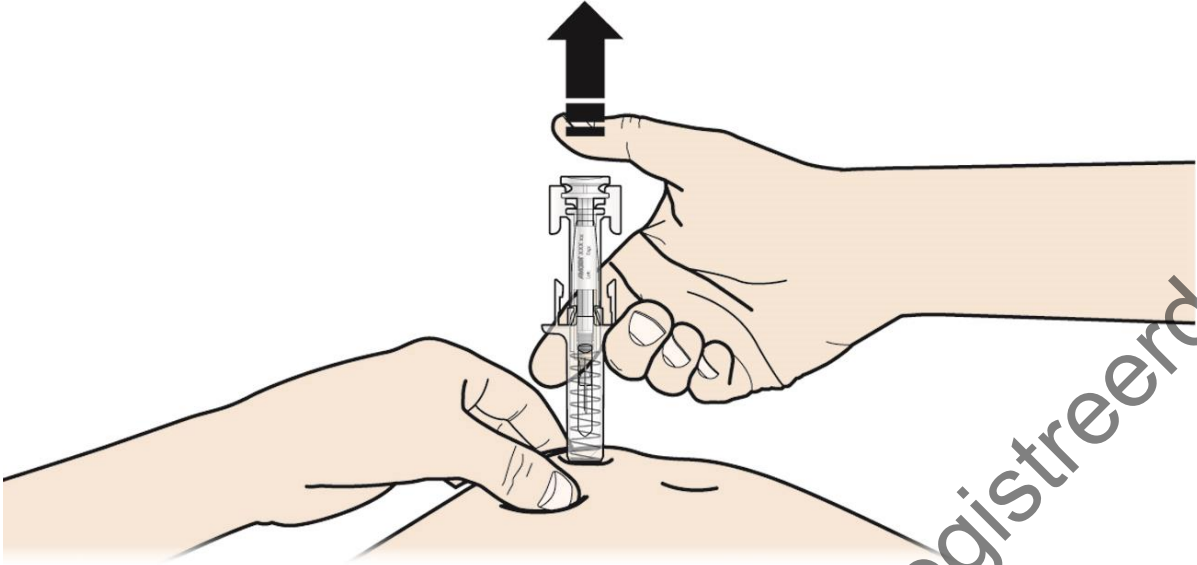
- Het is belangrijk dat u niet probeert uzelf te injecteren voordat uw arts of andere zorgverlener u dit heeft geleerd.
- Ristempa wordt toegediend als een injectie in het weefsel vlak onder de huid (subcutane injectie).
- Vertel het uw arts als u allergisch bent voor latex. De naalddop op de voorgevulde spuit bevat een derivaat van latex en kan ernstige allergische reacties veroorzaken.
- ✗ **Verwijder** de grijze naalddop van de voorgevulde spuit **niet** voordat u klaar bent om te injecteren.
- ✗ **Gebruik** de voorgevulde spuit **niet** als deze op een hard oppervlak is gevallen. Gebruik een nieuwe voorgevulde spuit en neem contact op met uw arts of andere zorgverlener.
- ✗ **Probeer niet** om de voorgevulde spuit te activeren voordat u de injectie gaat toedienen.
- ✗ **Probeer niet** om de doorzichtige naaldbeschermer van de voorgevulde spuit af te halen.
- ✗ **Probeer niet** om het afneembare etiket op de cilinder van de voorgevulde spuit te verwijderen voordat u de injectie toedient.

Neem contact op met uw arts of andere zorgverlener als u nog vragen heeft.

Stap 1: Voorbereiden	
A	Haal de blister met voorgevulde spuit uit de verpakking en leg klaar wat u nodig heeft voor uw injectie: alcoholdoekjes, een watje of gaasje, een pleister en een naaldcontainer (niet inbegrepen). Laat de voorgevulde spuit gedurende 30 minuten op kamertemperatuur komen. Hierdoor zal de injectie comfortabeler zijn. Was uw handen grondig met water en zeep. Leg de nieuwe voorgevulde spuit en de andere benodigdheden op een schoon en goed verlicht oppervlak. ✗ Probeer niet om de spuit door middel van een warmtebron, zoals heet water of de magnetron, op te warmen. ✗ De voorgevulde spuit niet blootstellen aan direct zonlicht. ✗ De voorgevulde spuit niet schudden. • Voorgevulde spuiten buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
B	Open de blisterverpakking door de afsluitfolie los te trekken. Pak de voorgevulde spuit op bij de naaldbeschermer om deze uit de verpakking te halen. Hier vastpakken Om redenen van veiligheid: ✗ Niet de zuiger vastpakken. ✗ Niet de grijze naalddop vastpakken.
C	Controleer het geneesmiddel en de voorgevulde spuit. ✗ De voorgevulde spuit niet gebruiken indien: • Het geneesmiddel troebel is of deeltjes bevat. De vloeistof moet helder en kleurloos zijn. • Er een onderdeel gebarsten of kapot lijkt te zijn. • De grijze naalddop ontbreekt of niet goed vastzit. • De uiterste houdbaarheidsdatum op het etiket is verstreken tot na de laatste dag van de genoemde maand. Neem in alle bovengenoemde gevallen contact op met uw arts of andere zorgverlener.

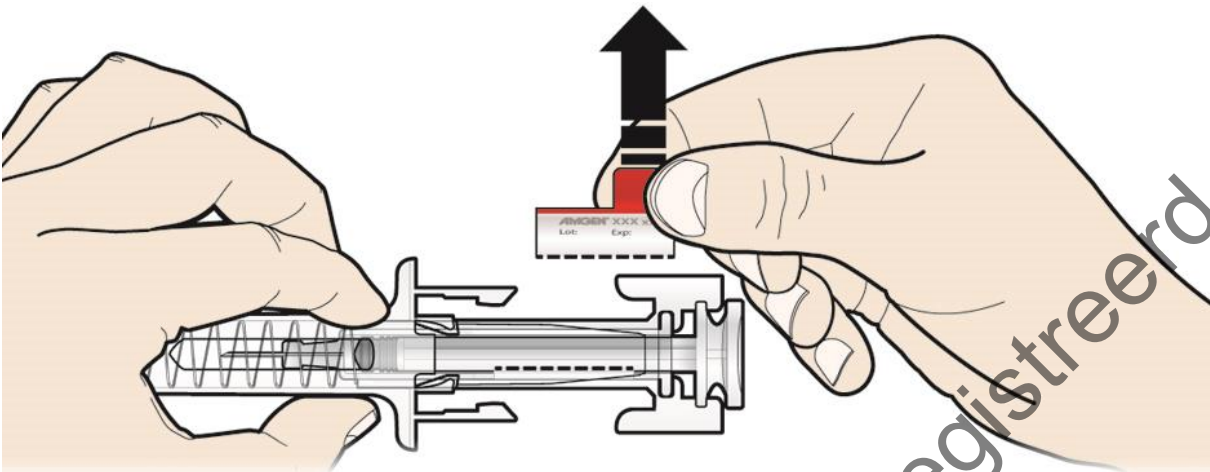
Stap 2: Zich klaarmaken voor de injectie	
A	Was uw handen grondig. Reinig de injectieplaats.
U kunt de injectie toedienen op: • De bovenzijde van het dijbeen. • De buik, echter niet binnen 5 cm rond de navel. • De buitenzijde van de bovenarm (alleen als iemand anders de injectie toedient). Maak de huid op de injectieplaats schoon met een alcoholdoekje. Laat de huid opdrogen. ✗ De injectieplaats niet meer aanraken voordat u de injectie toedient. ⚠ Niet injecteren op plaatsen waar de huid gevoelig, rood of hard is of op een blauwe plek. Vermijd gebieden met littekens of striae.	
B	Trek voorzichtig de grijze naalddop recht van de naald, van het lichaam af gericht.
C	Trek de huid op de injectieplaats tussen duim en wijsvinger omhoog om de huid te spannen.
⚠ Het is belangrijk om de huidplooi te blijven vasthouden tijdens de injectie.	

Stap 3: Injecteren	
A	Houd de huidplooi vast. STEEK de naald in de huid.
	
✗ Het gereinigde huidgebied hierbij niet aanraken.	
B	DUW de zuiger langzaam en met constante druk naar beneden totdat u een 'klik' voelt of hoort. Duw de zuiger helemaal naar beneden door de klik heen.
	
! Het is belangrijk om door de 'klik' heen te duwen om de volledige dosis te injecteren.	

C	LAAT uw duim los. TIL dan pas de spuit op, van de huid af.
 Nadat u de zuiger heeft losgelaten, zal de naaldbeschermer van de voorgevulde spuit de gehele naald afschermen. ✗ De grijze naalddop niet terugplaatsen op gebruikte voorgevulde spuiten.	

Alleen voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg
De merknaam van het toegediende product moet duidelijk geregistreerd worden in het patiëntendossier.

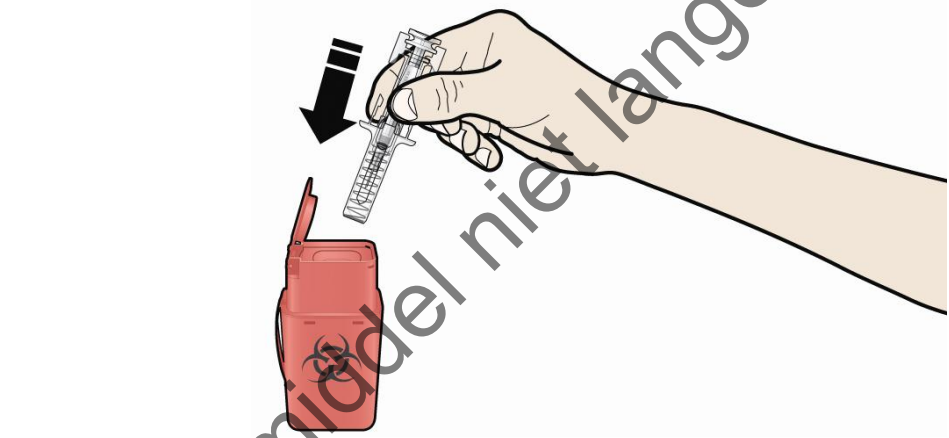
Haal het etiket van de voorgevulde spuit en bewaar dit.



Draai de zuiger om het etiket gemakkelijk te kunnen verwijderen.

Stap 4: Verwijderen

A	Gooi de gebruikte voorgevulde spuit en andere injectiebenodigdheden weg in de naaldcontainer.
----------	---



Geneesmiddelen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften. 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.

De spuit en de naaldcontainer buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

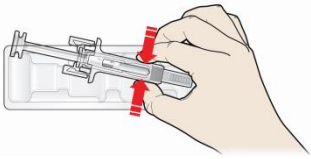
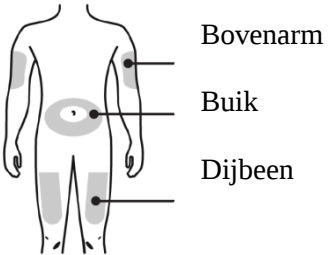
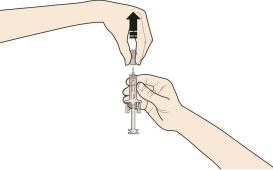
- ✗ De voorgevulde spuit na gebruik **niet opnieuw gebruiken**.
- ✗ Voorgevulde spuiten na gebruik **niet** recyclen en niet in de vuilnisbak gooien.

B	Bekijk de injectieplaats.
----------	---------------------------

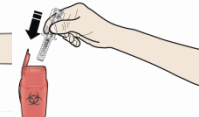
Als u een druppeltje bloed ziet, kunt u dat voorzichtig wegdeppen met een watje of een gaasje. **Wrijf niet** over de injectieplaats. Gebruik een pleister indien nodig.

Afzonderlijke extra bijlage:

Voorkant – Ristempa-handleiding:

NEDERLANDS	Handleiding – Lees voor gebruik alle instructies in de verpakking			
	1	2	3	Bladzijde 1
	 Hier vastpakken	 Bovenarm Buik Dijbeen		Sla om voor de verdere stappen...
	Open de blisterverpakking door de afsluitfolie los te trekken. Pak de voor-gevulde spuit vast bij de naaldbeschermer om deze uit de blisterverpakking te halen.	Was uw handen grondig. Reinig de injectieplaats.	Trek voorzichtig de grijze naalddop recht van de naald, van het lichaam af gericht.	

Achterkant- Ristempa-handleiding:

NEDERLANDS	4	5	6	7	Bladzijde 2
		 “KLIK”			Eerst de voorzijde lezen
	Trek een huidplooi op en houd deze vast. STEEK de naald in de huid.	DUW de zuiger langzaam en met constante druk naar beneden totdat u een ‘klik’ voelt of hoort. Duw de zuiger helemaal naar beneden door de klik heen.	LAAT uw duim los. TIL dan pas de spuit op, weg van de huid.	Gooi de gebruikte voorgevulde spuit en andere injectiebenodigheden weg in de naaldcontainer.	