

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Grastofil 30 ME/0,5 ml oplossing voor injectie/infusie in een voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit bevat 30 miljoen eenheden (ME)/300 microgram filgrastim in 0,5 ml (0,6 mg/ml) oplossing voor injectie/infusie.

Filgrastim is een recombinant gemethionyleerde humane granulocyt-koloniestimulerende factor geproduceerd in *Escherichia coli* (BL21) door recombinant-DNA-technologie.

Hulpstof met bekend effect

Elke ml oplossing bevat 50 mg sorbitol (E420).

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

Grastofil is geïndiceerd voor verkorting van de duur van neutropenie en verlaging van de incidentie van febrile neutropenie bij patiënten die worden behandeld met gangbare cytotoxische chemotherapie voor maligniteiten (met uitzondering van chronische myeloïde leukemie en myelodysplastische syndromen), en verkorting van de duur van neutropenie bij patiënten die myeloablatieve behandeling gevolgd door beenmergtransplantatie ondergaan en van wie wordt aangenomen dat zij een verhoogde kans hebben op langdurige, ernstige neutropenie.

De veiligheid en werkzaamheid van Grastofil bij patiënten die cytotoxische chemotherapie krijgen, zijn bij volwassenen en kinderen vergelijkbaar.

Grastofil is geïndiceerd voor de mobilisatie van perifere bloedvoorlopercellen (PBPC's).

Langdurige toediening van Grastofil is geïndiceerd bij patiënten, volwassenen of kinderen, met ernstige congenitale, cyclische of idiopathische neutropenie, met een absoluut aantal neutrofielen (ANC) van $\leq 0,5 \times 10^9/l$ en een voorgeschiedenis van ernstige of terugkerende infecties, om het aantal neutrofielen te laten toenemen en de incidentie en duur van infectiegerelateerde voorvallen te beperken.

Grastofil is geïndiceerd voor de behandeling van persisterende neutropenie (ANC kleiner dan of gelijk aan $1,0 \times 10^9/l$) bij patiënten met gevorderde HIV-infectie, om het risico op bacteriële infecties te verlagen wanneer andere opties voor de behandeling van neutropenie niet geschikt zijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Grastofil dient uitsluitend te worden gegeven in samenwerking met een oncologisch centrum dat ervaring heeft met behandeling met granulocyt-koloniestimulerende factor (G-CSF) en hematologie, en dat in het bezit is van de nodige diagnostische voorzieningen. De mobilisatie- en

aferese procedures dienen te worden uitgevoerd in samenwerking met een centrum voor oncologie/hematologie met voldoende ervaring op dit gebied, en waar de monitoring van hematopoëtische voorlopercellen correct kan worden uitgevoerd.

Gangbare cytotoxische chemotherapie

Dosering

De aanbevolen dosis Grastofil bedraagt 0,5 ME/kg/dag (5 microgram/kg/dag). De eerste dosis Grastofil dient minimaal 24 uur na cytotoxische chemotherapie te worden toegediend. In gerandomiseerde klinische studies werd een subcutane dosis van 230 microgram/m²/dag (4,0 tot 8,4 microgram/kg/dag) gebruikt.

Het dagelijks toedienen van Grastofil moet worden voortgezet totdat het verwachte nadir voor neutrofielen gepasseerd is en het aantal neutrofielen hersteld is tot het normale bereik. Na gangbare chemotherapie voor solide tumoren, lymfomen en lymfoïde leukemie duurt de behandeling die nodig is om aan deze criteria te voldoen, naar verwachting maximaal 14 dagen. Na inductie- en consolidatiebehandeling voor acute myeloïde leukemie kan de duur van de behandeling aanzienlijk langer zijn (tot 38 dagen), afhankelijk van het type, de dosis en het schema van de toegepaste cytotoxische chemotherapie.

Bij patiënten die cytotoxische chemotherapie krijgen, ziet men gewoonlijk een voorbijgaande verhoging van het aantal neutrofielen 1-2 dagen na het starten van de behandeling met Grastofil. Voor een duurzame therapeutische respons mag men de behandeling met Grastofil echter niet stopzetten vooraleer het verwachte nadir gepasseerd is en het aantal neutrofielen is hersteld tot het normale bereik. Vroegtijdige stopzetting van behandeling met Grastofil, vóór het verwachte nadir voor neutrofielen, wordt niet aanbevolen.

Wijze van toediening

Grastofil kan worden gegeven als dagelijkse subcutane injectie of verdund in 5% glucoseoplossing als dagelijkse intraveneuze infusie gedurende 30 minuten (zie rubriek 6.6). De subcutane wijze van toediening heeft in de meeste gevallen de voorkeur. Er zijn enkele aanwijzingen afkomstig uit een onderzoek met eenmalige toediening dat het effect na intraveneuze toediening mogelijk korter aanhoudt. De klinische relevantie van deze bevinding in geval van toediening van meerdere doses is niet duidelijk. De keuze van de toedieningswijze dient afhankelijk te zijn van de individuele klinische toestand.

Bij patiënten behandeld met myeloablatieve therapie, gevolgd door beenmergtransplantatie

Dosering

De aanbevolen aanvangsdosis Grastofil bedraagt 1,0 ME/kg/dag (10 microgram/kg/dag). De eerste dosis Grastofil dient ten minste 24 uur na cytotoxische chemotherapie en ten minste 24 uur na beenmerg injectie/infusie te worden toegediend.

Nadat het nadir voor neutrofielen gepasseerd is, dient de dagelijkse dosis Grastofil als volgt te worden getitreerd tegen de neutrofielenrespons:

Absolute neutrofielentelling (ANC)	Dosisaanpassing Grastofil
ANC > 1,0 x 10 ⁹ /l gedurende 3 opeenvolgende dagen	Verlagen tot 0,5 ME/kg/dag (5 microgram/kg/dag)
Dan, als de ANC nog 3 opeenvolgende dagen hoger blijft dan 1,0 x 10 ⁹ /l	Stoppen met Grastofil
Als de ANC tijdens de behandelingsperiode daalt tot < 1,0 x 10 ⁹ /l, moet de dosis Grastofil weer worden verhoogd volgens de hierboven genoemde stappen.	
ANC = <i>Absolute neutrophil count</i> (absolute neutrofielentelling)	

Wijze van toediening

Grastofil kan worden gegeven als een intraveneuze injectie/infusie gedurende 30 minuten of 24 uur, of als een continue subcutane injectie/infusie gedurende 24 uur. Grastofil dient verdund te worden in 20 ml 5% glucoseoplossing (zie rubriek 6.6).

Voor mobilisatie van perifere bloedvoorlopercellen (PBPC's) bij patiënten die myelosuppressieve of myeloablatieve therapie ondergaan, gevolgd door transplantatie van autologe PBPC's

Dosering

De aanbevolen dosis Grastofil als monotherapie voor PBPC-mobilisatie bedraagt 1,0 ME/kg/dag (10 microgram/kg/dag) toegediend gedurende 5-7 opeenvolgende dagen. Planning van leukaferese: één of twee leukafereses op dag 5 en 6 zijn meestal voldoende. In andere omstandigheden kunnen additionele leukafereses nodig zijn. Toediening van Grastofil dient te worden voortgezet tot aan de laatste leukaferese.

De aanbevolen dosis Grastofil voor PBPC-mobilisatie na een myelosuppressieve chemotherapie bedraagt 0,5 ME/kg/dag (5 microgram/kg/dag) vanaf de eerste dag na afronding van de chemotherapie totdat het verwachte neutrofielennadir gepasseerd is en het aantal neutrofielen de normaalwaarden heeft bereikt. Leukaferese dient te worden uitgevoerd in de periode dat de ANC stijgt van $< 0,5 \times 10^9/l$ tot $> 5,0 \times 10^9/l$. Voor patiënten die geen extensieve chemotherapie hebben ondergaan, is één leukaferese vaak voldoende. In de andere gevallen wordt aanbevolen aanvullende leukafereses uit te voeren.

Wijze van toediening

Grastofil als monotherapie voor PBPC-mobilisatie

Grastofil kan worden gegeven als een continue subcutane infusie gedurende 24 uur of als een subcutane injectie. Voor injectie/infusies dient Grastofil verdund te worden in 20 ml 5% glucoseoplossing (zie rubriek 6.6).

Grastofil voor PBPC-mobilisatie na myelosuppressieve chemotherapie

Grastofil dient als subcutane injectie te worden toegediend.

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

Dosering

Voor PBPC-mobilisatie bij gezonde donoren moet Grastofil gedurende 4-5 opeenvolgende dagen te worden toegediend in een dosis van 1,0 ME/kg/dag (10 microgram/kg/dag). Leukaferese moet worden gestart op dag 5 en, indien nodig, worden voortgezet tot dag 6 om 4×10^6 CD34⁺-cellen/kg lichaamsgewicht van de ontvanger te verkrijgen.

Wijze van toediening

Grastofil dient als subcutane injectie te worden toegediend.

Bij patiënten met ernstige chronische neutropenie (SCN)

Dosering

Congenitale neutropenie: de aanbevolen aanvangsdosis bedraagt 1,2 ME/kg/dag (12 microgram/kg/dag) als enkele dosis of verdeeld over een aantal doses.

Idiopathische of cyclische neutropenie: de aanbevolen aanvangsdosis bedraagt 0,5 ME/kg/dag (5 microgram/kg/dag) als enkele dosis of verdeeld over een aantal doses.

Dosisaanpassing: Grastofil dient dagelijks als subcutane injectie te worden toegediend totdat het aantal neutrofielen $1,5 \times 10^9/l$ of meer bereikt en op dit niveau kan worden gehandhaafd. Wanneer deze respons bereikt is, dient de minimale effectieve dosis te worden bepaald die nodig is om dit niveau te handhaven. Langdurige dagelijkse toediening is nodig om het aantal neutrofielen op een adequaat niveau te handhaven. Na 1-2 weken behandeling kan de aanvangsdosis worden verdubbeld of gehalveerd, afhankelijk van de respons van de patiënt. Daarna kan de dosis om de 1-2 weken individueel worden aangepast om het gemiddelde aantal neutrofielen tussen de $1,5 \times 10^9/l$ 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 respons vertoonden, een volledige respons bij doses van $\leq 2,4$ ME/kg/dag (24 microgram/kg/dag). De veiligheid van Grastofil op lange termijn in een dosis hoger dan 2,4 ME/kg/dag (24 microgram/kg/dag) bij patiënten met SCN is niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Congenitale, idiopathische of cyclische neutropenie: Grastofil dient als subcutane injectie te worden toegediend.

Bij patiënten met HIV-infectie

Dosering

Ter correctie van neutropenie

De aanbevolen aanvangsdosis Grastofil bedraagt 0,1 ME/kg/dag (1 microgram/kg/dag) met titratie tot een maximum van 0,4 ME/kg/dag (4 microgram/kg/dag) totdat een normaal aantal neutrofielen is bereikt en kan worden gehandhaafd ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). In klinische studies reageerde $> 90\%$ van de patiënten op deze doses met correctie van de neutropenie na een mediane behandelingsduur van 2 dagen.

Bij een klein aantal patiënten ($< 10\%$) waren doses tot 1,0 ME/kg/dag (10 mg/kg/dag) noodzakelijk om correctie van neutropenie te bereiken.

Ter handhaving van een normaal aantal neutrofielen

Wanneer correctie van neutropenie is bereikt, dient de minimale effectieve dosis te worden bepaald waarmee een normaal aantal neutrofielen wordt gehandhaafd. Aanpassing van de aanvangsdosis naar toediening om de dag van 30 ME/dag (300 microgram/dag) wordt aanbevolen. Verdere dosisaanpassingen om het aantal neutrofielen hoger dan $2,0 \times 10^9/l$ te handhaven kunnen noodzakelijk zijn, afhankelijk van de ANC van de patiënt. In klinische studies was toediening van 30 ME/dag (300 microgram/dag) gedurende 1-7 dagen per week nodig om de $ANC > 2,0 \times 10^9/l$ 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

Correctie van neutropenie of handhaving van normale aantallen neutrofielen: Grastofil dient als subcutane injectie te worden toegediend.

Speciale populaties

Oudere patiënten

In klinische studies met filgrastim werd een klein aantal oudere patiënten geïnccludeerd, maar specifieke studies in deze groep werden niet uitgevoerd. Daarom kunnen geen specifieke doseringsaanbevelingen worden gegeven.

Patiënten met nier-/leverfunctiestoornis

Onderzoeken met filgrastim bij patiënten met ernstige nier- of leverfunctiestoornis laten zien dat het farmacokinetische en het farmacodynamische profiel bij deze patiënten vergelijkbaar zijn met die van gezonde personen. Onder deze omstandigheden is geen dosisaanpassing vereist.

Pediatriisch gebruik bij SCN en kanker

Vijfenzestig procent van de patiënten bestudeerd in het SCN-onderzoeksprogramma was jonger dan 18 jaar. De werkzaamheid van de behandeling was duidelijk voor deze leeftijdsgroep, waarin de meeste patiënten met congenitale neutropenie zaten. Er waren geen verschillen in de veiligheidsprofielen voor pediatrie patiënten die werden behandeld voor SCN.

Gegevens uit klinische onderzoeken met pediatrie patiënten geven aan dat de veiligheid en werkzaamheid van filgrastim vergelijkbaar zijn bij volwassenen, kinderen en adolescenten die cytotoxische chemotherapie krijgen.

De dosisaanbevelingen bij pediatrie patiënten zijn hetzelfde als bij volwassenen die myelosuppressieve cytotoxische chemotherapie krijgen.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Traceerbaarheid

Om de traceerbaarheid van biologische geneesmiddelen te verbeteren, dienen de naam en het batchnummer van het toegediende product duidelijk te worden genoteerd.

Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen voor alle indicaties

Overgevoeligheid

Overgevoeligheid, waaronder anafylactische reacties, die optrad bij een eerste of volgende behandeling, is gemeld bij patiënten die werden behandeld met filgrastim. Bij patiënten met klinisch significante overgevoeligheid dient de behandeling met filgrastim blijvend gestaakt te worden. Filgrastim mag niet worden toegediend aan patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor filgrastim of pegfilgrastim.

Pulmonale bijwerkingen

Na toediening van G-CSF zijn pulmonale bijwerkingen gemeld, in het bijzonder interstitiële longziekte. Patiënten met een recente voorgeschiedenis van longinfiltraten of pneumonie lopen mogelijk een hoger risico. Het ontstaan van pulmonale verschijnselen, zoals hoesten, koorts en dyspneu, in combinatie met radiologische tekenen van longinfiltraten en verslechtering van de longfunctie, kunnen voortekenen zijn van *acute respiratory distress syndrome* (ARDS). De behandeling met filgrastim dient te worden gestaakt en passende behandeling dient te worden gegeven.

Glomerulonefritis

Er is melding gemaakt van glomerulonefritis bij patiënten die filgrastim en pegfilgrastim kregen. Over het algemeen verdwenen deze voorvallen van glomerulonefritis na dosisverlaging of staken van de behandeling met filgrastim en pegfilgrastim. Regelmatige controle door middel van urineonderzoek wordt aanbevolen.

Capillairleksyndroom

Capillairleksyndroom, dat levensbedreigend kan zijn als niet onmiddellijk behandeling wordt ingesteld, is gemeld na toediening van granulocyt-koloniestimulerende factor en wordt gekenmerkt door hypotensie, hypoalbuminemie, oedeem en hemoconcentratie. Patiënten die symptomen van capillairleksyndroom ontwikkelen, moeten nauwgezet worden gemonitord en krijgen een standaard symptomatische behandeling, waarbij opname op de afdeling intensive care nodig kan zijn (zie rubriek 4.8).

Splenomegalie en miltruptuur

Doorgaans zijn asymptomatische gevallen van miltvergroting en gevallen van miltruptuur gemeld bij patiënten en gezonde donoren na toediening van filgrastim. Enkele gevallen van miltruptuur waren fataal. Daarom dient de grootte van de milt nauwgezet te worden gevolgd (bijv. met klinisch onderzoek, echografie). De diagnose miltruptuur dient te worden overwogen bij donoren en/of patiënten die pijn linksboven in de buik of aan de punt van de schouder melden. Dosisverlagingen van filgrastim vertraagden of stopten de progressie van miltvergroting bij patiënten met ernstige chronische neutropenie, en bij 3% van de patiënten was een splenectomie nodig.

Groei van maligne cellen

Granulocyt-koloniestimulerende factor kan *in vitro* de groei van myeloïde cellen bevorderen, en vergelijkbare effecten kunnen *in vitro* worden waargenomen bij sommige niet-myeloïde cellen.

Myelodysplastisch syndroom en chronische myeloïde leukemie

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

Acute myeloïde leukemie

Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van filgrastim bij patiënten met secundaire AML wegens beperkte gegevens over de veiligheid en werkzaamheid. De veiligheid en werkzaamheid van toediening van filgrastim bij *de novo* AML-patiënten jonger dan 55 jaar met goede cytogenetische kenmerken [t(8; 21), t(15; 17) en inv(16)] zijn niet vastgesteld.

Trombocytopenie

Trombocytopenie is gemeld bij patiënten die filgrastim kregen. Bloedplaatjesaantallen dienen nauwgezet te worden gemonitord, in het bijzonder gedurende de eerste weken van de behandeling met filgrastim. Tijdelijke stopzetting van de behandeling of verlaging van de dosis filgrastim dient te worden overwogen bij patiënten met ernstige chronische neutropenie die trombocytopenie ontwikkelen (bloedplaatjesaantallen $< 100 \times 10^9/l$).

Leukocytose

Aantallen witte bloedcellen van $100 \times 10^9/l$ of hoger zijn waargenomen bij minder dan 5% van de kankerpatiënten die filgrastim kregen in doses van meer dan 0,3 ME/kg/dag (3 microgram/kg/dag). Er werden geen bijwerkingen gemeld die direct toe te schrijven waren aan deze graad van leukocytose. Gezien de mogelijke risico's waarmee ernstige leukocytose gepaard gaat, dient gedurende de behandeling met filgrastim echter regelmatig het aantal witte bloedcellen te worden bepaald. Als het aantal leukocyten meer dan $50 \times 10^9/l$ bedraagt na het verwachte nadir, dient de toediening van filgrastim onmiddellijk te worden beëindigd. In geval van toediening voor de mobilisatie van PBPC's, dient de toediening van filgrastim te worden beëindigd of de dosering te worden verlaagd indien het aantal leukocyten stijgt tot $> 70 \times 10^9/l$.

Immunogeniciteit

Zoals bij alle therapeutische eiwitten bestaat er een mogelijkheid van immunogeniciteit. De snelheid waarmee antistoffen tegen filgrastim worden gevormd, is doorgaans laag. Bindende antistoffen komen voor, zoals verwacht bij alle biologicals; ze zijn tot nu toe echter niet in verband gebracht met neutraliserende activiteit.

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-reef 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 in verband met comorbiditeiten

Bijzondere voorzorgen bij dragerschap van sikkelcelziekte (sickle-cell trait) en sikkelcelziekte
Sikkelcelcrises, in sommige gevallen met fatale afloop, zijn gemeld bij gebruik van filgrastim door patiënten met *sickle-cell trait* of sikkelcelziekte. Artsen moeten voorzichtig zijn als ze filgrastim voorschrijven aan patiënten met *sickle-cell trait* of sikkelcelziekte.

Osteoporose

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

Bijzondere voorzorgen bij kankerpatiënten

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

Risico's die zijn geassocieerd met verhoogde doses chemotherapie

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

Effect van chemotherapie op erythrocyten en trombocyten

Behandeling met alleen filgrastim sluit trombocytopenie en anemie als gevolg van myelosuppressieve chemotherapie niet uit. Aangezien het mogelijk is dat de patiënt hogere doses chemotherapeutica krijgt (bijv. de volledige doses van het voorgeschreven toedieningsschema), kan er sprake zijn van een hoger risico op trombocytopenie en anemie. Regelmatige controle van het aantal bloedplaatjes en de hematocrietwaarden wordt aanbevolen. Extra voorzichtigheid is geboden bij toediening van chemotherapeutica, alleen of in combinatie, waarvan bekend is dat ze ernstige trombocytopenie veroorzaken.

Het gebruik van door filgrastim gemobiliseerde PBPC's heeft aangetoond dat de diepte en de duur van trombocytopenie na myelosuppressieve of myeloablatieve chemotherapie verminderen.

Myelodysplastisch syndroom en acute myeloïde leukemie bij borst- en longkankerpatiënten

In observationeel postmarketingonderzoek zijn myelodysplastisch syndroom (MDS) en acute myeloïde leukemie (AML) in verband gebracht met het gebruik van pegfilgrastim, een alternatief G-CSF-geneesmiddel, in combinatie met chemotherapie en/of radiotherapie bij borst- en longkankerpatiënten. Een soortgelijke associatie tussen filgrastim en MDS/AML is niet waargenomen. Toch dienen patiënten met borstkanker en patiënten met longkanker gecontroleerd te worden op tekenen en symptomen van MDS/AML.

Andere bijzondere voorzorgen

De effecten van filgrastim bij patiënten met aanzienlijk gereduceerde myeloïde voorlopercellen zijn niet bestudeerd. Filgrastim werkt voornamelijk in op neutrofiele voorlopercellen, met als effect een stijging van het aantal neutrofielen. Daarom kan bij patiënten met een verminderd aantal voorlopercellen de neutrofielenrespons verminderd zijn (zoals bij patiënten behandeld met extensieve radiotherapie of chemotherapie, of patiënten met beenmerginfiltratie door een tumor).

Bloedvataandoeningen, waaronder veno-occlusieve ziekte en verstoringen van het vochtvolume, werden occasioneel gemeld bij patiënten die hooggedoseerde chemotherapie ondergingen gevolgd door transplantatie.

Gevallen van graft-versus-host-ziekte (GvHD) en dodelijke voorvallen zijn gerapporteerd bij patiënten die G-CSF kregen na allogene beenmergtransplantatie (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Verhoogde hematopoëtische activiteit van het beenmerg als respons op behandeling met groeifactor is in verband gebracht met afwijkingen van voorbijgaande aard op botskans. Hiermee dient rekening te

worden gehouden bij het interpreteren van resultaten van beeldvormend onderzoek van het bot.

Bijzondere voorzorgen bij patiënten die PBPC-mobilisatie ondergaan

Mobilisatie

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

Eerdere blootstelling aan cytotoxische middelen

Patiënten die eerder een zeer extensieve myelosuppressieve therapie hebben ondergaan, vertonen mogelijk niet voldoende PBPC-mobilisatie voor het bereiken van de aanbevolen minimale opbrengst ($2,0 \times 10^6$ CD34⁺-cellen/kg) of versnelling van de bloedplaatjesopbrengst tot dezelfde mate.

Sommige cytotoxische middelen vertonen een bijzondere toxiciteit voor de pool van hematopoëtische voorlopercellen en kunnen de mobilisatie van voorlopercellen negatief beïnvloeden. Middelen zoals melfalan, carmustine (BCNU) en carboplatine kunnen, wanneer toegediend gedurende langere periodes voorafgaand aan pogingen tot mobilisatie van voorlopercellen, de opbrengst aan voorlopercellen verlagen. Het is echter aangetoond dat toediening van melfalan, carboplatine of carmustine (BCNU) samen met filgrastim effectief is voor mobilisatie van voorlopercellen. Als een transplantatie van perifere bloedvoorlopercellen wordt voorzien, is het aan te raden om de procedure voor stamcelmobilisatie vroeg in de behandelingskuur 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 bepaling van het aantal voorlopercellen dat wordt geoogst bij patiënten die worden behandeld met filgrastim, dient bijzondere aandacht te worden geschonken aan de kwantificeringsmethode. De resultaten van flowcytometrische analyse van aantallen CD34⁺-cellen zijn sterk afhankelijk van de exacte methode die wordt toegepast, en aanbevelingen van aantallen gebaseerd op studies van andere laboratoria dienen dan ook met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd.

Statistische analyse van de relatie tussen het aantal gereïnfundeerde CD34⁺-cellen en de snelheid van bloedplaatjesherstel na hooggedoseerde chemotherapie wijst op een complexe, maar continue relatie.

De aanbeveling van minimumopbrengsten van $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺-cellen/kg is gebaseerd op gepubliceerde ervaring die leidde tot adequate hematologische reconstitutie. Hogere opbrengsten blijken te correleren met een sneller herstel, en lagere opbrengsten met een langzamer herstel.

Bijzondere voorzorgen bij gezonde donoren die mobilisatie van perifere bloedvoorlopercellen ondergaan

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

PBPC-mobilisatie mag enkel 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 infectieziekte.

De veiligheid en werkzaamheid van filgrastim zijn niet vastgesteld bij gezonde donoren jonger dan 16 jaar of ouder dan 60 jaar.

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

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

Leukaferese dient niet te worden uitgevoerd bij donoren die worden behandeld met antistollingsmiddelen of met een bekend defect in de hemostase.

Donoren die G-CSF's voor PBPC-mobilisatie toegediend krijgen, moeten worden gemonitord totdat de hematologische parameters normaliseren.

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 gepaard kunnen gaan met een verhoogde kans op acute en chronische GvHD vergeleken met beenmergtransplantatie.

Bijzondere voorzorgen bij SCN-patiënten

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

Aantal bloedcellen

Andere veranderingen van het bloedbeeld komen voor, waaronder anemie en tijdelijke toename van myeloïde voorlopercellen, wat een nauwgezette monitoring van de aantallen bloedcellen noodzakelijk maakt.

Transformatie tot leukemie of myelodysplastisch syndroom

Extra voorzichtigheid is geboden bij de diagnose van SCN, om deze te onderscheiden van andere hematopoëtische stoornissen zoals aplastische anemie, myelodysplasie en myeloïde leukemie. Een volledig bloedbeeld, inclusief differentiële tellingen en bloedplaatjestellingen, en een beoordeling van beenmergmorfologie en karyotype dienen te worden uitgevoerd voorafgaand aan behandeling.

Myelodysplastische syndromen (MDS) of leukemie kwamen in lage frequentie (ongeveer 3%) voor in klinische studies bij SCN-patiënten behandeld met filgrastim. Dit werd enkel waargenomen bij patiënten met congenitale neutropenie. MDS en leukemieën zijn van nature voorkomende complicaties van de ziekte en het verband met behandeling met filgrastim is onzeker. Een subgroep van ongeveer 12% van de patiënten die normale cytogenetische beoordelingen hadden bij baseline, vertoonde vervolgens bij standaard herhalingsonderzoek afwijkingen, inclusief monosomie 7. Het is momenteel niet duidelijk of langdurige behandeling van SCN patiënten gevoelig maakt voor cytogenetische afwijkingen, MDS of leukemische transformatie. Het wordt aanbevolen om met regelmatige intervallen (ongeveer eenmaal per 12 maanden) morfologisch en cytogenetisch beenmergonderzoek uit te voeren bij patiënten.

Andere bijzondere voorzorgen

Oorzaken van transiënte neutropenie, zoals virale infecties, dienen te worden uitgesloten. Hematurie kwam vaak voor en proteïnurie kwam voor bij een klein aantal patiënten. Regelmatig urineonderzoek is nodig om deze voorvallen te monitoren.

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

Bijzondere voorzorgen bij patiënten met HIV-infectie

Aantal bloedcellen

Het absoluut aantal neutrofielen (ANC) dient nauwgezet te worden gemonitord, in het bijzonder gedurende de eerste paar weken van de behandeling met filgrastim. Sommige patiënten kunnen op de aanvangsdosis van 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 toediening van filgrastim met 30 ME (300 microgram) per dag kunnen er in de loop van de tijd grote fluctuaties voorkomen in de ANC van de patiënt. Om de dalwaarde of 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 van myelosuppressieve geneesmiddelen

Behandeling met filgrastim alleen werkt niet tegen trombocytopenie en anemie als gevolg van myelosuppressieve medicaties. Door de mogelijkheid om bij behandeling met filgrastim hogere doses of een groter aantal van deze medicaties 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 beenmerginfiltrerende opportunistische infecties zoals *Mycobacterium avium*-complex, of aan maligniteiten zoals lymfoom. Bij patiënten met bekende beenmerginfiltrerende infecties of maligniteit 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

Dit middel bevat 50 mg sorbitol. Dit geneesmiddel mag niet worden toegediend aan patiënten met hereditaire fructose-intolerantie (HFI), tenzij strikt noodzakelijk.

Baby's en jonge kinderen (jonger dan 2 jaar) zijn mogelijk nog niet gediagnosticeerd met erfelijke fructose-intolerantie (HFI). Geneesmiddelen (die sorbitol/fructose bevatten) die intraveneus gegeven worden, kunnen levensbedreigend zijn en dienen in deze populatie gecontra-indiceerd te zijn, tenzij er een overweldigende klinische noodzaak is en er geen alternatieven beschikbaar zijn.

Voordat dit geneesmiddel wordt gegeven, moet er bij elke patiënt een gedetailleerde anamnese ten aanzien van HFI worden afgenomen.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

kan worden.

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

Omdat lithium het vrijkomen van neutrofielen bevordert, is het waarschijnlijk dat lithium het effect van filgrastim versterkt. Hoewel deze interactie niet formeel onderzocht is, is er geen bewijs dat een dergelijke 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 verlies van het embryo is waargenomen bij konijnen bij hoge veelvouden van de klinische blootstelling en in aanwezigheid van maternale toxiciteit (zie rubriek 5.3). Er zijn meldingen in de literatuur waarin is aangetoond dat filgrastim bij zwangere vrouwen de placenta passeert.

Filgrastim wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of filgrastim/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat 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 bij mannetjes- en vrouwtjesratten geen negatieve invloed op de reproductieve functie of op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De ernstigste bijwerkingen die kunnen optreden tijdens behandeling met filgrastim zijn: anafylactische reactie, ernstige pulmonaire bijwerkingen (waaronder interstitiële pneumonie en ARDS), capillairleksyndroom, ernstige splenomegalie/miltruypuur, transformatie tot myelodysplastisch syndroom of leukemie bij SCN-patiënten, GvHD bij patiënten die allogene beenmergtransplantatie of transplantatie van perifere bloedvoorlopercellen ondergaan en sikkelcelcrisis bij patiënten met sikkelcelziekte.

De vaakst gemelde bijwerkingen zijn pyrexie, pijn van het skeletspierstelsel (waaronder botpijn, rugpijn, artralgie, myalgie, pijn in de ledematen, musculoskeletale pijn, musculoskeletale pijn in de borst, nekpijn), anemie, braken en misselijkheid. In klinische studies bij kankerpatiënten was musculoskeletale pijn mild of matig bij 10%, en ernstig bij 3% van de patiënten.

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

De gegevens in de tabellen hieronder beschrijven gerapporteerde bijwerkingen afkomstig van klinische studies en van spontane melding. Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Bijwerkingen			
	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Infecties en parasitaire aandoeningen		Sepsis Bronchitis Infectie van de bovenste luchtwegen Urineweginfectie		
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Trombocytopenie Anemie ^c	Splenomegalie ^a Hemoglobine verlaagd ^c	Leukocytose ^a	Miltruptuur ^a Sikkelcel-anemie met crisis
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid Geneesmiddel-overgevoeligheid ^a Graft-versus-host-ziekte ^b	Anafylactische reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Verminderde eetlust ^a Bloedlactaat-dehydrogenase verhoogd	Hyperurikemie Bloedurinezuur verhoogd	Bloed-glucose verlaagd Pseudojicht ^a (chondrocalcinosepyro-fosfaat) Verstoringen van de vochtbalans
Psychische stoornissen		Slapeloosheid		
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn ^a	Duizeligheid Hypo-esthesie Paresthesie		
Bloedvat-aandoeningen		Hypertensie Hypotensie	Veno-occlusieve ziekte ^d	Capillairlek-syndroom ^a Aortitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Hemoptoë Dyspneu Hoesten ^a Orofaryngeale pijn ^{a, c} Epistaxis	Acuut ademhalingsnood-syndroom ^a Ademhalings-insufficiëntie ^a Longoedeem ^a Longbloeding Interstitiële	

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Bijwerkingen			
	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
			longziekte ^a Longinfiltratie ^a Hypoxie	
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Diarree ^{a, c} Braken ^{a, c} Misselijkheid ^a	Pijn in de mond Obstipatie ^c		
Lever- en galaandoeningen		Hepatomegalie Bloedalkaline-fosfatase verhoogd	Aspartaatamino-transferase verhoogd Gamma-glutamyl-transferase verhoogd	
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Alopecia ^a	Huiduitslag ^a Erytheem	Maculopapulaire rash	Cutane vasculitis ^a Sweet-syndroom (acute febriele neutrofiele dermatose)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Musculoskeletale pijn ^c	Spierspasmen	Osteoporose	Botdichtheid afgenomen Exacerbatie van reumatoïde artritis
Nier- en urineweg-aandoeningen		Dysurie Hematurie	Proteinurie	Glomerulonefritis Urineafwijkingen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid ^a Slijmvliesontsteking ^a Pyrexie	Pijn op de borst ^a Pijn ^a Asthenie ^a Malaise ^c Oedeem perifeer ^c	Reactie op de injectieplaats	
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		Reactie op transfusie ^c		

^aZie rubriek: Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

^bEr zijn meldingen geweest van GvHD en gevallen van overlijden bij patiënten na allogene beenmergtransplantatie (zie rubriek Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen)

^cHieronder vallen botpijn, rugpijn, artralgie, myalgie, pijn in de ledematen, musculoskeletale pijn, musculoskeletale pijn in de borst, nekpijn

^dGevallen kwamen voor in de postmarketingsituatie bij patiënten die beenmergtransplantatie of PBPC-mobilisatie ondergingen

^eBijwerkingen met hogere incidentie bij patiënten met filgrastim vergeleken met placebo en geassocieerd met de gevolgen van de onderliggende maligniteit of cytotoxische chemotherapie

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Overgevoeligheid

Overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie, huiduitslag, urticaria, angio-oedeem, dyspneu en

hypotensie die zich voordeden bij de initiële of daaropvolgende behandeling zijn gemeld in klinische studies en in de post-marketingervaring. In het algemeen werden deze reacties vaker gerapporteerd na intraveneuze toediening. In sommige gevallen traden de symptomen opnieuw op na hernieuwde toediening, waarmee een oorzakelijk verband wordt gesuggereerd. Toediening van filgrastim dient definitief beëindigd te worden bij patiënten die een ernstige allergische reactie ervaren.

Pulmonale bijwerkingen

In klinische onderzoeken en de postmarketingsituatie zijn pulmonale bijwerkingen, waaronder interstitiële longziekte, longoedeem en longinfiltratie gemeld, in sommige gevallen leidend tot ademhalingsinsufficiëntie of *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), wat fataal kan zijn (zie rubriek 4.4).

Splenomegalie en miltruptuur

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

Capillairleksyndroom

Gevallen van capillairleksyndroom zijn gemeld bij gebruik van de granulocyt-koloniestimulerende factor. Deze zijn over het algemeen opgetreden bij patiënten met gevorderde kwaadaardige aandoeningen, sepsis, die meerdere chemotherapeutica gebruikten of afereze ondergingen (zie rubriek 4.4).

Cutane vasculitis

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

Leukocytose

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

Sweet-syndroom

Gevallen van het Sweet-syndroom (acute febriele neutrofiele dermatose) zijn gemeld bij patiënten behandeld met filgrastim.

Pseudojicht (chondrocalcinosepyrofosfaat)

Pseudojicht (chondrocalcinosepyrofosfaat) is gemeld bij patiënten met kanker die werd behandeld met filgrastim.

GvHD

Gevallen van GvHD en dodelijke voorvallen zijn gerapporteerd bij patiënten die G-CSF kregen na allogene beenmergtransplantatie (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Pediatrische patiënten

Gegevens uit klinische onderzoeken met filgrastim bij pediatrische patiënten geven aan dat de veiligheid en werkzaamheid van filgrastim vergelijkbaar zijn bij volwassenen en kinderen die cytotoxische chemotherapie krijgen. Dit doet vermoeden dat er geen leeftijdsgebonden verschillen zijn in de farmacokinetiek van filgrastim. De enige consequent gerapporteerde bijwerking was skeletspierstelselpijn. Dit verschilt niet met de ervaring bij volwassenen.

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om het gebruik van filgrastim bij pediatrische patiënten verder te beoordelen.

Andere speciale populaties

Geriatrisch gebruik

Er werden geen globale verschillen in veiligheid of werkzaamheid waargenomen tussen patiënten ouder dan 65 jaar en jongere volwassen (> 18 jaar) patiënten die cytotoxische chemotherapie ondergingen, en klinische ervaring heeft geen verschillen aangetoond in de respons bij ouderen en jongere volwassen patiënten. Er zijn onvoldoende gegevens om gebruik van filgrastim bij geriatrische proefpersonen voor andere goedgekeurde Grastofil-indicaties te evalueren.

Pediatrische SCN-patiënten

Gevalen van verlaagde botmineraaldichtheid en osteoporose zijn gemeld bij pediatrische patiënten met ernstige chronische neutropenie die langdurig werden behandeld 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 met Grastofil zijn niet vastgesteld. Stopzetting van de behandeling met filgrastim resulteert gewoonlijk in een daling met 50% van de circulerende neutrofielen binnen 1 à 2 dagen, met een terugkeer naar normale waarden binnen 1 tot 7 dagen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

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

Farmacodynamische effecten

Humaan G-CSF is een glycoproteïne dat de productie en het vrijkomen van functionele neutrofielen uit het beenmerg reguleert. Grastofil dat r-metHuG-CSF (filgrastim) bevat, veroorzaakt binnen 24 uur duidelijke stijgingen van de aantallen perifere bloedneutrofielen, met een geringe stijging van het aantal monocytën. Bij sommige SCN-patiënten kan filgrastim ook een geringe stijging van het aantal circulerende eosinofielen en basofielen induceren ten opzichte van de aanvangswaarden. Sommige van deze patiënten hadden mogelijk al vóór aanvang van de behandeling eosinofilie of basofilie. De stijging van het aantal neutrofielen is dosisafhankelijk bij de aanbevolen doses. Neutrofielen die worden geproduceerd in respons op filgrastim vertonen een normale of versterkte functie, zoals is aangetoond met tests voor de chemotactische en fagocytische functie. Na beëindiging van de behandeling met filgrastim nemen de aantallen circulerende neutrofielen binnen 1-2 dagen met 50% af en keren ze binnen 1-7 dagen terug tot het normale niveau.

Gebruik van filgrastim bij patiënten die cytotoxische chemotherapie ondergaan, leidt tot significante afnames van de incidentie, ernst en duur van neutropenie en febriele neutropenie. Behandeling met filgrastim verkort significant de duur van febriele neutropenie, antibioticumgebruik en ziekenhuisopname na inductiechemotherapie voor acute myelogene leukemie of myeloablatieve therapie, gevolgd door beenmergtransplantatie. De incidentie van koorts en gedocumenteerde infecties waren in geen enkele van deze situaties afgenomen. De duur van koorts was niet verminderd bij patiënten die myeloablatieve therapie gevolgd door beenmergtransplantatie ondergingen.

Gebruik van filgrastim, alleen of na chemotherapie, mobiliseert hematopoëtische voorlopercellen naar het perifere bloed. Deze autologe PBPC's kunnen worden geoogst en geïnfundeerd na hooggedoseerde cytotoxische therapie, ofwel in plaats van, ofwel als aanvulling op beenmergtransplantatie. Infusie van PBPC's versnelt het hematopoëtisch herstel en verkort daardoor de duur van het risico op hemorragische complicaties en de noodzaak van bloedplaatjestransfusies.

Ontvangers van allogene PBPC's die waren gemobiliseerd met filgrastim, hadden een significant sneller hematologisch herstel met als gevolg een significante afname van de tijd tot niet-ondersteund bloedplaatjesherstel in vergelijking met allogene beenmergtransplantatie.

Eén retrospectief Europees onderzoek dat het gebruik van G-CSF na allogene beenmergtransplantatie beoordeelde 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 het risico op GvHD, TRM en mortaliteit waargenomen.

In een meta-analyse van onderzoeken naar allogene transplantaties, waaronder de resultaten van 9 prospectieve gerandomiseerde studies, 8 retrospectieve onderzoeken en 1 casusgecontroleerd onderzoek, werd geen effect gevonden op de kans op acute GvHD, chronische GvHD of vroege behandelingsgerelateerde mortaliteit.

Relatief risico (95% BI) op GvHD en TRM na behandeling met G-CSF na beenmergtransplantatie					
Publicatie	Onderzoeks- periode	N	Acute graad II-IV GvHD	Chronische GvHD	TRM
Meta-analyse (2003)	1986 – 2001 ^a	1.198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Europees retrospectief onderzoek (2004)	1992 – 2002 ^b	1.789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Internationaal retrospectief onderzoek (2006)	1995 – 2000 ^b	2.110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^aAnalyse omvat onderzoeken met beenmergtransplantatie in deze periode; in sommige onderzoeken werd GM-CSF gebruikt

^bAnalyse omvat patiënten die in deze periode beenmergtransplantatie kregen

Gebruik van filgrastim voor PBPC-mobilisatie bij gezonde donoren voorafgaand aan allogene PBPC-transplantatie.

Bij gezonde donoren maakt een subcutane toediening van een dosis van 10 microgram/kg/dag gedurende 4 tot 5 opeenvolgende dagen bij de meerderheid van de donoren na twee leukafereses een afname mogelijk van $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺-cellen/kg lichaamsgewicht van de ontvanger.

Gebruik van filgrastim bij patiënten, kinderen of volwassenen met SCN (ernstige congenitale, cyclische en idiopathische neutropenie) induceert een langdurige stijging van het absoluut aantal neutrofielen in perifere bloed, en een afname van infecties en gerelateerde voorvallen.

Gebruik van filgrastim bij patiënten met HIV-infectie handhaaft normale neutrofielenaantallen, zodat geplande toediening van antivirale en/of andere myelosuppressieve medicatie mogelijk is. Er zijn geen aanwijzingen dat patiënten met HIV-infectie die worden behandeld met filgrastim een stijging vertonen van HIV-replicatie.

Net als bij andere hematopoëtische groeifactoren, heeft G-CSF *in vitro* stimulerende eigenschappen op menselijke endotheelcellen aangetoond.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na subcutane toediening van aanbevolen doses bleven de serumconcentraties gedurende 8-16 uur hoger dan 10 ng/ml.

Distributie

Het distributievolume in bloed bedraagt ongeveer 150 ml/kg.

Eliminatie

Het is aangetoond dat de klaring van filgrastim zowel na subcutane als na intraveneuze toediening volgens eerste-orde-farmacokinetiek verloopt. De eliminatiehalfwaardetijd in serum van filgrastim bedraagt ongeveer 3,5 uur, met een klaringssnelheid van ongeveer 0,6 ml/min/kg. Continue infusie met filgrastim gedurende een periode van maximaal 28 dagen bij patiënten die herstellende waren van autologe beenmergtransplantatie leidde niet tot aanwijzingen voor accumulatie van geneesmiddel en resulteerde in vergelijkbare eliminatie halfwaardetijden.

Lineariteit

Er bestaat een positief lineair verband tussen de dosis en de serumconcentratie van filgrastim, zowel bij intraveneuze als bij subcutane toediening.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Filgrastim is onderzocht in toxiciteitsonderzoeken met herhaalde dosering die tot 1 jaar duurden. Deze lieten veranderingen zien die toe te schrijven waren aan de verwachte farmacologische werkingen, waaronder stijging van aantallen leukocyten, myeloïde hyperplasie in beenmerg, extramedullaire granulopoëse en vergroting van de milt. Al deze veranderingen herstelden zich na het staken van de behandeling.

De effecten van filgrastim op de prenatale ontwikkeling zijn onderzocht bij ratten en konijnen. Intraveneuze toediening (80 µg/kg/dag) van filgrastim aan konijnen tijdens de periode van organogenese veroorzaakte maternale toxiciteit en verhoogde de kans op spontane abortus en post-innestelingsverlies; verlaagde gemiddelde nestgrootte en verlaagd foetaal gewicht werden waargenomen.

Op basis van gerapporteerde data voor een ander product met filgrastim, dat vergelijkbaar is met Grastofil, werden vergelijkbare bevindingen plus verhoogde foetale misvormingen waargenomen bij 100 µg/kg/dag, een matернаal toxische dosis die overeenkwam met een systemische blootstelling van ongeveer 50-90 keer de blootstelling die werd waargenomen bij patiënten die met de klinische dosis van 5 µg/kg/dag behandeld werden. De NOAEL-waarde (*No Observed Adverse Effect Level*) voor embryofoetale toxiciteit was in dit onderzoek 10 µg/kg/dag, wat overeenkwam met een systemische blootstelling van ongeveer 3-5 keer de blootstellingen die werden waargenomen bij patiënten die met de klinische dosis werden behandeld.

Bij drachtige ratten werd geen maternale of foetale toxiciteit waargenomen bij doses tot maximaal 575 µg/kg/dag. De nakomelingen van ratten die tijdens de perinatale periode en de zoogperiode filgrastim toegediend hadden gekregen, vertoonden een vertraagde externe differentiatie en een groeiretardatie (≥ 20 µg/kg/dag), en een enigszins verlaagd overlevingspercentage (100 µg/kg/dag).

Filgrastim had geen waarneembaar effect op de vruchtbaarheid van mannetjes- en vrouwtjesratten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

IJsazijnzuur
Natriumhydroxide
Sorbitol (E420)
Polysorbaat 80
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Verdund filgrastim kan adsorberen aan glas en plastic materialen.

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

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Er is chemische en fysische ‘in use’-stabiliteit van de verdunde oplossing voor injectie/infusie aangetoond gedurende 24 uur bij 2 °C – 8 °C. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens het gebruik en de voorwaarden vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zij zouden normaal niet langer dan 24 uur bij 2 °C – 8 °C moeten zijn, tenzij de verdunning onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.
De spuit bewaren in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Accidentele eenmalige blootstelling aan vriestemperaturen heeft geen nadelige invloed op de stabiliteit van Grastofil. Bij blootstelling langer dan 24 uur of bij meer dan eenmalige blootstelling aan vriestemperaturen, mag Grastofil niet worden gebruikt.

Binnen de houdbaarheidsperiode en voor het doel van ambulant gebruik mag de patiënt Grastofil uit de koelkast halen en voor een eenmalige periode van maximaal 15 dagen bij kamertemperatuur (beneden 25 °C) bewaren. Daarna mag Grastofil niet meer opnieuw in de koelkast gezet worden en dient het te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Voorgevulde spuit van type I-glas met permanent bevestigde roestvrijstalen naald in de tip en bedrukt met een schaalverdeling met 1/40 markeringen van 0,1 ml tot 1 ml. De naaldbescherming van de voorgevulde spuit bevat droog natuurlijk rubber (latex; zie rubriek 4.4). Elke voorgevulde spuit bevat 0,5 ml oplossing.

Verpakkingsgrootten: dozen met 1 of 5 voorgevulde spuiten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Indien nodig kan Grastofil verdund worden in 5% glucoseoplossing voor injectie/infusie. Verdunning tot een eindconcentratie < 0,2 ME (2 microgram) per ml wordt nooit aanbevolen.

De oplossing dient vóór gebruik visueel te worden gecontroleerd. Alleen heldere oplossingen zonder deeltjes mogen worden gebruikt. Niet schudden.

Voor patiënten die worden behandeld met filgrastim dat is verdund tot concentraties < 1,5 ME (15 microgram) per ml dient humaan serumalbumine (HSA) te worden toegevoegd tot een eindconcentratie van 2 mg/ml. Voorbeeld: in een eindvolume van 20 ml voor injectie moet aan een totale dosis filgrastim van minder dan 30 ME (300 microgram), 0,2 ml van 200 mg/ml (20%) humaan-albumineoplossing worden toegevoegd.

Grastofil bevat geen conserveermiddel. Gezien het mogelijke risico op microbiële contaminatie, zijn spuiten die zijn gevuld met Grastofil alleen bestemd voor eenmalig gebruik.

Wanneer Grastofil is verdund in 5% glucose, is het verenigbaar met glas en met een scala aan kunststoffen, waaronder PVC, polyolefine (een copolymeer van polypropyleen en polyethyleen) en polypropyleen.

Verwijderen

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

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spanje

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

EU/1/13/877/001
EU/1/13/877/002

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 oktober 2013
Datum van laatste verlenging: 4 oktober 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Grastofil 48 ME/0,5 ml oplossing voor injectie/infusie in een voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit bevat 48 miljoen eenheden (ME)/480 microgram filgrastim in 0,5 ml (0,960 mg/ml) oplossing voor injectie/infusie.

Filgrastim is een recombinant gemethionyleerde humane granulocyt-koloniestimulerende factor geproduceerd in *Escherichia coli* (BL21) door recombinant-DNA-technologie.

Hulpstof met bekend effect

Elke ml oplossing bevat 50 mg sorbitol (E420).

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

Grastofil is geïndiceerd voor verkorting van de duur van neutropenie en verlaging van de incidentie van febrile neutropenie bij patiënten die worden behandeld met gangbare cytotoxische chemotherapie voor maligniteiten (met uitzondering van chronische myeloïde leukemie en myelodysplastische syndromen), en verkorting van de duur van neutropenie bij patiënten die myeloablatieve behandeling gevolgd door beenmergtransplantatie ondergaan en van wie wordt aangenomen dat zij een verhoogde kans hebben op langdurige, ernstige neutropenie.

De veiligheid en werkzaamheid van Grastofil bij patiënten die cytotoxische chemotherapie krijgen, zijn bij volwassenen en kinderen vergelijkbaar.

Grastofil is geïndiceerd voor de mobilisatie van perifere bloedvoorlopercellen (PBPC's).

Langdurige toediening van Grastofil is geïndiceerd bij patiënten, volwassenen of kinderen, met ernstige congenitale, cyclische of idiopathische neutropenie, met een absoluut aantal neutrofielen (ANC) van $\leq 0,5 \times 10^9/l$ en een voorgeschiedenis van ernstige of terugkerende infecties, om het aantal neutrofielen te laten toenemen en de incidentie en duur van infectiegerelateerde voorvallen te beperken.

Grastofil is geïndiceerd voor de behandeling van persisterende neutropenie (ANC kleiner dan of gelijk aan $1,0 \times 10^9/l$) bij patiënten met gevorderde HIV-infectie, om het risico op bacteriële infecties te verlagen wanneer andere opties voor de behandeling van neutropenie niet geschikt zijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Grastofil dient uitsluitend te worden gegeven in samenwerking met een oncologisch centrum dat ervaring heeft met behandeling met granulocyt-koloniestimulerende factor (G-CSF) en hematologie, en dat in het bezit is van de nodige diagnostische voorzieningen. De mobilisatie- en

afereseprocedures dienen te worden uitgevoerd in samenwerking met een centrum voor oncologie/hematologie met voldoende ervaring op dit gebied, en waar de monitoring van hematopoëtische voorlopercellen correct kan worden uitgevoerd.

Gangbare cytotoxische chemotherapie

Dosering

De aanbevolen dosis Grastofil bedraagt 0,5 ME/kg/dag (5 microgram/kg/dag). De eerste dosis Grastofil dient minimaal 24 uur na cytotoxische chemotherapie te worden toegediend. In gerandomiseerde klinische studies werd een subcutane dosis van 230 microgram/m²/dag (4,0 tot 8,4 microgram/kg/dag) gebruikt.

Het dagelijks toedienen van Grastofil moet worden voortgezet totdat het verwachte nadir voor neutrofielen gepasseerd is en het aantal neutrofielen hersteld is tot het normale bereik. Na gangbare chemotherapie voor solide tumoren, lymfomen en lymfoïde leukemie duurt de behandeling die nodig is om aan deze criteria te voldoen, naar verwachting maximaal 14 dagen. Na inductie- en consolidatiebehandeling voor acute myeloïde leukemie kan de duur van de behandeling aanzienlijk langer zijn (tot 38 dagen), afhankelijk van het type, de dosis en het schema van de toegepaste cytotoxische chemotherapie.

Bij patiënten die cytotoxische chemotherapie krijgen, ziet men gewoonlijk een voorbijgaande verhoging van het aantal neutrofielen 1-2 dagen na het starten van de behandeling met Grastofil. Voor een duurzame therapeutische respons mag men de behandeling met Grastofil echter niet stopzetten vooraleer het verwachte nadir gepasseerd is en het aantal neutrofielen is hersteld tot het normale bereik. Vroegtijdige stopzetting van behandeling met Grastofil, vóór het verwachte nadirpunt voor neutrofielen, wordt niet aanbevolen.

Wijze van toediening

Grastofil kan worden toegediend als dagelijkse subcutane injectie, of verdund in 5% glucoseoplossing als dagelijkse intraveneuze infusie gedurende 30 minuten (zie rubriek 6.6). De subcutane wijze van toediening heeft in de meeste gevallen de voorkeur. Er zijn enkele aanwijzingen afkomstig uit een onderzoek met eenmalige toediening dat het effect na intraveneuze toediening mogelijk korter aanhoudt. De klinische relevantie van deze bevinding in geval van toediening van meerdere doses is niet duidelijk. De keuze van de toedieningswijze dient afhankelijk te zijn van de individuele klinische toestand.

Bij patiënten behandeld met myeloablatieve therapie, gevolgd door beenmergtransplantatie

Dosering

De aanbevolen aanvangsdosis Grastofil bedraagt 1,0 ME/kg/dag (10 microgram/kg/dag). De eerste dosis Grastofil dient ten minste 24 uur na cytotoxische chemotherapie en ten minste 24 uur na beenmerg injectie/infusie te worden toegediend.

Nadat het nadir voor neutrofielen gepasseerd is, dient de dagelijkse dosis Grastofil als volgt te worden getitreerd tegen de neutrofielenrespons:

Absolute neutrofielentelling (ANC)	Dosisaanpassing Grastofil
ANC > 1,0 x 10 ⁹ /l gedurende 3 opeenvolgende dagen	Verlagen tot 0,5 ME/kg/dag (5 microgram/kg/dag)
Dan, als de ANC nog 3 opeenvolgende dagen hoger blijft dan 1,0 x 10 ⁹ /l	Stoppen met Grastofil
Als de ANC tijdens de behandelingsperiode daalt tot < 1,0 x 10 ⁹ /l, moet de dosis Grastofil weer worden verhoogd volgens de hierboven genoemde stappen.	
ANC = <i>Absolute neutrophil count</i> (absolute neutrofielentelling)	

Wijze van toediening

Grastofil kan worden gegeven als een intraveneuze injectie/infusie gedurende 30 minuten of 24 uur, of als een continue subcutane injectie/infusie gedurende 24 uur. Grastofil dient verdund te worden in 20 ml 5% glucoseoplossing (zie rubriek 6.6).

Voor de mobilisatie van perifere bloedvoorlopercellen (PBPC's) bij patiënten die myelosuppressieve of myeloablatieve therapie ondergaan, gevolgd door transplantatie van autologe PBPC's

Dosering

De aanbevolen dosis Grastofil, als monotherapie, voor PBPC-mobilisatie bedraagt 1,0 ME/kg/dag (10 microgram/kg/dag), toegediend gedurende 5-7 opeenvolgende dagen. Planning van leukaferese: één of twee leukafereses op dag 5 en 6 zijn meestal voldoende. In andere omstandigheden kunnen additionele leukafereses nodig zijn. Toediening van Grastofil dient te worden voortgezet tot aan de laatste leukaferese.

De aanbevolen dosis Grastofil voor PBPC-mobilisatie na een myelosuppressieve chemotherapie bedraagt 0,5 ME/kg/dag (5 microgram/kg/dag), vanaf de eerste dag na afronding van de chemotherapie totdat het verwachte neutrofielennadir gepasseerd is en het aantal neutrofielen de normaalwaarden heeft bereikt. Leukaferese dient te worden uitgevoerd in de periode dat de ANC stijgt van $< 0,5 \times 10^9/l$ tot $> 5,0 \times 10^9/l$. Voor patiënten die geen extensieve chemotherapie hebben ondergaan, is één leukaferese vaak voldoende. In de andere gevallen wordt aanbevolen aanvullende leukafereses uit te voeren.

Wijze van toediening

Grastofil als monotherapie voor PBPC-mobilisatie

Grastofil kan worden gegeven als een continue subcutane infusie gedurende 24 uur of als een subcutane injectie. Voor injectie/infusies dient Grastofil verdund te worden in 20 ml 5% glucoseoplossing (zie rubriek 6.6).

Grastofil voor PBPC-mobilisatie na myelosuppressieve chemotherapie

Grastofil dient als subcutane injectie te worden toegediend.

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

Dosering

Voor PBPC-mobilisatie bij gezonde donoren moet Grastofil gedurende 4-5 opeenvolgende dagen te worden toegediend in een dosis van 1,0 ME/kg/dag (10 microgram/kg/dag). Leukaferese moet worden gestart op dag 5 en, indien nodig, worden voortgezet tot dag 6 om 4×10^6 CD34⁺-cellen/kg lichaamsgewicht van de ontvanger te verkrijgen.

Wijze van toediening

Grastofil dient als subcutane injectie te worden toegediend.

Bij patiënten met ernstige chronische neutropenie (SCN)

Dosering

Congenitale neutropenie: de aanbevolen aanvangsdosis bedraagt 1,2 ME/kg/dag (12 microgram/kg/dag), als enkele dosis of verdeeld over een aantal doses.

Idiopathische of cyclische neutropenie: de aanbevolen aanvangsdosis bedraagt 0,5 ME/kg/dag (5 microgram/kg/dag), als enkele dosis of verdeeld over een aantal doses.

Dosisaanpassing: Grastofil dient dagelijks als subcutane injectie te worden toegediend totdat het aantal neutrofielen $1,5 \times 10^9/l$ of meer bereikt en op dit niveau kan worden gehandhaafd. Wanneer deze respons bereikt is, dient de minimale effectieve dosis te worden bepaald die nodig is om dit niveau te handhaven. Langdurige dagelijkse toediening is nodig om het aantal neutrofielen op een adequaat niveau te handhaven. Na 1-2 weken behandeling kan de aanvangsdosis, worden verdubbeld of gehalveerd, afhankelijk van de respons van de patiënt. Daarna kan de dosis om de 1-2 weken individueel worden aangepast om het gemiddelde aantal neutrofielen tussen de $1,5 \times 10^9/l$ 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 respons vertoonden, een volledige respons bij doses van $\leq 2,4$ ME/kg/dag (24 microgram/kg/dag). De veiligheid van Grastofil op lange termijn in een dosis hoger dan 2,4 ME/kg/dag (24 microgram/kg/dag) bij patiënten met SCN is niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Congenitale, idiopathische of cyclische neutropenie: Grastofil dient als subcutane injectie te worden toegediend.

Bij patiënten met HIV-infectie

Dosering

Ter correctie van neutropenie

De aanbevolen aanvangsdosis Grastofil bedraagt 0,1 ME/kg/dag (1 microgram/kg/dag) met titratie tot een maximum van 0,4 ME/kg/dag (4 microgram/kg/dag) totdat een normaal aantal neutrofielen is bereikt en kan worden gehandhaafd ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). In klinische studies, reageerde $> 90\%$ van de patiënten op deze doses met correctie van de neutropenie na een mediane behandelingsduur van 2 dagen.

Bij een klein aantal patiënten ($<10\%$) waren doses tot 1,0 ME / kg / dag (10 mg/kg /dag) noodzakelijk om correctie van neutropenie te bereiken.

Ter handhaving van een normaal aantal neutrofielen

Wanneer correctie van neutropenie is bereikt, dient de minimale effectieve dosis te worden bepaald waarmee een normaal aantal neutrofielen wordt gehandhaafd. Aanpassing van de aanvangsdosis naar toediening om de dag van 30 ME/dag (300 microgram/dag) wordt aanbevolen. Verdere dosisaanpassingen om het aantal neutrofielen hoger dan $2,0 \times 10^9/l$ te handhaven kunnen noodzakelijk zijn afhankelijk van de ANC van de patiënt. In klinische studies was toediening van 30 ME/dag (300 microgram/dag) gedurende 1-7 dagen per week nodig om de $ANC > 2,0 \times 10^9/l$ 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

Correctie van neutropenie of handhaving van normale aantallen neutrofielen: Grastofil dient als subcutane injectie te worden toegediend.

Speciale populaties

Oudere patiënten

In klinische studies met filgrastim werd een klein aantal oudere patiënten geïnccludeerd, maar specifieke studies in deze groep werden niet uitgevoerd. Daarom kunnen geen specifieke doseringsaanbevelingen worden gegeven.

Patiënten met nier-/leverfunctiestoornis

Onderzoeken met filgrastim bij patiënten met ernstig nier- of leverfunctiestoornis laten zien dat het farmacokinetische en het farmacodynamische profiel bij deze patiënten vergelijkbaar zijn met die van gezonde personen. Onder deze omstandigheden is geen dosisaanpassing vereist.

Pediatriisch gebruik bij SCN en kanker

Vijfenzestig procent van de patiënten bestudeerd in het SCN-onderzoeksprogramma was jonger dan 18 jaar. De werkzaamheid van de behandeling was duidelijk voor deze leeftijdsgroep, waarin de meeste patiënten met congenitale neutropenie zaten. Er waren geen verschillen in de veiligheidsprofielen voor pediatrische patiënten die werden behandeld voor SCN.

Gegevens uit klinische onderzoeken met pediatrische patiënten geven aan dat de veiligheid en werkzaamheid van filgrastim vergelijkbaar zijn bij volwassenen, kinderen en adolescenten die cytotoxische chemotherapie krijgen.

De dosisaanbevelingen bij pediatrische patiënten zijn hetzelfde als bij volwassenen die myelosuppressieve cytotoxische chemotherapie krijgen.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Traceerbaarheid

Om de traceerbaarheid van biologische geneesmiddelen te verbeteren, dienen de naam en het batchnummer van het toegediende product duidelijk te worden genoteerd.

Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen voor alle indicaties

Overgevoeligheid

Overgevoeligheid, waaronder anafylactische reacties, die optrad bij een eerste of volgende behandeling, is gemeld bij patiënten die werden behandeld met filgrastim. Bij patiënten met klinisch significante overgevoeligheid dient de behandeling met filgrastim blijvend gestaakt te worden. Filgrastim mag niet worden toegediend aan patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor filgrastim of pegfilgrastim.

Pulmonale bijwerkingen

Na toediening van G-CSF zijn pulmonale bijwerkingen gemeld, in het bijzonder interstitiële longziekte. Patiënten met een recente voorgeschiedenis van longinfiltraten of pneumonie lopen mogelijk een hoger risico. Het ontstaan van pulmonale verschijnselen, zoals hoesten, koorts en dyspneu, in combinatie met radiologische tekenen van longinfiltraten en verslechtering van de longfunctie, kunnen voortekenen zijn van *acute respiratory distress syndrome* (ARDS). De behandeling met filgrastim dient te worden gestaakt en passende behandeling dient te worden gegeven.

Glomerulonefritis

Er is melding gemaakt van glomerulonefritis bij patiënten die filgrastim en pegfilgrastim kregen. Over het algemeen verdwenen deze voorvallen van glomerulonefritis na dosisverlaging van of het staken van de behandeling met filgrastim en pegfilgrastim. Regelmatige controle door middel van urineonderzoek wordt aanbevolen.

Capillairleksyndroom

Capillairleksyndroom, dat levensbedreigend kan zijn als niet onmiddellijkbehandeling wordt ingesteld, is gemeld na toediening van granulocytkolonie stimulerende factor en wordt gekenmerkt door hypotensie, hypoalbuminemie, oedeem en hemoconcentratie. Patiënten die symptomen van capillairleksyndroom ontwikkelen, moeten nauwgezet worden gemonitord en krijgen een standaard

symptomatische behandeling, waarbij opname op de afdeling intensive care nodig kan zijn (zie rubriek 4.8).

Splenomegalie en miltruptuur

Doorgaans zijn asymptomatische gevallen van miltvergroting en gevallen van miltruptuur gemeld bij patiënten en gezonde donoren na toediening van filgrastim. Enkele gevallen van miltruptuur waren fataal. Daarom dient de grootte van de milt nauwgezet te worden gevolgd (bijv met klinisch onderzoek, echografie). De diagnose miltruptuur dient te worden overwogen bij donoren en/of patiënten die pijn linksboven in de buik of aan de punt van de schouder melden. Dosisverlagingen van filgrastim vertraagden of stopten de progressie van miltvergroting bij patiënten met ernstige chronische neutropenie, en bij 3% van de patiënten was een splenectomie nodig.

Groei van maligne cellen

Granulocyt-koloniestimulerende factor kan *in vitro* de groei van myeloïde cellen bevorderen, en vergelijkbare effecten kunnen *in vitro* worden waargenomen bij sommige niet-myeloïde cellen.

Myelodysplastisch syndroom en chronische myeloïde leukemie

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

Acute myeloïde leukemie

Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van filgrastim bij patiënten met secundaire AML wegens beperkte gegevens over de veiligheid en werkzaamheid. De veiligheid en werkzaamheid van toediening van filgrastim bij *de novo* AML-patiënten jonger dan 55 jaar met goede cytogenetische kenmerken [t(8; 21), t(15; 17) en inv(16)] zijn niet vastgesteld.

Trombocytopenie

Trombocytopenie is gemeld bij patiënten die filgrastim kregen. Bloedplaatjesaantallen dienen nauwgezet te worden gemonitord, in het bijzonder gedurende de eerste weken van de behandeling met filgrastim. Tijdelijke stopzetting van de behandeling of verlaging van de dosis filgrastim dient te worden overwogen bij patiënten met ernstige chronische neutropenie die trombocytopenie ontwikkelen (bloedplaatjesaantallen $< 100 \times 10^9/l$).

Leukocytose

Aantallen witte bloedcellen van $100 \times 10^9/l$ of hoger zijn waargenomen bij minder dan 5% van de kankerpatiënten die filgrastim kregen in doses van meer dan 0,3 ME/kg/dag (3 microgram/kg/dag). Er werden geen bijwerkingen gemeld die direct toe te schrijven waren aan deze graad van leukocytose. Gezien de mogelijke risico's waarmee ernstige leukocytose gepaard gaat, dient gedurende de behandeling met filgrastim echter regelmatig het aantal witte bloedcellen te worden bepaald. Als het aantal leukocyten meer dan $50 \times 10^9/l$ bedraagt na het verwachte nadir, dient de toediening van filgrastim onmiddellijk te worden beëindigd. In geval van toediening voor de mobilisatie van PBPC's, dient de toediening van filgrastim te worden beëindigd of de dosering te worden verlaagd indien het aantal leukocyten stijgt tot $> 70 \times 10^9/l$.

Immunogeniciteit

Zoals bij alle therapeutische eiwitten bestaat er een mogelijkheid van immunogeniciteit. De snelheid waarmee antistoffen tegen filgrastim worden gevormd, is doorgaans laag. Bindende antistoffen komen voor, zoals verwacht bij alle biologicals; ze zijn tot nu toe echter niet in verband gebracht met neutraliserende activiteit.

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-reef proteïne en wittebloedcel telling). 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 in verband met comorbiditeiten

Bijzondere voorzorgen bij dragerschap van sikkelcelziekte (sickle-cell trait en sikkelcelziekte)
Sikkelcelcrises, in sommige gevallen met fatale afloop, zijn gemeld bij gebruik van filgrastim door patiënten met *sickle-cell trait* of sikkelcelziekte. Artsen moeten voorzichtig zijn als ze filgrastim voorschrijven aan patiënten met *sickle-cell trait* of sikkelcelziekte.

Osteoporose

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

Bijzondere voorzorgen bij kankerpatiënten

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

Risico's die zijn geassocieerd met verhoogde doses chemotherapie

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

Effect van chemotherapie op erythrocyten en trombocyten

Behandeling met alleen filgrastim sluit trombocytopenie en anemie als gevolg van myelosuppressieve chemotherapie niet uit. Aangezien het mogelijk is dat de patiënt hogere doses chemotherapeutica krijgt (bijv de volledige doses van het voorgeschreven toedieningsschema), kan er sprake zijn van een hoger risico op trombocytopenie en anemie. Regelmatige controle van het aantal bloedplaatjes en de hematocrietwaarden wordt aanbevolen. Extra voorzichtigheid is geboden bij toediening van chemotherapeutica, alleen of in combinatie, waarvan bekend is dat ze ernstige trombocytopenie veroorzaken.

Het gebruik van door filgrastim gemobiliseerde PBPC's heeft aangetoond dat de diepte en de duur van trombocytopenie na myelosuppressieve of myeloablatieve chemotherapie verminderen.

Myelodysplastisch syndroom en acute myeloïde leukemie bij borst- en longkankerpatiënten

In observationeel postmarketingonderzoek zijn myelodysplastisch syndroom (MDS) en acute myeloïde leukemie (AML) in verband gebracht met het gebruik van pegfilgrastim, een alternatief G-CSF-geneesmiddel, in combinatie met chemotherapie en/of radiotherapie bij borst- en longkankerpatiënten. Een soortgelijke associatie tussen filgrastim en MDS/AML is niet waargenomen. Toch dienen patiënten met borstkanker en patiënten met longkanker gecontroleerd te worden op tekenen en symptomen van MDS/AML.

Andere bijzondere voorzorgen

De effecten van filgrastim bij patiënten met aanzienlijk gereduceerde myeloïde voorlopercellen zijn niet bestudeerd. Filgrastim werkt voornamelijk in op neutrofiele voorlopercellen, met als effect een stijging van het aantal neutrofielen. Daarom kan bij patiënten met een verminderd aantal voorlopercellen de neutrofielenrespons verminderd zijn (zoals bij patiënten behandeld met extensieve radiotherapie of chemotherapie, of patiënten met beenmerginfiltratie door een tumor).

Bloedvataandoeningen, waaronder veno-occlusieve ziekte en verstoringen van het vochtvolume, werden occasioneel gemeld bij patiënten die hooggedoseerde chemotherapie ondergingen, gevolgd door transplantatie.

Gevallen van graft-versus-host-ziekte (GvHD) en dodelijke voorvallen zijn gerapporteerd bij patiënten

die G-CSF kregen na allogene beenmergtransplantatie (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Verhoogde hematopoëtische activiteit van het beenmerg als respons op behandeling met groeifactor is in verband gebracht met afwijkingen van voorbijgaande aard op botskans. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij het interpreteren van resultaten van beeldvormend onderzoek van het bot.

Bijzondere voorzorgen bij patiënten die PBPC-mobilisatie ondergaan

Mobilisatie

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

Eerdere blootstelling aan cytotoxische middelen

Patiënten die eerder een zeer extensieve myelosuppressieve therapie hebben ondergaan, vertonen mogelijk niet voldoende PBPC-mobilisatie voor het bereiken van de aanbevolen minimale opbrengst ($2,0 \times 10^6$ CD34⁺-cellen/kg) of versnelling van de bloedplaatjesopbrengst tot dezelfde mate.

Sommige cytotoxische middelen vertonen een bijzondere toxiciteit voor de pool van hematopoëtische voorlopercellen en kunnen de mobilisatie van voorlopercellen negatief beïnvloeden. Middelen zoals melfalan, carmustine (BCNU) en carboplatine kunnen, wanneer toegediend gedurende langere periodes voorafgaand aan pogingen tot mobilisatie van voorlopercellen, de opbrengst aan voorlopercellen verlagen. Het is echter aangetoond dat toediening van melfalan, carboplatine of carmustine (BCNU) samen met filgrastim effectief is voor mobilisatie van voorlopercellen. Als een transplantatie van perifere bloedvoorlopercellen wordt voorzien, is het aan te raden om de procedure voor stamcelmobilisatie vroeg in de behandelingskuur 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 bepaling van het aantal voorlopercellen dat wordt geoogst bij patiënten die worden behandeld met filgrastim, dient bijzondere aandacht te worden geschonken aan de kwantificeringsmethode. De resultaten van flowcytometrische analyse van aantallen CD34⁺-cellen zijn sterk afhankelijk van de exacte methode die wordt toegepast, en aanbevelingen van aantallen gebaseerd op studies van andere laboratoria dienen dan ook met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd.

Statistische analyse van de relatie tussen het aantal gereïnfundeerde CD34⁺-cellen en de snelheid van bloedplaatjesherstel na hooggedoseerde chemotherapie wijst op een complexe, maar continue relatie.

De aanbeveling van minimumopbrengsten van $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺-cellen/kg is gebaseerd op gepubliceerde ervaring die leidde tot adequate hematologische reconstitutie. Hogere opbrengsten blijken te correleren met een sneller herstel, en lagere opbrengsten met een langzamer herstel.

Bijzondere voorzorgen bij gezonde donoren die mobilisatie van perifere bloed-voorlopercellen ondergaan

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

PBPC-mobilisatie mag enkel 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 infectieziekte.

De veiligheid en werkzaamheid van filgrastim zijn niet vastgesteld bij gezonde donoren jonger dan 16 jaar of ouder dan 60 jaar.

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

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

Leukaferese dient niet te worden uitgevoerd bij donoren die worden behandeld met antistollingsmiddelen of met een bekend defect in de hemostase.

Donoren die G-CSF's voor PBPC-mobilisatie toegediend krijgen moeten worden gemonitord totdat de hematologische parameters normaliseren.

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 gepaard kunnen gaan met een verhoogde kans op acute en chronische GvHD vergeleken met beenmergtransplantatie.

Bijzondere voorzorgen bij SCN-patiënten

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

Aantal bloedcellen

Andere veranderingen van het bloedbeeld komen voor, waaronder anemie en tijdelijke toename van myeloïde voorlopercellen, wat een nauwgezette monitoring van de aantallen bloedcellen noodzakelijk maakt.

Transformatie tot leukemie of myelodysplastisch syndroom

Extra voorzichtigheid is geboden bij de diagnose van SCN, om deze te onderscheiden van andere hematopoëtische stoornissen zoals aplastische anemie, myelodysplasie en myeloïde leukemie. Een volledig bloedbeeld, inclusief differentiële tellingen en bloedplaatjestellingen, en een beoordeling van beenmergmorfologie en karyotype dienen te worden uitgevoerd voorafgaand aan behandeling.

Myelodysplastische syndromen (MDS) of leukemie kwamen in lage frequentie (ongeveer 3%) voor in klinische studies bij SCN-patiënten behandeld met filgrastim. Dit werd enkel waargenomen bij patiënten met congenitale neutropenie. MDS en leukemieën zijn van nature voorkomende complicaties van de ziekte en het verband met behandeling met filgrastim is onzeker. Een subgroep van ongeveer 12% van de patiënten die normale cytogenetische beoordelingen hadden bij baseline, vertoonde vervolgens bij standaard herhalingsonderzoek afwijkingen, inclusief monosomie 7. Het is momenteel niet duidelijk of langdurige behandeling van SCN patiënten gevoelig maakt voor cytogenetische afwijkingen, MDS of leukemische transformatie. Het wordt aanbevolen om met regelmatige intervallen (ongeveer eenmaal per 12 maanden) morfologisch en cytogenetisch beenmergonderzoek uit te voeren bij patiënten.

Andere bijzondere voorzorgen

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

Hematurie kwam vaak voor en proteïnurie kwam voor bij een klein aantal patiënten. Regelmatig urineonderzoek is nodig om deze voorvallen te monitoren.

De veiligheid en werkzaamheid bij zuigelingen en bij patiënten met auto-immuun neutropenie zijn niet vastgesteld.

Bijzondere voorzorgen bij patiënten met HIV-infectie

Aantal bloedcellen

Het absoluut aantal neutrofielen (ANC) dient nauwgezet te worden gemonitord, in het bijzonder gedurende de eerste paar weken van de behandeling met filgrastim. Sommige patiënten kunnen op de aanvangsdosis van 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 toediening van filgrastim met 30 ME (300 microgram) per dag kunnen er in de loop van de tijd grote fluctuaties voorkomen in de ANC van de patiënt. Om de dalwaarde of 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 van myelosuppressieve geneesmiddelen

Behandeling met filgrastim alleen werkt niet tegen trombocytopenie en anemie als gevolg van myelosuppressieve medicaties. Door de mogelijkheid om bij behandeling met filgrastim hogere doses of een groter aantal van deze medicaties 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 beenmerginfiltrerende opportunistische infecties zoals *Mycobacterium avium*-complex of aan maligniteiten zoals lymfoom. Bij patiënten met bekende beenmerginfiltrerende infecties of maligniteit 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

Dit middel bevat 50 mg sorbitol. Dit geneesmiddel mag niet worden toegediend aan patiënten met hereditaire fructose-intolerantie (HFI), tenzij strikt noodzakelijk.

Baby's en jonge kinderen (jonger dan 2 jaar) zijn mogelijk nog niet gediagnosticeerd met erfelijke fructose-intolerantie (HFI). Geneesmiddelen (die sorbitol/fructose bevatten) die intraveneus gegeven worden, kunnen levensbedreigend zijn en dienen in deze populatie gecontra-indiceerd te zijn, tenzij er een overweldigende klinische noodzaak is en er geen alternatieven beschikbaar zijn.

Voordat dit geneesmiddel wordt gegeven, moet er bij elke patiënt een gedetailleerde anamnese ten aanzien van HFI worden afgenomen.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De veiligheid en werkzaamheid van filgrastim wanneer toegediend op dezelfde dag als een myelosuppressieve cytotoxische chemotherapie zijn niet definitief vastgesteld. Rekening houdend met

de gevoeligheid van snel delende myeloïde cellen voor myelosuppressieve cytotoxische chemotherapie wordt het gebruik van filgrastim in de periode van 24 uur vóór tot 24 uur na chemotherapie niet aangeraden. Voorlopige aanwijzingen bij een klein aantal patiënten dat tegelijkertijd werd behandeld met filgrastim en 5-fluoro-uracil, duiden erop dat neutropenie ernstiger kan worden.

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

Omdat lithium het vrijkomen van neutrofielen bevordert, is het waarschijnlijk dat lithium het effect van filgrastim versterkt. Hoewel deze interactie niet formeel onderzocht is, is er geen bewijs dat een dergelijke 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 verlies van het embryo is waargenomen bij konijnen bij hoge veelvouden van de klinische blootstelling en in aanwezigheid van maternale toxiciteit (zie rubriek 5.3). Er zijn meldingen in de literatuur waarin is aangetoond dat filgrastim bij zwangere vrouwen de placenta passeert. Filgrastim wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of filgrastim/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat 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 bij mannetjes- en vrouwtjesratten geen negatieve invloed op de reproductieve functie of op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De ernstigste bijwerkingen die kunnen optreden tijdens behandeling met filgrastim zijn: anafylactische reactie, ernstige pulmonaire bijwerkingen (waaronder interstitiële pneumonie en ARDS), capillairleksyndroom, ernstige splenomegalie/miltruypuur, transformatie tot myelodysplastisch syndroom of leukemie bij SCN-patiënten, GvHD bij patiënten die allogene beenmergtransplantatie of transplantatie van perifere bloedvoorlopercellen ondergaan en sikkelcelcrisis bij patiënten met sikkelcelziekte.

De vaakst gemelde bijwerkingen zijn pyrexie, pijn van het skeletspierstelsel (waaronder botpijn, rugpijn, artralgie, myalgie, pijn in de ledematen, musculoskeletale pijn, musculoskeletale pijn in de borst, nekpijn), anemie, braken en misselijkheid. In klinische studies bij kankerpatiënten was musculoskeletale pijn mild of matig bij 10%, en ernstig bij 3% van de patiënten.

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

De gegevens in de tabellen hieronder beschrijven gerapporteerde bijwerkingen afkomstig van klinische studies en van spontane melding. Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Bijwerkingen			
	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Infecties en parasitaire aandoeningen		Sepsis Bronchitis Infectie van de bovenste luchtwegen Urineweginfectie		
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Trombocytopenie Anemie ^e	Splenomegalie ^a Hemoglobine verlaagd ^e	Leukocytose ^a	Miltruptuur ^a Sikkelcelanemie met crisis
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheid Geneesmiddelovergevoeligheid ^a Graft-versus-host ziekte ^b	Anafylactische reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Verminderde eetlust ^a Bloedlactaatdehydrogenase verhoogd	Hyperurikemie Bloedurinezuur verhoogd	Bloedglucose verlaagd Pseudojicht ^a (chondrocalcinosepyrofosfaat) Verstoringen van de vochtbalans
Psychische stoornissen		Slapeloosheid		
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn ^a	Duizeligheid Hypo-esthesie Paresthesie		
Bloedvataandoeningen		Hypertensie Hypotensie	Veno-occlusieve ziekte ^d	Capillairleksyndroom ^a Aortitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Hemoptoë Dyspneu Hoesten ^a Orofaryngeale pijn ^{a, e}	Acuut ademhalingsnoodsyndroom ^a Ademhalingsinsufficiëntie ^a Longoedeem ^a	

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Bijwerkingen			
	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
		Epistaxis	Longbloeding Interstitiële longziekte ^a Longinfiltratie ^a Hypoxie	
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree ^{a, c} Braken ^{a, c} Misselijkheid ^a	Pijn in de mond Obstipatie ^c		
Lever- en galaandoeningen		Hepatomegalie Bloedalkalinefosfatase verhoogd	Aspartaataminotransferase verhoogd Gamma-glutamyltransferase verhoogd	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia ^a	Huiduitslag ^a Erytheem	Maculopapulaire rash	Cutane vasculitis ^a Sweet-syndroom (acute febriele neutrofiele dermatose)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Musculoskeletale pijn ^c	Spierspasmen	Osteoporose	Botdichtheid afgenomen Exacerbatie van reumatoïde artritis
Nier- en urinewegaandoening en		Dysurie Hematurie	Proteïnurie	Glomerulo-nefritis Urineafwijkingen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid ^a Slijmvliesontstekings ^a Pyrexie	Pijn op de borst ^a Pijn ^a Asthenie ^a Malaise ^c Oedeem perifeer ^c	Reactie op de injectieplaats	
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		Reactie op transfusie ^c		

^aZie rubriek: Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

^bEr zijn meldingen geweest van GvHD en gevallen van overlijden bij patiënten na allogene beenmergtransplantatie (zie rubriek Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen)

^cHieronder vallen botpijn, rugpijn, artralgie, myalgie, pijn in de ledematen, musculoskeletale pijn, musculoskeletale pijn in de borst, nekpijn

^dGevalen kwamen voor in de postmarketingssituatie bij patiënten die beenmergtransplantatie of PBPC-mobilisatie ondergingen

^eBijwerkingen met hogere incidentie bij patiënten met filgrastim vergeleken met placebo en geassocieerd met de gevolgen van de onderliggende maligniteit of cytotoxische chemotherapie

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Overgevoeligheid

Overgevoelighedsreacties, waaronder anafylaxie, huiduitslag, urticaria, angio-oedeem, dyspneu en hypotensie die zich voordeden bij de initiële of daaropvolgende behandeling zijn gemeld in klinische studies en in de post-marketingervaring. In het algemeen werden deze reacties vaker gerapporteerd na intraveneuze toediening. In sommige gevallen traden de symptomen opnieuw op na hernieuwde toediening, waarmee een oorzakelijk verband wordt gesuggereerd. Toediening van filgrastim dient definitief beëindigd te worden bij patiënten die een ernstige allergische reactie ervaren.

Pulmonale bijwerkingen

In klinische onderzoeken en de postmarketingsituatie zijn pulmonale bijwerkingen, waaronder interstitiële longziekte, longoedeem en longinfiltratie gemeld, in sommige gevallen leidend tot ademhalingsinsufficiëntie of *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), wat fataal kan zijn (zie rubriek 4.4).

Splenomegalie en miltruptuur

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

Capillairleksyndroom

Gevallen van capillairleksyndroom zijn gemeld bij gebruik van de granulocyt-koloniestimulerende factor. Deze zijn over het algemeen opgetreden bij patiënten met gevorderde kwaadaardige aandoeningen, sepsis, die meerdere chemotherapeutica gebruikten of aferese ondergingen (zie rubriek 4.4).

Cutane vasculitis

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

Leukocytose

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

Sweet-syndroom

Gevallen van het Sweet-syndroom (acute febriele neutrofiele dermatose) zijn gemeld bij patiënten behandeld met filgrastim.

Pseudojicht (chondrocalcinosepyrofosfaat)

Pseudojicht (chondrocalcinosepyrofosfaat) is gemeld bij patiënten met kanker die werd behandeld met filgrastim.

GvHD

Gevallen van GvHD en dodelijke voorvallen zijn gerapporteerd bij patiënten die G-CSF kregen na allogene beenmergtransplantatie (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Pediatrische patiënten

Gegevens uit klinische onderzoeken met filgrastim bij pediatrische patiënten geven aan dat de veiligheid en werkzaamheid van filgrastim vergelijkbaar zijn bij volwassenen en kinderen die cytotoxische chemotherapie krijgen. Dit doet vermoeden dat er geen leeftijdsgebonden verschillen zijn in de farmacokinetiek van filgrastim. De enige consequent gerapporteerde bijwerking was skeletspierstelselpijn. Dit verschilt niet met de ervaring bij volwassenen.

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om het gebruik van filgrastim bij pediatrische patiënten verder te beoordelen.

Andere speciale populaties

Geriatrisch gebruik

Er werden geen globale verschillen in veiligheid of werkzaamheid waargenomen tussen patiënten ouder dan 65 jaar en jongere volwassenen (> 18 jaar) patiënten die cytotoxische chemotherapie ondergingen, en klinische ervaring heeft geen verschillen aangetoond in de respons bij ouderen en jongere volwassen patiënten. Er zijn onvoldoende gegevens om gebruik van filgrastim bij geriatrische proefpersonen voor andere goedgekeurde Grastofil-indicaties te evalueren.

Pediatrische SCN-patiënten

Gevalen van verlaagde botmineraaldichtheid en osteoporose zijn gemeld bij pediatrische patiënten met ernstige chronische neutropenie die langdurig werden behandeld 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 met Grastofil zijn niet vastgesteld. Stopzetting van de behandeling met filgrastim resulteert gewoonlijk in een daling met 50% van de circulerende neutrofielen binnen 1 à 2 dagen, met een terugkeer naar normale waarden binnen 1 tot 7 dagen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

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

Farmacodynamische effecten

Humaan G-CSF is een glycoproteïne dat de productie en het vrijkomen van functionele neutrofielen uit het beenmerg reguleert. Grastofil dat r-metHuG-CSF (filgrastim) bevat, veroorzaakt binnen 24 uur duidelijke stijgingen van de aantallen perifere bloedneutrofielen, met een geringe stijging van het aantal monocysten. Bij sommige SCN-patiënten kan filgrastim ook een geringe stijging van het aantal circulerende eosinofielen en basofielen induceren ten opzichte van de aanvangswaarden. Sommige van deze patiënten hadden mogelijk al vóór aanvang van de behandeling eosinofilie of basofilie. De stijging van het aantal neutrofielen is dosisafhankelijk bij de aanbevolen doses. Neutrofielen die worden geproduceerd in respons op filgrastim vertonen een normale of versterkte functie, zoals is aangetoond met tests voor de chemotactische en fagocytische functie. Na beëindiging van de behandeling met filgrastim nemen de aantallen circulerende neutrofielen binnen 1-2 dagen met 50% af en keren ze binnen 1-7 dagen terug tot het normale niveau.

Gebruik van filgrastim bij patiënten die cytotoxische chemotherapie ondergaan, leidt tot significante afnames van de incidentie, ernst en duur van neutropenie en febriele neutropenie. Behandeling met filgrastim verkort significant de duur van febriele neutropenie, antibioticumgebruik en ziekenhuisopname na inductiechemotherapie voor acute myelogene leukemie of myeloablatieve therapie, gevolgd door beenmergtransplantatie. De incidentie van koorts en gedocumenteerde infecties waren in geen enkele van deze situaties afgenomen. De duur van koorts was niet verminderd bij

patiënten die myeloablatieve therapie gevolgd door beenmergtransplantatie ondergingen.

Gebruik van filgrastim, alleen of na chemotherapie, mobiliseert hematopoëtische voorlopercellen naar het perifere bloed. Deze autologe PBPC's kunnen worden geoogst en geïnfundeerd na hooggedoseerde cytotoxische therapie, ofwel in plaats van, ofwel als aanvulling op beenmergtransplantatie. Infusie van PBPC's versnelt het hematopoëtisch herstel en verkort daardoor de duur van het risico op hemorragische complicaties en de noodzaak van bloedplaatjestransfusies.

Ontvangers van allogene PBPC's die waren gemobiliseerd met filgrastim, hadden een significant sneller hematologisch herstel, met als gevolg een significante afname van de tijd tot niet-ondersteund bloedplaatjesherstel in vergelijking met allogene beenmergtransplantatie.

Eén retrospectief Europees onderzoek dat het gebruik van G-CSF na allogene beenmergtransplantatie beoordeelde 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 het risico op GvHD, TRM en mortaliteit waargenomen. In een meta-analyse van onderzoeken naar allogene transplantaties, waaronder de resultaten van 9 prospectieve gerandomiseerde studies, 8 retrospectieve onderzoeken en 1 casusgecontroleerd onderzoek, werd geen effect gevonden op de kans op acute GvHD, chronische GvHD of vroege behandelingsgerelateerde mortaliteit.

Relatief risico (95% BI) op GvHD en TRM na behandeling met G-CSF na beenmergtransplantatie					
Publicatie	Onderzoeks- periode	N	Acute graad II-IV GvHD	Chronische GvHD	TRM
Meta-analyse (2003)	1986 – 2001 ^a	1.198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Europees retrospectief onderzoek (2004)	1992 – 2002 ^b	1.789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Internationaal retrospectief onderzoek (2006)	1995 – 2000 ^b	2.110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^aAnalyse omvat onderzoeken met beenmergtransplantatie in deze periode; in sommige onderzoeken werd GM-CSF gebruikt

^bAnalyse omvat patiënten die in deze periode beenmergtransplantatie kregen

Gebruik van filgrastim voor PBPC-mobilisatie bij gezonde donoren, voorafgaand aan allogene PBPC-transplantatie.

Bij gezonde donoren maakt een subcutane toediening van een dosis van 10 microgram/kg/dag gedurende 4 tot 5 opeenvolgende dagen bij de meerderheid van de donoren na twee leukafereses een afname mogelijk van $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺-cellen/kg lichaamsgewicht van de ontvanger.

Gebruik van filgrastim bij patiënten, kinderen of volwassenen met SCN (ernstige congenitale, cyclische en idiopathische neutropenie) induceert een langdurige stijging van het absoluut aantal neutrofielen in perifere bloed, en een afname van infecties en gerelateerde voorvallen.

Gebruik van filgrastim bij patiënten met HIV-infectie handhaaft normale neutrofielenaantallen, zodat geplande toediening van antivirale en/of andere myelosuppressieve medicatie mogelijk is. Er zijn geen aanwijzingen dat patiënten met HIV-infectie die worden behandeld met filgrastim een stijging vertonen van HIV-replicatie.

Net als bij andere hematopoëtische groeifactoren, heeft G-CSF *in-vitro* stimulerende eigenschappen op

menselijke endotheelcellen aangetoond.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na subcutane toediening van aanbevolen doses bleven de serumconcentraties gedurende 8-16 uur hoger dan 10 ng/ml.

Distributie

Het distributievolume in bloed bedraagt ongeveer 150 ml/kg.

Eliminatie

Het is aangetoond dat de klaring van filgrastim zowel na subcutane als na intraveneuze toediening volgens eerste-orde farmacokinetiek verloopt. De eliminatiehalfwaardetijd in serum van filgrastim bedraagt ongeveer 3,5 uur, met een klaringssnelheid van ongeveer 0,6 ml/min/kg. Continue infusie met filgrastim gedurende een periode van maximaal 28 dagen bij patiënten die herstellende waren van autologe beenmergtransplantatie leidde niet tot aanwijzingen voor accumulatie van geneesmiddel en resulteerde in vergelijkbare eliminatiehalfwaardetijden.

Lineariteit

Er bestaat een positief lineair verband tussen de dosis en de serumconcentratie van filgrastim, zowel bij intraveneuze als bij subcutane toediening.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Filgrastim is onderzocht in toxiciteitsonderzoeken met herhaalde dosering die tot 1 jaar duurden. Deze lieten veranderingen zien die toe te schrijven waren aan de verwachte farmacologische werkingen, waaronder stijging van aantallen leukocyten, myeloïde hyperplasie in beenmerg, extramedullaire granulopoëse en vergroting van de milt. Al deze veranderingen herstelden zich na het staken van de behandeling.

De effecten van filgrastim op de prenatale ontwikkeling zijn onderzocht bij ratten en konijnen. Intraveneuze toediening (80 µg/kg/dag) van filgrastim aan konijnen tijdens de periode van organogenese veroorzaakte maternale toxiciteit en verhoogde de kans op spontane abortus en post-innestelingsverlies; verlaagde gemiddelde nestgrootte en verlaagd foetaal gewicht werden waargenomen.

Op basis van gerapporteerde data voor een ander product met filgrastim, dat vergelijkbaar is met Grastofil, 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 die werd waargenomen bij patiënten die met de klinische dosis van 5 µg/kg/dag behandeld werden. De NOAEL-waarde (*No Observed Adverse Effect Level*) voor embryofoetale toxiciteit was in dit onderzoek 10 µg/kg/dag, wat overeenkwam met een systemische blootstelling van ongeveer 3-5 keer de blootstellingen die werden waargenomen bij patiënten die met de klinische dosis werden behandeld.

Bij drachtige ratten werd geen maternale of foetale toxiciteit waargenomen bij doses tot maximaal 575 µg/kg/dag. De nakomelingen van ratten die tijdens de perinatale periode en de zoogperiode filgrastim toegediend hadden gekregen, vertoonden een vertraagde externe differentiatie en een groeiretardatie (≥ 20 µg/kg/dag), en een enigszins verlaagd overlevingspercentage (100 µg/kg/dag).

Filgrastim had geen waarneembaar effect op de vruchtbaarheid van mannetjes- en vrouwtjesratten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

IJsazijnzuur
Natriumhydroxide
Sorbitol (E420)
Polysorbaat 80
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Verdund filgrastim kan adsorberen aan glas en plastic materialen.

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

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Er is chemische en fysische ‘in use’-stabiliteit van de verdunde oplossing voor injectie/infusie aangetoond gedurende 24 uur bij 2 °C – 8 °C. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens het gebruik en de voorwaarden vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zij zouden normaal niet langer dan 24 uur bij 2°C – 8°C moeten zijn, tenzij de verdunning onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

De spuit bewaren in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Accidentele eenmalige blootstelling aan vriestemperaturen heeft geen nadelige invloed op de stabiliteit van Grastofil. Bij blootstelling langer dan 24 uur of bij meer dan eenmalige blootstelling aan vriestemperaturen, mag Grastofil niet worden gebruikt.

Binnen de houdbaarheidsperiode en voor het doel van ambulant gebruik mag de patiënt Grastofil uit de koelkast halen en voor een eenmalige periode van maximaal 15 dagen bij kamertemperatuur (beneden 25 °C) bewaren. Daarna mag Grastofil niet meer opnieuw in de koelkast gezet worden en dient het te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Voorgevulde spuit van type I-glas met permanent bevestigde roestvrijstalen naald in de tip en bedrukt met een schaalverdeling met 1/40 markeringen van 0,1 ml tot 1 ml. De naaldbescherming van de voorgevulde spuit bevat droog natuurlijk rubber (latex; zie rubriek 4.4). Elke voorgevulde spuit bevat 0,5 ml oplossing.

Verpakkingsgrootten: dozen met 1 of 5 voorgevulde spuiten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Indien nodig kan Grastofil verdund worden in 5% glucose oplossing voor injectie/infusie. Verdunning tot een eindconcentratie < 0,2 ME (2 microgram) per ml wordt nooit aanbevolen.

De oplossing dient vóór gebruik visueel te worden gecontroleerd. Alleen heldere oplossingen zonder deeltjes mogen worden gebruikt. Niet schudden.

Voor patiënten die worden behandeld met filgrastim dat is verdund tot concentraties < 1,5 ME (15 microgram) per ml dient humaan serumalbumine (HSA) te worden toegevoegd tot een eindconcentratie van 2 mg/ml. Voorbeeld: in een eindvolume van 20 ml voor injectie moet aan een totale dosis filgrastim van minder dan 30 ME (300 microgram), 0,2 ml van 200 mg/ml (20%) humaan albumineoplossing worden toegevoegd.

Grastofil bevat geen conserveermiddel. Gezien het mogelijke risico op microbiële contaminatie, zijn spuiten die zijn gevuld met Grastofil alleen bestemd voor eenmalig gebruik.

Wanneer Grastofil is verdund in 5% glucose, is het verenigbaar met glas en met een scala aan kunststoffen, waaronder PVC, polyolefine (een copolymeer van polypropyleen en polyethyleen) en polypropyleen.

Verwijderen

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

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spanje

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

EU/1/13/877/003
EU/1/13/877/004

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 oktober 2013
Datum van laatste verlenging: 4 oktober 2018

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(FEN) 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 HANDELSVERGUNNING 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(FEN) EN
FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

Intas Pharmaceuticals Limited
Plot no: 423 P/A
Sarkhej Bavla Highway
Moraiya; Taluka: Sanand,
Ahmedabad – 382213 Gujarat, Indië

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Apotex Nederland B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Nederland

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Polen

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
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen 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 verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de aanvraag voor de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende 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.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Grastofil 30 ME/0,5 ml oplossing voor injectie/infusie in een voorgevulde spuit
filgrastim

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke spuit van 0,5 ml oplossing bevat 30 ME (300 microgram) filgrastim (600 microgram/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

IJsazijnzuur, natriumhydroxide, sorbitol (E420), polysorbaat 80 en water voor injecties. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie/infusie

1 voorgevulde spuit (0,5 ml)

5 voorgevulde spuiten (0,5 ml)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Niet schudden.

Subcutaan en intraveneus gebruik.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

Een verdunde oplossing van Grastofil voor injectie/infusie moet binnen 24 uur worden gebruikt wanneer bewaard bij 2 °C tot 8 °C.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.
De spuit 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**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spanje

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

EU/1/13/877/001 1 gevulde spuit
EU/1/13/877/002 5 gevulde spuiten

13. PARTIJNUMMER

Partij:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Grastofil 30 ME/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 IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

VOORGEVULDE SPIJT

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

Grastofil 30 ME/0,5 ml oplossing voor injectie/infusie in een voorgevulde spuit
filgrastim
SC/IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,5 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Grastofil 48 ME/0,5 ml oplossing voor injectie/infusie in een voorgevulde spuit
filgrastim

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke spuit van 0,5 ml oplossing bevat 48 ME (480 microgram) filgrastim (960 microgram/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

IJsazijnzuur, natriumhydroxide, sorbitol (E420), polysorbaat 80 en water voor injecties. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie/infusie

1 voorgevulde spuit (0,5 ml)

5 voorgevulde spuiten (0,5 ml)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Niet schudden.

Subcutaan en intraveneus gebruik.

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:

Een verdunde oplossing van Grastofil voor injectie/infusie moet binnen 24 uur worden gebruikt wanneer bewaard bij 2 °C tot 8 °C.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.
De spuit 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spanje

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

EU/1/13/877/003 1 voorgevulde spuit
EU/1/13/877/004 5 voorgevulde spuiten

13. PARTIJNUMMER

Partij:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Grastofil 48 ME/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 IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

VOORGEVULDE SPIJT

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

Grastofil 48 ME/0,5 ml oplossing voor injectie /infusie in een voorgevulde spuit
filgrastim
SC/IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,5 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Grastofil 30 ME/0,5 ml oplossing voor injectie/infusie in een voorgevulde spuit 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 Grastofil 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 Grastofil en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Grastofil bevat de werkzame stof filgrastim. Grastofil is een groeifactor voor witte bloedcellen (granulocyt-koloniestimulerende factor) 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. Grastofil werkt door het beenmerg aan te sporen om meer witte bloedcellen aan te maken.

Een daling van het aantal witte bloedcellen (neutropenie) kan door verschillende oorzaken optreden en heeft tot gevolg dat uw lichaam minder goed infecties kan bestrijden. Filgrastim stimuleert het beenmerg om snel nieuwe witte bloedcellen te produceren.

Grastofil 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,
- om het aantal witte bloedcellen te verhogen als u lijdt aan een ernstig en langdurig tekort aan neutrofielen (een bepaald type witte bloedcellen) (dit wordt chronische neutropenie genoemd) om infecties te helpen voorkomen,
- bij patiënten met gevorderde HIV-infectie om te helpen de kans op infecties te verkleinen,
- voorafgaand aan chemotherapie in hoge doses om het beenmerg meer stamcellen aan te laten maken. Deze kunnen vervolgens worden afgenomen en na uw behandeling aan u 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.

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 een 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 u een van de volgende aandoeningen heeft:**

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

Vertel het uw arts onmiddellijk als u tijdens behandeling met Grastofil lijdt aan of last heeft van:

- plotselinge tekenen van allergie, zoals huiduitslag, jeuk of galbulten, gezwollen gezicht, lippen, tong of andere delen van het lichaam, kortademigheid, piepende ademhaling of moeite met ademen. Dit kunnen tekenen zijn van een ernstige allergische reactie (overgevoeligheid),
- een opgeblazen gezicht of gezwollen enkels, bloed in uw urine of bruinegekleurde urine, of u merkt dat u minder vaak moet plassen dan normaal (glomerulonefritis),
- pijn linksboven in de buik, pijn aan de linkeronderzijde van de ribbenkast of pijn in de punt van uw linkerschouder (dit kunnen symptomen zijn van een vergrote milt (splenomegalie) of een mogelijke scheuring van de milt),
- ongewone bloedingen of blauwe plekken (dit kunnen symptomen zijn van een daling van het aantal bloedplaatjes (trombocytopenie), waardoor het stollingsvermogen van uw bloed afneemt).
- symptomen van ontsteking van de aorta (het grote bloedvat dat bloed van het hart naar het lichaam voert). Dit is in zeldzame gevallen gemeld bij kankerpatiënten en gezonde donoren. De symptomen kunnen koorts, buikpijn, malaise, rugpijn en verhoogde ontstekingsmarkers omvatten. Vertel het uw arts als u die symptomen krijgt.

Vermindering van de reactie op filgrastim

Als u minder gaat reageren of helemaal niet meer reageert op de behandeling met filgrastim, dan zal uw arts de redenen daarvoor onderzoeken. Hij/zij zal daarbij ook kijken of u antistoffen heeft gevormd die de werking van filgrastim tegengaan.

Het is mogelijk dat uw arts u nauwgezet wil opvolgen; zie rubriek 4 van de bijsluiter.

Als u ernstige, chronische neutropenie heeft, is er een kans dat zich bloedkanker (leukemie, myelodysplastisch syndroom (MDS)) ontwikkelt bij u. Neem contact op met uw arts om de kans op de ontwikkeling van bloedkankers en mogelijke testen hierop te bespreken. Als bloedkankers zich ontwikkelen of zich waarschijnlijk zullen ontwikkelen bij u, mag u Grastofil niet gebruiken, behalve als uw arts anders heeft beslist.

Als u een stamcel donor bent, moet u tussen 16 en 60 jaar oud zijn.

Wees extra voorzichtig met andere geneesmiddelen die witte bloedcellen stimuleren

Grastofil behoort tot een groep geneesmiddelen die de vorming van witte bloedcellen stimuleren. Uw medisch specialist moet altijd noteren welk geneesmiddel u precies gebruikt.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Grastofil nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Zwangerschap en borstvoeding

Grastofil werd niet onderzocht bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.

Grastofil wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.

- Bent u zwanger,
- denkt u zwanger te zijn,
- wilt u zwanger worden of
- geeft u borstvoeding?

Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Vertel het uw arts als u zwanger wordt tijdens de behandeling met Grastofil.

Als u Grastofil gebruikt, moet u stoppen met het geven van borstvoeding, behalve wanneer uw arts u andere instructies geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Grastofil kan geringe invloed hebben op uw rijvaardigheid of op uw vermogen om machines te gebruiken. Dit geneesmiddel kan duizeligheid tot gevolg hebben. Het wordt aangeraden om af te wachten hoe u zich voelt nadat Grastofil is toegediend, voordat u een voertuig gaat besturen of machines gaat bedienen.

Grastofil bevat sorbitol

Grastofil bevat 50 mg sorbitol in elke 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.

Grastofil bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Grastofil voorgevulde spuit bevat droog natuurlijk rubber

De naaldbeschermers van de voorgevulde spuit bevat droog natuurlijk rubber (gemaakt uit latex), dat een allergische reactie kan veroorzaken.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

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

Hoe wordt dit middel toegediend en hoeveel moet ik gebruiken?

Grastofil wordt meestal toegediend als een dagelijkse injectie in het weefsel vlak onder de huid (dit wordt een subcutane injectie genoemd). Het kan ook als een dagelijkse langzame injectie in een ader worden gegeven (dit wordt een intraveneuze infusie genoemd). De aanbevolen dosering varieert en is afhankelijk van uw ziekte en uw gewicht. Uw arts zal u vertellen hoeveel Grastofil u moet gebruiken.

Patiënten die na chemotherapie een beenmergtransplantatie krijgen:

Gewoonlijk ontvangt u uw eerste dosis Grastofil ten minste 24 uur na de chemotherapie en ten minste 24 uur na ontvangst van uw beenmergtransplantatie.

U (of iemand die u verzorgt) kan worden geleerd hoe de subcutane injecties moeten worden toegediend, zodat u thuis verder kunt gaan met uw behandeling. Maar u mag dit pas gaan doen

wanneer uw zorgverlener u er goed in getraind heeft.

Hoe lang moet ik Grastofil blijven gebruiken?

U moet Grastofil blijven gebruiken totdat het aantal witte bloedcellen bij u 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 Grastofil moet blijven gebruiken.

Gebruik bij kinderen

Grastofil wordt gebruikt om kinderen te behandelen die chemotherapie krijgen of die lijden aan ernstig verlaagde aantallen witte bloedcellen (neutropenie). De dosis is voor kinderen die chemotherapie krijgen hetzelfde als voor volwassenen.

Informatie over hoe u uzelf kunt injecteren

Deze rubriek bevat informatie over hoe u uzelf een injectie van Grastofil kunt toedienen.

Belangrijk: probeer niet om uzelf te injecteren als uw arts of verpleegkundige u dit niet heeft geleerd.

Grastofil wordt geïnjecteerd in het weefsel net onder de huid. Dit staat bekend als een subcutane of onderhuidse injectie.

Materiaal dat u nodig heeft

Om uzelf een onderhuidse injectie toe te dienen heeft u nodig:

- een nieuwe voorgevulde spuit van Grastofil en
- alcoholdoekjes of iets vergelijkbaars.

Wat moet ik doen voordat ik mezelf een onderhuidse injectie met Grastofil toedien?

1. Haal de spuit uit de koelkast. Laat de spuit gedurende ongeveer 30 minuten op kamertemperatuur (15 °C tot 25 °C) komen of houd de voorgevulde spuit voorzichtig in uw hand gedurende enkele minuten. Hierdoor zal de injectie comfortabeler zijn. Warm Grastofil op geen enkele andere manier op (bijvoorbeeld niet opwarmen in de magnetron of in warm water).
2. Schud de voorgevulde spuit niet.
3. Verwijder beschermhuls van de naald niet voordat u klaar bent om te injecteren.
4. Was uw handen grondig.
5. Kies een comfortabel, goed verlicht schoon oppervlak en plaats alle benodigdheden binnen handbereik.

Hoe bereidt u uw Grastofil-injectie voor?

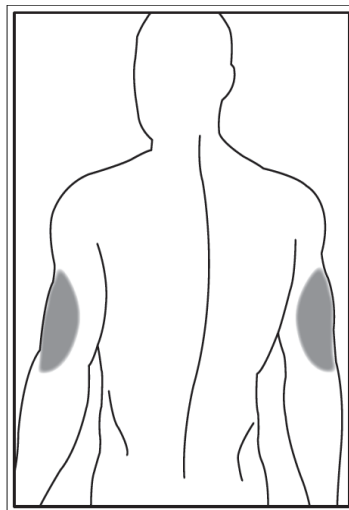
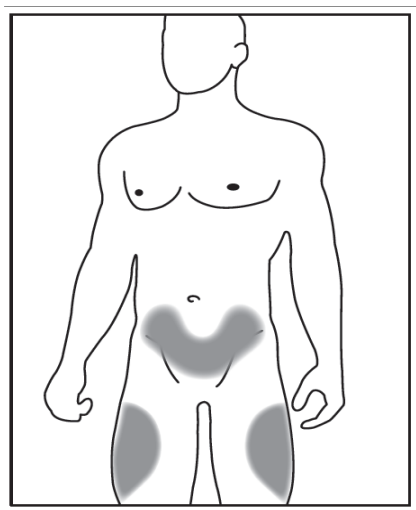
Alvorens u Grastofil injecteert, moet u het volgende doen:

1. Om de naald niet te buigen, verwijdert u voorzichtig de beschermhuls van de naald zonder te draaien.
2. Raak de naald niet aan en duw de zuiger niet in.
3. U kunt een kleine luchtbel opmerken in de voorgevulde spuit. U hoeft de luchtbel niet te verwijderen vóór het injecteren. Het is ongevaarlijk om de oplossing met de luchtbel te injecteren.
4. Op de cilinder van de Grastofil-spuit staat een schaalverdeling. Houd de spuit vast met de naald naar boven. Duw de zuiger langzaam in tot aan het getal (weergegeven in ml) dat overeenkomt met de dosis Grastofil die uw arts u heeft voorgeschreven.
5. U kunt nu de voorgevulde spuit gebruiken.

Waar moet ik de injectie toedienen?

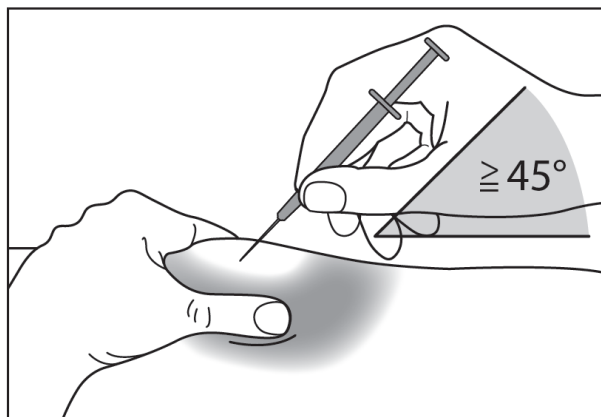
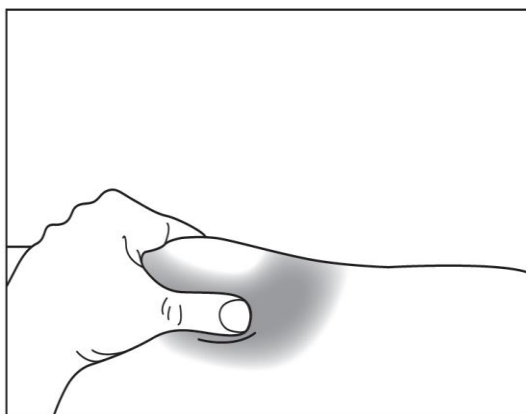
De beste plaatsen om te injecteren zijn het bovenste gedeelte van de dijen en de buik. Als iemand anders de injectie toedient, kunnen ze ook van de achterkant van uw armen gebruiken.

U kunt van injectieplaats veranderen als u merkt dat de injectiezone rood of pijnlijk is.



Hoe dien ik mijn injectie toe?

1. Desinfecteer uw huid met een alcoholdoekje en neem de huid tussen duim en wijsvinger vast (zonder te knijpen).
2. Breng de naald volledig in de huid zoals uw verpleegkundige of arts u heeft getoond.
3. Trek de zuiger voorzichtig op om te controleren of u geen bloedvat heeft aangeprikt. Als u bloed in de spuit ziet, trekt u de naald eruit en steekt u deze op een andere plaats weer in de huid.
4. Duw de zuiger met een trage, constante druk in, terwijl u de huid blijft vasthouden, totdat de spuit leeg is.
5. Trek de naald eruit en laat de huid los. Zet de beschermhuls niet terug op gebruikte naalden, aangezien u zich per ongeluk zou kunnen prikken.
6. Als u een druppel bloed ziet, kunt u deze voorzichtig wegdeppen met een watje of tissue. Niet wrijven over de injectieplaats. Indien nodig kunt u over de injectieplaats een pleister plakken.
7. Gebruik elke spuit maar voor één enkele injectie. U mag Grastofil dat eventueel nog achtergebleven is in de spuit, niet meer gebruiken.



Vergeet niet: mocht u problemen hebben, aarzel dan niet om hulp of advies te vragen aan uw arts of verpleegkundige.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Gebruik niet meer dan uw arts u heeft voorgeschreven. Als u denkt dat u te veel heeft geïnjecteerd, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of het Antigifcentrum België (+32 (0)70 245 245).

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u een injectie heeft overgeslagen of te weinig heeft geïnjecteerd, neem dan zo snel mogelijk contact op met uw arts.

Neem geen dubbele dosis om een overgeslagen dosis in te halen.

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

4. Mogelijke bijwerkingen

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

Vertel het onmiddellijk aan uw arts tijdens de behandeling als:

- u een allergische reactie heeft, waaronder algehele zwakte, daling in bloeddruk, ademhalingsmoeilijkheden, zwelling van het gezicht (anafylaxie), huiduitslag, jeukende uitslag (urticaria), zwelling van gezicht, lippen, mond, tong of keel (angio-oedeem) en kortademigheid (dyspneu).
- u last heeft van hoesten, koorts en ademhalingsmoeilijkheden (dyspneu), omdat dit kan wijzen op *acute respiratory distress syndrome* (ARDS).
- u nierletsel heeft (glomerulonefritis). Nierletsel is gezien bij patiënten die filgrastim kregen. Neem direct contact op met uw arts als u een opgeblazen gezicht of gezwollen enkels, bloed in uw urine of bruinegekleurde urine heeft, of als u merkt dat u minder vaak moet plassen dan normaal.
- u een van de volgende of een combinatie van de volgende bijwerkingen ervaart:
 - zwelling of opgeblazenheid, wat kan worden veroorzaakt door minder vaak plassen, ademhalingsproblemen, zwelling van de buik en een vol gevoel, en een algemeen gevoel van vermoeidheid. Deze symptomen ontwikkelen zich in het algemeen snel. Dit kunnen symptomen zijn van een aandoening, ‘capillairleksyndroom’, waardoor bloed lekt uit de kleine bloedvaten in uw lichaam. In dit geval moet u dringend medische hulp zoeken.
- u een combinatie van de volgende symptomen ervaart:
 - koorts, of koude rillingen, of het erg koud hebben, hoge hartslag, verwardheid of gedesoriënteerdheid, kortademigheid, extreme pijn of extreem ongemak en klamme of zweterige huid. Dit kunnen verschijnselen zijn van een aandoening, ‘sepsis’ (ook ‘bloedvergiftiging’ genoemd), een ernstige infectie met een ontstekingsreactie over het gehele lichaam die levensbedreigend kan zijn en onmiddellijk medische hulp vereist.
- u pijn linksboven in de buik, pijn aan de linkeronderzijde van de ribbenkast of pijn in de punt van uw schouder heeft, aangezien er een probleem kan zijn met uw milt (vergroting van uw milt (splenomegalie) of scheuring van de milt).
- u wordt behandeld voor ernstige chronische neutropenie en bloed heeft in uw urine (hematurie). Uw arts zal mogelijk geregeld uw urine testen als u deze bijwerking ervaart of als er eiwit gevonden is in uw urine (proteïnurie).

Een vaak voorkomende bijwerking van het gebruik van Grastofil is spier- of botpijn, die verholpen kan worden met standaard pijnstillers (analgetica). Bij patiënten die een stamcel- of beenmergtransplantatie ondergaan, kan een graft-versus-host reactie (GvHD) 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, zweertjes en wondjes in uw mond, darm, lever, huid of uw ogen, longen, vagina en gewrichten.

Een stijging van het aantal witte bloedcellen (leukocytose) en een daling van het aantal bloedplaatjes waardoor het stollingsvermogen van uw bloed afneemt (trombocytopenie), kunnen zich voordoen bij gezonde stamceldonoren. Deze symptomen zullen door uw arts in de gaten worden gehouden.

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

- daling van het aantal bloedplaatjes waardoor het stollingsvermogen van het bloed afneemt (trombocytopenie)
- laag aantal rode bloedcellen (anemie)
- hoofdpijn
- diarree
- braken
- misselijkheid
- ongewone haaruitval of dunner worden van het haar (alopecia)
- vermoeidheid
- pijn en zwelling van het slijmvlies van het spijsverteringskanaal dat loopt van de mond tot de anus (mucosale ontsteking)
- koorts (pyrexie)

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

- ontsteking van de long (bronchitis)
- infectie van de bovenste luchtwegen
- urineweginfectie
- verminderde eetlust
- slaapproblemen (slapeloosheid)
- duizeligheid
- verminderd gevoel van aanrakingen, in het bijzonder in de huid (hypo-esthesie)
- tintelingen of gevoelloosheid van de handen of voeten (paresthesie)
- lage bloeddruk (hypotensie)
- hoge bloeddruk (hypertensie)
- hoesten
- ophoesten van bloed (hemoptoë)
- pijn in uw mond en keel (orofaryngeale pijn)
- neusbloedingen (epistaxis)
- verstopping (obstipatie)
- pijn in de mond
- vergroting van de lever (hepatomegalie)
- huiduitslag
- roodheid van de huid (erytheem)
- spierspasmen
- pijn bij het plassen (dysurie)
- pijn op de borst
- pijn
- algehele zwakte (asthenie)
- algemeen gevoel van onwel zijn (malaise)
- zwelling in de handen en voeten (perifeer oedeem)
- stijging van bepaalde enzymen in het bloed
- veranderingen in de samenstelling van het bloed
- reactie op de transfusie

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

- verhoogd aantal witte bloedcellen (leukocytose)
- allergische reactie (overgevoeligheid)
- afstoting van getransplanteerd beenmerg (graft-versus-hostziekte)

- hoge urinezuurgehaltenes in het bloed, wat jicht kan veroorzaken (hyperurikemie) (bloedurinezuur verhoogd)
- leverbeschadiging veroorzaakt door afsluiting van de kleine aders in de lever (veno-occlusieve ziekte)
- longen die niet naar behoren functioneren, wat ademnood veroorzaakt (ademhalingsinsufficiëntie)
- zwelling van en/of vocht in de longen (longoedeem)
- longontsteking (interstitiële longziekte)
- afwijkingen op röntgenfoto's van de longen (longinfiltraten)
- longbloeding
- gebrek aan zuurstofopname in de longen (hypoxie)
- huiduitslag met bultjes (maculopapulaire rash)
- ziekte waardoor de botten minder stevig worden, zwakker en brozer worden en gemakkelijker breken (osteoporose)
- reactie op de injectieplaats

Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers):

- ernstige pijn in de botten, borst, darmen of gewrichten (sikkelcelanemie met crisis)
- plotse levensbedreigende allergische reactie (anafylactische reactie)
- pijn en zwelling van de gewrichten, gelijkend op jicht (pseudojicht)
- een verandering in de manier waarop uw lichaam de vochtthuishouding in uw lichaam reguleert, wat kan leiden tot opgeblazenheid (verstoringen van de vochtbalans)
- ontsteking van de bloedvaten in de huid (cutane vasculitis)
- roodpaars gekleurde, gezwollen, pijnlijke zweren op de ledematen en soms in het gezicht en de hals gepaard gaand met koorts (Sweet-syndroom)
- verergering van reumatoïde artritis
- ongewone verandering in de urine
- botdichtheid afgenomen
- 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 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 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). Niet invriezen.

De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Grastofil mag uit de koelkast worden gehaald en eenmalig gedurende maximaal 15 dagen binnen de op de verpakking vermelde vervaldatum bij kamertemperatuur (beneden 25 °C) worden bewaard. Wanneer Grastofil op kamertemperatuur is geweest, mag het niet meer opnieuw in de koelkast gelegd worden. Grastofil-sputen die langer dan 15 dagen uit de koelkast zijn geweest, mogen niet worden gebruikt en moeten worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de vloeistof troebel is, verkleurd 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(fen) in Grastofil is (zijn) filgrastim. Elke ml oplossing bevat 60 miljoen eenheden (ME) (overeenkomend met 600 microgram [μg] filgrastim. Elke voorgevulde spuit bevat 30 ME (300 μg) filgrastim in 0,5 ml oplossing.
- De andere stof(fen) in dit middel is (zijn) ijsazijnzuur, natriumhydroxide, sorbitol (E420), polysorbaat 80 en water voor injecties. Zie rubriek 2 “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?”.

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

Grastofil is een heldere, kleurloze oplossing voor injectie of infusie. Het wordt afgeleverd in een voorgevulde spuit bedrukt met een schaalverdeling met 1/40 markeringen van 0,1 ml tot 1 ml en voorzien van een injectienaald. Elke voorgevulde injectiespuit bevat 0,5 ml oplossing.

Grastofil is verkrijgbaar in verpakkingen met 1 en 5 voorgevulde spuiten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spanje

Fabrikant

Apotex Nederland B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Nederland

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Polen

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:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / MT
/ NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK / UK(NI)

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL

Rafarm AEBE
Κορίνθου 12, Ν. Ψυχικό, 15451, Αθήνα
Τηλ: +30/2106776550

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in: MM/JJJJ

Andere informatiebronnen

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

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Om de traceerbaarheid van biologische geneesmiddelen te verbeteren, dienen de naam en het batchnummer van het toegediende product duidelijk te worden genoteerd.

Indien nodig kan Grastofil worden verdund met een 5%-glucoseoplossing. Verdunning tot een eindconcentratie < 0,2 ME/ml (2 microgram/ml) wordt nooit aanbevolen.

De oplossing dient vóór gebruik visueel geïnspecteerd te worden. Alleen heldere oplossingen zonder partikels mogen worden gebruikt.

Voor patiënten die worden behandeld met filgrastim dat is verdund tot concentraties < 1,5 ME (15 microgram) per ml, dient humaan serumalbumine (HSA) te worden toegevoegd tot een eindconcentratie van 2 mg/ml. Voorbeeld: in een eindvolume van 20 ml voor injectie moet aan een totale dosis filgrastim van minder dan 30 ME (300 microgram), 0,2 ml van 200 mg/ml (20%) humaan albumineoplossing worden toegevoegd.

Wanneer Grastofil is verdund in 5% glucose, is het verenigbaar met glas en met een scala aan kunststoffen, waaronder PVC, polyolefine (een copolymeer van polypropyleen en polyethyleen) en polypropyleen.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Grastofil 48 ME/0,5 ml oplossing voor injectie/infusie in een voorgevulde spuit 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 Grastofil 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 Grastofil en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Grastofil bevat de werkzame stof filgrastim. Grastofil is een groeifactor voor witte bloedcellen (granulocyt-koloniestimulerende factor) 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. Grastofil werkt door het beenmerg aan te sporen om meer witte bloedcellen aan te maken.

Een daling van het aantal witte bloedcellen (neutropenie) kan door verschillende oorzaken optreden en heeft tot gevolg dat uw lichaam minder goed infecties kan bestrijden. Filgrastim stimuleert het beenmerg om snel nieuwe witte bloedcellen te produceren.

Grastofil 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
- om het aantal witte bloedcellen te verhogen als u lijdt aan een ernstig en langdurig tekort aan neutrofielen (een bepaald type witte bloedcellen) (dit wordt chronische neutropenie genoemd) om infecties te helpen voorkomen;
- bij patiënten met gevorderde HIV-infectie om te helpen de kans op infecties te verkleinen;
- voorafgaand aan chemotherapie hoge doses om het beenmerg meer stamcellen aan te laten maken. Deze kunnen vervolgens worden afgenomen en na uw behandeling aan u 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.

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 een 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 u een van de volgende aandoeningen heeft:**

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

Vertel het uw arts onmiddellijk als u tijdens behandeling met Grastofil lijdt aan of last heeft van:

- plotselinge tekenen van allergie, zoals huiduitslag, jeuk of galbulten, gezwollen gezicht, lippen, tong of andere delen van het lichaam, kortademigheid, piepende ademhaling of moeite met ademen. Dit kunnen tekenen zijn van een ernstige allergische reactie (overgevoeligheid),
- een opgeblazen gezicht of gezwollen enkels, bloed in uw urine of bruinegekleurde urine, of u merkt dat u minder vaak moet plassen dan normaal (glomerulonefritis),
- pijn linksboven in de buik, pijn aan de linkeronderzijde van de ribbenkast of pijn in de punt van uw linkerschouder (dit kunnen symptomen zijn van een vergrote milt (splenomegalie) of een mogelijke scheuring van de milt),
- ongewone bloedingen of blauwe plekken (dit kunnen symptomen zijn van een daling van het aantal bloedplaatjes (trombocytopenie), waardoor het stollingsvermogen van uw bloed afneemt),
- symptomen van ontsteking van de aorta (het grote bloedvat dat bloed van het hart naar het lichaam voert). Dit is in zeldzame gevallen gemeld bij kankerpatiënten en gezonde donoren. De symptomen kunnen koorts, buikpijn, malaise, rugpijn en verhoogde ontstekingsmarkers omvatten. Vertel het uw arts als u die symptomen krijgt.

Vermindering van de reactie op filgrastim

Als u minder gaat reageren of helemaal niet meer reageert op de behandeling met filgrastim, dan zal uw arts de redenen daarvoor onderzoeken. Hij/zij zal daarbij ook kijken of u antistoffen heeft gevormd die de werking van filgrastim tegengaan.

Het is mogelijk dat uw arts u nauwgezet wil opvolgen; zie rubriek 4 van de bijsluiter.

Als u ernstige, chronische neutropenie heeft, is er een kans dat zich bloedkanker (leukemie, myelodysplastisch syndroom (MDS)) ontwikkelt bij u. Neem contact op met uw arts om de kans op de ontwikkeling van bloedkankers en mogelijke testen hierop te bespreken. Als bloedkankers zich ontwikkelen of zich waarschijnlijk zullen ontwikkelen bij u, mag u Grastofil niet gebruiken, behalve als uw arts anders heeft beslist.

Als u een stamcel donor bent, moet u tussen 16 en 60 jaar oud zijn.

Wees extra voorzichtig met andere geneesmiddelen die witte bloedcellen stimuleren

Grastofil behoort tot een groep geneesmiddelen die de vorming van witte bloedcellen stimuleren. Uw medisch specialist moet altijd noteren welk geneesmiddel u precies gebruikt.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Grastofil nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Zwangerschap en borstvoeding

Grastofil werd niet onderzocht bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.

Grastofil wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.

- Bent u zwanger,
- denkt u zwanger te zijn,
- wilt u zwanger worden of
- geeft u borstvoeding?

Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Vertel het uw arts als u zwanger wordt tijdens de behandeling met Grastofil.

Als u Grastofil gebruikt, moet u stoppen met het geven van borstvoeding, behalve wanneer uw arts u andere instructies geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Grastofil kan geringe invloed hebben op uw rijvaardigheid of op uw vermogen om machines te gebruiken. Dit geneesmiddel kan duizeligheid tot gevolg hebben. Het wordt aangeraden om af te wachten hoe u zich voelt nadat Grastofil is toegediend, voordat u een voertuig gaat besturen of machines gaat bedienen.

Grastofil bevat sorbitol

Grastofil bevat 50 mg sorbitol in elke 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.

Grastofil bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Grastofil voorgevulde spuit bevat droog natuurlijk rubber

De naaldbeschermers van de voorgevulde spuit bevat droog natuurlijk rubber (gemaakt uit latex), dat een allergische reactie kan veroorzaken.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

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

Hoe wordt dit middel toegediend en hoeveel moet ik gebruiken?

Grastofil wordt meestal toegediend als een dagelijkse injectie in het weefsel vlak onder de huid (dit wordt een subcutane injectie genoemd). Het kan ook als een dagelijkse langzame injectie in een ader worden gegeven (dit wordt een intraveneuze infusie genoemd). De aanbevolen dosering varieert en is afhankelijk van uw ziekte en uw gewicht. Uw arts zal u vertellen hoeveel Grastofil u moet gebruiken.

Patiënten die na chemotherapie een beenmergtransplantatie krijgen:

Gewoonlijk ontvangt u uw eerste dosis Grastofil ten minste 24 uur na de chemotherapie en ten minste 24 uur na ontvangst van uw beenmergtransplantatie.

U (of iemand die u verzorgt) kan worden geleerd hoe de subcutane injecties moeten worden toegediend, zodat u thuis verder kunt gaan met uw behandeling. Maar u mag dit pas gaan doen

wanneer uw zorgverlener u er goed in getraind heeft.

Hoe lang moet ik Grastofil blijven gebruiken?

U moet Grastofil blijven gebruiken totdat het aantal witte bloedcellen bij u 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 Grastofil moet blijven gebruiken.

Gebruik bij kinderen

Grastofil wordt gebruikt om kinderen te behandelen die chemotherapie krijgen of die lijden aan ernstig verlaagde aantallen witte bloedcellen (neutropenie). De dosis is voor kinderen die chemotherapie krijgen hetzelfde als voor volwassenen.

Informatie over hoe u uzelf kunt injecteren

Deze rubriek bevat informatie over hoe u uzelf een injectie van Grastofil kunt toedienen.

Belangrijk: probeer niet om uzelf te injecteren als uw arts of verpleegkundige u dit niet heeft geleerd.

Grastofil wordt geïnjecteerd in het weefsel net onder de huid. Dit staat bekend als een subcutane of onderhuidse injectie.

Materiaal dat u nodig heeft

Om uzelf een onderhuidse injectie toe te dienen heeft u nodig:

- een nieuwe voorgevulde spuit van Grastofil en
- alcoholdoekjes of iets vergelijkbaars.

Wat moet ik doen voordat ik mezelf een onderhuidse injectie met Grastofil toedien?

1. Haal de spuit uit de koelkast. Laat de spuit gedurende ongeveer 30 minuten op kamertemperatuur (15 °C tot 25 °C) komen of houd de voorgevulde spuit voorzichtig in uw hand gedurende enkele minuten. Hierdoor zal de injectie comfortabeler zijn. Warm Grastofil op geen enkele andere manier op (bijvoorbeeld, niet opwarmen in de magnetron of in warm water).
2. Schud de voorgevulde spuit niet.
3. Verwijder beschermhuls van de naald niet voordat u klaar bent om te injecteren.
4. Was uw handen grondig.
5. Kies een comfortabel, goed verlicht schoon oppervlak en plaats alle benodigdheden binnen handbereik.

Hoe bereidt u uw Grastofil injectie voor?

Alvorens u Grastofil injecteert, moet u het volgende doen:

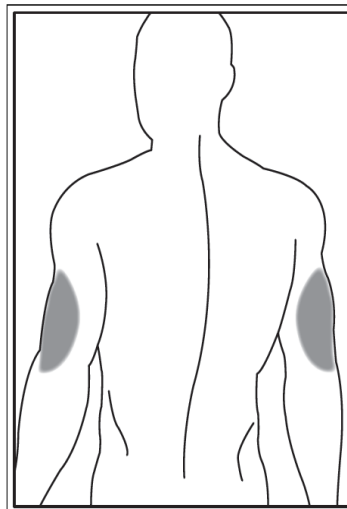
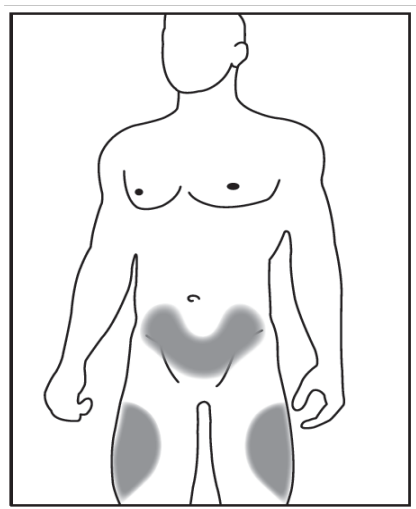
1. Om de naald niet te buigen, verwijdert u voorzichtig de beschermhuls van de naald zonder te draaien.
2. Raak de naald niet aan en duw de zuiger niet in.
3. U kunt een kleine luchtbel opmerken in de voorgevulde spuit. U hoeft de luchtbel niet te verwijderen vóór het injecteren. Het is ongevaarlijk om de oplossing met de luchtbel te injecteren.
4. Op de cilinder van de Grastofil-spuit staat een schaalverdeling. Houd de spuit vast met de naald naar boven. Duw de zuiger langzaam tot aan het getal (weergegeven in ml) dat overeenkomt met de dosis Grastofil die uw arts u heeft voorgeschreven.
5. U kunt nu de voorgevulde spuit gebruiken.

Waar moet ik de injectie toedienen?

De beste plaatsen om te injecteren zijn het bovenste gedeelte van de dijen en de buik. Als iemand

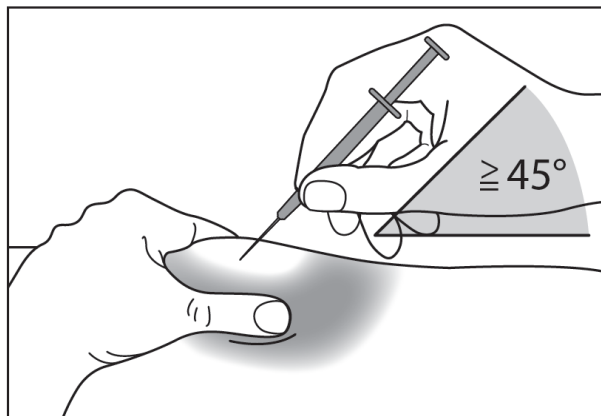
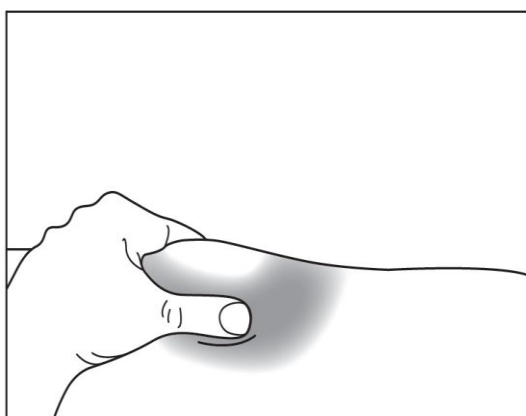
anders de injectie toedient, kunnen ze ook van de achterkant van uw armen gebruiken.

U kunt van injectieplaats veranderen als u merkt dat de injectiezone rood of pijnlijk is.



Hoe dien ik mijn injectie toe?

1. Desinfecteer uw huid met een alcoholdoekje en neem de huid tussen duim en wijsvinger vast (zonder te knijpen).
2. Breng de naald volledig in de huid zoals uw verpleegkundige of arts u heeft getoond.
3. Trek de zuiger voorzichtig op om te controleren of u geen bloedvat heeft aangeprikt. Als u bloed in de spuit ziet, trekt u de naald eruit en steekt u deze op een andere plaats weer in de huid.
4. Duw de zuiger met een trage, constante druk in, terwijl u de huid blijft vasthouden, totdat de spuit leeg is.
5. Trek de naald eruit en laat de huid los. Zet de beschermhuls niet terug op gebruikte naalden, aangezien u zich per ongeluk zou kunnen prikken.
6. Als u een druppel bloed ziet, kunt u deze voorzichtig wegdeppen met een watje of tissue. Niet wrijven over de injectieplaats. Indien nodig kunt u over de injectieplaats een pleister plakken.
7. Gebruik elke spuit maar voor één enkele injectie. U mag Grastofil dat eventueel nog achtergebleven is in de spuit niet meer gebruiken.



Vergeet niet: mocht u problemen hebben, aarzel dan niet om hulp of advies te vragen aan uw arts of verpleegkundige.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Gebruik niet meer dan uw arts u heeft voorgeschreven. Als u denkt dat u te veel heeft geïnjecteerd,

neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of het Antigifcentrum België (+32 (0)70 245 245).

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u een injectie heeft overgeslagen of te weinig heeft geïnjecteerd, neem dan zo snel mogelijk contact op met uw arts.

Neem geen dubbele dosis om een overgeslagen dosis in te halen.

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

4. Mogelijke bijwerkingen

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

Vertel het onmiddellijk aan uw arts tijdens de behandeling als:

- u een allergische reactie heeft, waaronder algehele zwakte, daling in bloeddruk, ademhalingsmoeilijkheden, zwelling van het gezicht (anafylaxie), huiduitslag, jeukende uitslag (urticaria), zwelling van gezicht, lippen, mond, tong of keel (angio-oedeem) en kortademigheid (dyspneu).
- u last heeft van hoesten, koorts en ademhalingsmoeilijkheden (dyspneu), omdat dit kan wijzen op *acute respiratory distress syndrome* (ARDS).
- u nierletsel heeft (glomerulonefritis). Nierletsel is gezien bij patiënten die filgrastim kregen. Neem direct contact op met uw arts als u een opgeblazen gezicht of gezwollen enkels, bloed in uw urine of bruinegekleurde urine heeft, of als u merkt dat u minder vaak moet plassen dan normaal.
- u een van de volgende of een combinatie van de volgende bijwerkingen ervaart:
 - zwelling of opgeblazenheid, wat kan worden veroorzaakt minder vaak plassen, ademhalingsproblemen, zwelling van de buik en een vol gevoel, en een algemeen gevoel van vermoeidheid. Deze symptomen ontwikkelen zich in het algemeen snel. Dit kunnen symptomen zijn van een aandoening, ‘capillairleksyndroom’, waardoor bloed lekt uit de kleine bloedvaten in uw lichaam. In dit geval moet u dringend medische hulp zoeken.
- u een combinatie van de volgende symptomen ervaart:
 - koorts, of koude rillingen, of het erg koud hebben, hoge hartslag, verwardheid of gedesoriënteerdheid, kortademigheid, extreme pijn of extreem ongemak en klamme of zweterige huid.Dit kunnen verschijnselen zijn van een aandoening, ‘sepsis’ (ook ‘bloedvergiftiging’ genoemd), een ernstige infectie met een ontstekingsreactie over het gehele lichaam die levensbedreigend kan zijn en onmiddellijk medische hulp vereist.
- u pijn linksboven in de buik, pijn aan de linkeronderzijde van de ribbenkast of pijn in de punt van uw schouder heeft, aangezien er een probleem kan zijn met uw milt (vergroting van uw milt (splenomegalie) of scheuring van de milt).
- u wordt behandeld voor ernstige chronische neutropenie en bloed heeft in uw urine (hematurie). Uw arts zal mogelijk geregeld uw urine testen als u deze bijwerking ervaart of als er eiwit gevonden is in uw urine (proteïnurie).

Een vaak voorkomende bijwerking van het gebruik van Grastofil is spier- of botpijn, die verholpen kan worden met standaard pijnstillers (analgetica). Bij patiënten die een stamcel- of beenmergtransplantatie ondergaan, kan een graft-versus-host reactie (GvHD) 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, zweertjes en wondjes in uw mond, darm, lever, huid of uw ogen, longen, vagina en gewrichten.

Een stijging van het aantal witte bloedcellen (leukocytose) en een daling van het aantal bloedplaatjes waardoor het stollingsvermogen van uw bloed afneemt (trombocytopenie), kunnen zich voordoen bij gezonde stamceldonoren. Deze symptomen zullen door uw arts in de gaten worden gehouden.

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

- daling van het aantal bloedplaatjes waardoor het stollingsvermogen van het bloed afneemt (trombocytopenie)
- laag aantal rode bloedcellen (anemie)
- hoofdpijn
- diarree
- braken
- misselijkheid
- ongewone haaruitval of dunner worden van het haar (alopecia)
- vermoeidheid
- pijn en zwelling van het slijmvlies van het spijsverteringskanaal dat loopt van de mond tot de anus (mucosale ontsteking)
- koorts (pyrexie)

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

- ontsteking van de long (bronchitis)
- infectie van de bovenste luchtwegen
- urineweginfectie
- verminderde eetlust
- slaapproblemen (slapeloosheid)
- duizeligheid
- verminderd gevoel van aanrakingen, in het bijzonder in de huid (hypo-esthesie)
- tintelingen of gevoelloosheid van de handen of voeten (paresthesie)
- lage bloeddruk (hypotensie)
- hoge bloeddruk (hypertensie)
- hoesten
- ophoesten van bloed (hemoptoë)
- pijn in uw mond en keel (orofaryngeale pijn)
- neusbloedingen (epistaxis)
- verstopping (obstipatie)
- pijn in de mond
- vergroting van de lever (hepatomegalie)
- huiduitslag
- roodheid van de huid (erytheem)
- spierspasmen
- pijn bij het plassen (dysurie)
- pijn op de borst
- pijn
- algehele zwakte (asthenie)
- algemeen gevoel van onwel zijn (malaise)
- zwelling in de handen en voeten (perifeer oedeem)
- stijging van bepaalde enzymen in het bloed
- veranderingen in de samenstelling van het bloed
- reactie op de transfusie

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

- verhoogd aantal witte bloedcellen (leukocytose)
- allergische reactie (overgevoeligheid)
- afstoting van getransplanteerd beenmerg (graft-versus-hostziekte)
- hoge urinezuurgehalten in het bloed, wat jicht kan veroorzaken (hyperurikemie) (bloedurinezuur verhoogd)
- leverbeschadiging veroorzaakt door afsluiting van de kleine aders in de lever (veno-occlusieve ziekte)

- longen die niet naar behoren functioneren, wat ademnood veroorzaakt (ademhalingsinsufficiëntie)
- zwelling van en/of vocht in de longen (longoedeem)
- longontsteking (interstitiële longziekte)
- afwijkingen op röntgenfoto's van de longen (longinfiltraten)
- longbloeding
- gebrek aan zuurstofopname in de longen (hypoxie)
- huiduitslag met bultjes (maculopapulaire rash)
- ziekte waardoor de botten minder stevig worden, zwakker en brozer worden en gemakkelijker breken (osteoporose)
- reactie op de injectieplaats

Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers):

- ernstige pijn in de botten, borst, darmen of gewrichten (sikkelcelanemie met crisis)
- plotse levensbedreigende allergische reactie (anafylactische reactie)
- pijn en zwelling van de gewrichten, gelijkend op jicht (pseudojicht)
- een verandering in de manier waarop uw lichaam de vochthuishouding in uw lichaam reguleert, wat kan leiden tot opgeblazenheid (verstoringen van de vochtbalans)
- ontsteking van de bloedvaten in de huid (cutane vasculitis)
- roodpaars gekleurde, gezwollen, pijnlijke zweren op de ledematen en soms in het gezicht en de hals gepaard gaand met koorts (Sweet-syndroom)
- verergering van reumatoïde artritis
- ongewone verandering in de urine
- botdichtheid afgenomen
- 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 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 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). Niet invriezen.

De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Grastofil mag uit de koelkast worden gehaald en eenmalig gedurende maximaal 15 dagen binnen de op de verpakking vermelde vervaldatum bij kamertemperatuur (beneden 25°C) worden bewaard. Wanneer Grastofil op kamertemperatuur is geweest, mag het niet meer opnieuw in de koelkast gelegd worden. Grastofil-sputen die langer dan 15 dagen uit de koelkast zijn geweest, mogen niet worden gebruikt en moeten worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de vloeistof troebel is, verkleurd 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(fen) in Grastofil is (zijn) filgrastim. Elke ml oplossing bevat 90 miljoen eenheden (ME) (overeenkomend met 900 microgram [μg] filgrastim. Elke voorgevulde spuit bevat 48 ME (480 μg) filgrastim in 0,5 ml oplossing.
- De andere stof(fen) in dit middel is (zijn) ijsazijnzuur, natriumhydroxide, sorbitol (E420), polysorbaat 80 en water voor injecties. Zie rubriek 2 “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?”.

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

Grastofil is een heldere, kleurloze oplossing voor injectie of infusie. Het wordt afgeleverd in een voorgevulde spuit bedrukt met een schaalverdeling met 1/40 markeringen van 0,1 ml tot 1 ml en voorzien van een injectienaald. Elke voorgevulde injectiespuit bevat 0,5 ml oplossing.

Grastofil is verkrijgbaar in verpakkingen met 1 en 5 voorgevulde spuiten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spanje
Fabrikant

Apotex Nederland B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Nederland

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polen

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:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / MT
/ NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK / UK(NI)

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Rafarm AEBE
Κορίνθου 12, Ν. Ψυχικό, 15451, Αθήνα
Τηλ: +30/2106776550

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in: MM/JJJJ

Andere informatiebronnen

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

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Om de traceerbaarheid van biologische geneesmiddelen te verbeteren, dienen de naam en het batchnummer van het toegediende product duidelijk te worden genoteerd.

Indien nodig kan Grastofil worden verdund met een 5% -glucoseoplossing. Verdunning tot een eindconcentratie < 0,2 ME/ml (2 microgram/ml) wordt nooit aanbevolen.

De oplossing dient vóór gebruik visueel geïnspecteerd te worden. Alleen heldere oplossingen zonder partikels mogen worden gebruikt.

Voor patiënten die worden behandeld met filgrastim dat is verdund tot concentraties < 1,5 ME (15 microgram) per ml dient humaan serumalbumine (HSA) te worden toegevoegd tot een eindconcentratie van 2 mg/ml. Voorbeeld: in een eindvolume van 20 ml voor injectie moet aan een totale dosis filgrastim van minder dan 30 ME (300 microgram), 0,2 ml van 200 mg/ml (20%) humaan albumineoplossing worden toegevoegd.

Wanneer Grastofil is verdund in 5% glucose, is het verenigbaar met glas en met een scala aan kunststoffen, waaronder PVC, polyolefine (een copolymeer van polypropyleen en polyethyleen) en polypropyleen.