

BILAG I
PRODUKTRESUME

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

UDENYCA 6 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 6 mg pegfilgrastim* i 0,6 ml injektionsvæske, opløsning. Koncentrationen er 10 mg/ml udelukkende baseret på proteinindholdet**.

Det aktive stof er et kovalent konjugat af filgrastim produceret i *Escherichia coli*-celler vha. rekombinant DNA-teknologi med polyethylenglykol (PEG).

** Koncentrationen er 20 mg/ml, hvis PEG-delen er inkluderet.

Dette lægemiddels styrke bør ikke sammenlignes med et andet pegyleret eller ikke-pegyleret proteins styrke af samme terapeutiske klasse. For at få yderligere oplysninger, se pkt. 5.1.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 30 mg sorbitol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning

Klar, farveløs injektionsvæske, opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Reduktion i varigheden af neutropeni og forekomsten af febril neutropeni hos voksne patienter behandlet med cytotoxisk kemoterapi for malignitet (med undtagelse af kronisk myeloid leukæmi og myelodysplastiske syndromer).

4.2 Dosering og administration

Pegfilgrastim -terapi skal påbegyndes og overvåges af læger, der har erfaring med onkologi og/eller hæmatologi.

Dosering

En 6 mg dosis (en fyldt injektionssprøjte) af pegfilgrastim anbefales ved hver kemoterapi-cyklus og gives mindst 24 timer efter cytotoxisk kemoterapi.

Pædiatrisk population

Pegfilgrastims sikkerhed og virkning hos børn er endnu ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Dosisændring anbefales ikke til patienter med nedsat nyrefunktion, herunder patienter med terminal nyresygdom.

Administration

Pegfilgrastim injiceres subkutan..

Injektionerne skal gives i lår, abdomen eller overarm. For instruktioner om håndtering af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal handelsnavnet på det administrerede præparat registreres tydeligt i patientjournalen.

Begrænsede kliniske data indikerer en lignende indvirkning på helbredelsestiden for alvorlig neutropeni for pegfilgrastim i forhold til for filgrastim hos patienter med *de novo* akut myeloid leukæmi (se pkt. 5.1). Den langsigtede virkning af pegfilgrastim er dog ikke blevet fastslået ved akut myeloid leukæmi, og midlet skal derfor anvendes med forsigtighed i denne patientpopulation.

Granulocytkolonistimulerende faktorer (G-CSF) -kan fremme væksten af myeloide celler *in vitro*, og lignende effekter kan ses på visse non-myeloide celler *in vitro*.

Sikkerhed og effekt af pegfilgrastim er ikke blevet undersøgt hos patienter med myelodysplastisk syndrom, kronisk myeloid leukæmi og sekundær akut myeloid leukæmi (AML). Derfor må det ikke anvendes til sådanne patienter. Der skal udvises særlig omhu for at skelne diagnosen blast-transformation af kronisk myeloid leukæmi fra akut myeloid leukæmi.

Pegfilgrastims sikkerhed og virkning hos *de novo* AML-patienter < 55 år med cytogenetik t(15;17) er ikke klarlagt.

Pegfilgrastims sikkerhed og virkning er ikke blevet undersøgt hos patienter i behandling med højdosis kemoterapi. Dette lægemiddel bør ikke anvendes til at øge dosis af cytotoxisk kemoterapi udover de fastsatte doseregimer.

Pegfilgrastims sikkerhed og effekt ved mobilisering af blodstamceller hos patienter eller raske donorer er ikke blevet undersøgt tilstrækkeligt.

Øget hæmatopoietisk aktivitet i knoglemarven som følge af vækstfaktorbehandling er blevet forbundet med forbigående positive knogleskanningsfund. Dette bør tages i betragtning ved analyse af knogleskanningsresultater.

Pulmonale bivirkninger

Der er rapporteret pulmonale bivirkninger, især interstitial pneumoni, efter administration af G-CSF. Patienter med nylig forekomst af pulmonale infiltrater eller pneumoni kan have større risiko (se pkt. 4.8).

Debut af pulmonale symptomer, så som hoste, feber og dyspnø i forbindelse med radiologiske fund af lungeinfiltrater og nedsat lungefunktion sammen med et forhøjet neutrofilantal, kan være begyndende tegn på *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS, shocklunge). I sådanne tilfælde bør behandling med pegfilgrastim afbrydes efter lægens vurdering og den rette behandling gives (se pkt. 4.8).

Glomerulonefritis

Der er indberettet glomerulonefritis hos patienter, der fik filgrastim og pegfilgrastim.

Glomerulonefritis svandt generelt efter dosisreduktion eller seponering af filgrastim og pegfilgrastim.

Monitorering med urinalyser anbefales.

Kapillærlækage-syndrom

Der er indberettet kapillærlækage-syndrom efter indgift af G-CSF, kendetegnet ved hypotension, hypoalbuminæmi, ødem og hæmokoncentration. Patienter, der udvikler symptomer på kapillærlækage-syndrom, bør monitoreres nøje og have symptomatisk standardbehandling, inklusive eventuel intensiv behandling efter behov (se pkt. 4.8).

Aortitis

Der er indberettet aortitis efter administration af G-CSF hos raske forsøgspersoner og kræftpatienter. Symptomerne omfattede feber, mavesmerter, utilpashed, rygsmerter og øgede inflammationsmarkører (f.eks. C-reaktivt protein og antal hvide blodlegemer). Aortitis blev i de fleste tilfælde diagnosticeret ved hjælp af CT-scanning og fortog sig generelt efter seponering af G-CSF (se også pkt. 4.8).

Splenomegali og miltruftur

Ikke almindelige, men generelt asymptomatiske tilfælde af splenomegali og ikke almindelige tilfælde af miltruftur, herunder enkelte dødelige, er blevet rapporteret efter indgivelse af pegfilgrastim (se pkt. 4.8). Derfor bør miltstørrelsen overvåges nøje (f.eks. ved klinisk undersøgelse med ultralyd). Diagnosen miltruftur bør overvejes hos patienter, som rapporterer smerter i den øvre venstre side af abdomen eller i nederste del af skulderbladet.

Trombocytopeni og anæmi

Behandling med pegfilgrastim alene forhindrer ikke trombocytopeni og anæmi, fordi fuld dosis myelosuppressiv kemoterapi opretholdes efter foreskrevet skema. Der anbefales derfor regelmæssig kontrol af trombocytaltallet og hæmatokritværdien. Der skal udvises særlig forsigtighed ved indgift af kemoterapeutika (monoterapi eller som kombinationer), der vides at forårsage alvorlig trombocytopeni.

Seglcelleanæmi

Seglcellekriser er blevet forbundet med brugen af pegfilgrastim til patienter med seglcelletræk eller seglcelleanæmi (se pkt. 4.8). Derfor skal de behandlende læger udvise forsigtighed ved ordination af pegfilgrastim til patienter med seglcelletræk eller seglcelleanæmi. Lægerne bør monitorere de passende kliniske parametre og laboratoriestatus samt være opmærksomme på den mulige sammenhæng mellem dette lægemiddel og miltforstørrelse eller vaso-okklusive kriser.

Leukocytose

Leukocyttal (WBC) på $100 \times 10^9/l$ eller højere er set hos mindre end 1% af patienter, behandlet med pegfilgrastim. Der er ikke blevet rapporteret nogen uønskede hændelser, der direkte kan tilskrives denne grad af leukocytosis. En sådan forhøjelse i leukocyter er forbigående, ses typisk 24 til 48 timer efter administration og er i overensstemmelse med de farmakodynamiske effekter af dette lægemiddel. I overensstemmelse med den kliniske effekt og risikoen for leukocytose skal WBC måles med regelmæssige intervaller under behandlingen. Dette lægemiddel skal straks seponeres, hvis leukocyttallet overstiger $50 \times 10^9/l$ efter det forventede nadir.

Overfølsomhed

Der er rapporteret overfølsomhed, herunder anafylaktiske reaktioner, der er opstået ved den første eller efterfølgende behandlinger hos patienter, der blev behandlet med pegfilgrastim. Pegfilgrastim skal seponeres permanent hos patienter med klinisk signifikant overfølsomhed. Pegfilgrastim må ikke administreres til patienter med overfølsomhed over for pegfilgrastim eller filgrastim i anamnesen. Hvis der opstår en alvorlig allergisk reaktion, skal passende behandling institueres med nøje patientopfølgning i flere dage.

Stevens-Johnsons syndrom

Stevens-Johnsons syndrom (SJS), som kan være livstruende eller letalt, er blevet rapporteret med hyppigheden sjældent i forbindelse med behandling med pegfilgrastim. Hvis patienten udvikler SJS

under brug af pegfilgrastim, må behandlingen med pegfilgrastim ikke genoptages hos denne patient på noget tidspunkt.

Immunogenicitet

Som ved alle terapeutiske proteiner er der mulighed for immunogenicitet. Raterne for dannelse af antistoffer mod pegfilgrastim er generelt lave. Der opstår dog bindende antistoffer, som det er tilfældet med alle biologiske lægemidler. Aktuelt har de dog ikke været forbundet med neutraliserende aktivitet.

Hjælpestoffer

Pegfilgrastim indeholder sorbitol. Patienter med arvet fruktoseintolerans bør ikke tage dette lægemiddel.

Pegfilgrastim indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 6 mg dosis. Det vil sige, at det stort set er natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

På grund af den potentielle sensitivitet af hurtigt delende myeloide celler overfor cytotoxisk kemoterapi bør pegfilgrastim administreres mindst 24 timer efter cytotoxisk kemoterapi. I kliniske studier er pegfilgrastim blevet givet uden risiko 14 dage før kemoterapi. Samtidig anvendelse af pegfilgrastim og et kemoterapeutisk middel er ikke blevet vurderet hos patienter. I dyremodeller er samtidig administration af pegfilgrastim og 5-fluoruracil (5-FU) eller andre antimetabolitter blevet vist at øge myelosuppression.

Mulige interaktioner med andre hæmatopoietiske vækstfaktorer og cytokiner er ikke blevet specifikt undersøgt i kliniske studier.

Muligheden for interaktion med lithium, som også øger frisættningen af neutrofile granulocytter, er ikke blevet specifikt undersøgt. Der er intet, som tyder på, at sådan interaktion vil være skadelig.

Sikkerhed og effekt af pegfilgrastim er ikke blevet vurderet hos patienter, der modtager kemoterapi forbundet med forsinket myelosuppression for eksempel nitrosourea.

Specifikke interaktions- eller metabolismestudier er ikke blevet foretaget. Kliniske studier har imidlertid ikke indikeret interaktioner mellem pegfilgrastim og andre lægemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af pegfilgrastim til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). UDENYCA bør ikke anvendes under graviditeten og til fertile kvinder, som ikke anvender sikker kontraception.

Amning

Data for udskillelse af pegfilgrastim /metabolitter i human mælk er utilstrækkelige. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller om behandling med UDENYCA skal seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Pegfilgrastim påvirkede ikke reproduktionsevnen eller fertiliteten hos han- og hunrotter ved kumulative ugentlige doser, der var cirka 6-9 gange højere end den anbefalede dosis til mennesker (baseret på legemsoverfladeareal) (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

UDENYCA påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger var knoglesmerter (meget almindelig) og muskuloskeletale smerter (almindelig). Knoglesmerter var generelt af let til moderat sværhedsgrad, forbigående og kunne kontrolleres med standardanalgetika hos de fleste patienter.

Overfølsomhedslignende reaktioner, herunder hududslæt, urticaria, angioødem, åndenød, erytem, rødmen og hypotension, optrådte initialt og under vedligeholdelsesbehandling med pegfilgrastim (ikke almindelig). Der kan opstå alvorlige allergiske reaktioner, herunder anafylaksi, hos patienter, der får pegfilgrastim (ikke almindelig) (se pkt. 4.4).

Der er indberettet kapillærlækage-syndrom hos cancerpatienter, der fik kemoterapi efter indgift af G-CSF'er, med frekvensen "ikke almindelig". Kapillærlækage-syndrom kan være livstruende, hvis behandlingen heraf bliver forsinket; se pkt. 4.4 og afsnittet "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger" nedenfor.

Aortitis [frekvens "sjælden"] (se pkt. 4.4).

Splenomegali, generelt asymptomatisk, er ikke almindelig.

Miltruftur, herunder letale tilfælde, er indberettet som en ikke almindelig bivirkning efter indgift af pegfilgrastim (se pkt. 4.4).

Der er indberettet pulmonale bivirkninger (frekvens "ikke almindelig") herunder interstitiel pneumoni, lungeødem, lungeinfiltrater og lungefibrose. I visse tilfælde (frekvens "ikke almindelig") har det medført respirationsinsufficiens eller ARDS, der kan være dødelig (se pkt. 4.4).

Der er indberettet isolerede tilfælde af seglcellekrise hos patienter med seglcelletræk eller seglcellesygdom (frekvens "ikke almindelig" hos seglcellepatienter) (se pkt. 4.4).

Tabel over bivirkninger

Nedenstående tabel beskriver bivirkninger, der er indberettet fra kliniske studier og ved spontan rapportering. Bivirkningerne er inddelt i frekvensgrupper og defineres på følgende måde: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

MedDRA systemorganklasse	Bivirkninger				
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden
Blod og lymfesystem		Trombocytopeni ¹ Leukocytose ¹	Seglcellekrise ² Splenomegali ² Miltruftur ²		
Immunsystemet			Overfølsomhedsreaktioner Anafylaksi		
Metabolisme og ernæring			Stigning i urinsyre		
Nervesystemet	Hovedpine ¹				

MedDRA systemorganklasse	Bivirkninger				
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden
Vaskulære sygdomme			Kapillær-lækage-syndrom ¹	Aortitis ²	
Luftveje, thorax og mediastinum			Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) ² ; Pulmonale bivirkninger (interstitiel pneumoni, lungeødem, lungeinfiltrater og lungefibrose) Hæmoptyse	Pulmonær blødning ²	
Mave-tarm-kanalen	Kvalme ¹				
Hud og subkutane væv			Sweets syndrom (akut febril dermatose) ^{1,2} Kutan vasculitis ^{1, 2}	Stevens-Johnson's syndrom	
Knogler, led, muskler og bindevæv	Knoglesmerter	Muskuloskeletale smerter (myalgi, artralgi, ekstremitets-smerter, rygsmerter, nakkesmerter)			
Nyrer og urinveje			Glomerulonefritis ²		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Smerter på injektionsstedet ¹ Ikke-hjerte-relaterede brystsmerter	Reaktioner på injektionsstedet ²		
Undersøgelser			Forhøjet laktatdehydrogenase og alkalisk fosfatase ¹ . Forbigående stigning i leverfunktionstest ALAT og ASAT ¹		

¹ Se afsnittet "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger" nedenfor.

² Denne bivirkning er påvist i forbindelse med overvågning efter markedsføring, men ikke observeret i de randomiserede, kontrollerede kliniske studier hos voksne. Frekvensen blev estimeret ud fra en statistisk beregning baseret på 1.576 patienter, der fik pegfilgrastimi i randomiserede kliniske studier.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Der er indberettet ikke almindelige tilfælde af Sweets syndrom, omend underliggende maligne hæmatologiske sygdomme i nogle tilfælde kan spille en rolle.

Der er indberettet ikke almindelige tilfælde af kutan vasculitis hos patienter, der blev behandlet med pegfilgrastim. Mekanismen bag vasculitis hos patienter, der får pegfilgrastim, kendes ikke.

Reaktioner på injektionsstedet, herunder erytem (ikke almindelig) og smerter (almindelig) er set ved første behandling eller efterfølgende behandlinger med pegfilgrastim.

Der er indberettet leukocytose ($\text{WBC} > 100 \times 10^9/\text{l}$) (almindelig) (se pkt. 4.4).

Reversible, lette til moderate forhøjelser i urinsyre og alkalisk fosfatase uden tilknyttede kliniske effekter var ikke almindelige. Reversible, lette til moderate forhøjelser i lactat dehydrogenase uden tilknyttede kliniske effekter var ikke almindelige hos patienter, som fik pegfilgrastim efter cytotoxisk kemoterapi.

Kvalme og hovedpine blev observeret som meget almindelige bivirkninger hos patienter, der fik kemoterapi.

Ikke almindelige tilfælde af forhøjelser i leverfunktionstest for ALAT(alanin-aminotransferase) eller ASAT (aspartat-aminotransferase) (er observeret hos patienter, der var i behandling med pegfilgrastim efter cytotoxisk kemoterapi. De forhøjede værdier er forbigående og aftager til baselineniveauerne.

Der er indberettet almindelige tilfælde af trombocytopeni.

Efter markedsføring af produktet er der indberettet tilfælde af kapillærlækage-syndrom i forbindelse med anvendelse af G-CSF. Generelt er disse opstået i forbindelse med fremskredne maligne sygdomme eller sepsis hos patienter, der har fået flere kemoterapilægemidler, eller som har gennemgået aferese (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Der er kun begrænset erfaring med anvendelse til børn. Der er observeret øget hyppighed af alvorlige bivirkninger hos mindre børn i alderen 0-5 år (92%) sammenlignet med større børn på henholdsvis 6-11 og 12-21 år (80% og 67%) og voksne. Den almindeligste indberettede bivirkning var knoglesmerter (se pkt. 5.1 og 5.2).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er indgivet enkelt doser på 300 µg/kg subkutan til et begrænset antal raske forsøgspersoner og patienter med ikke-småcellet lungecancer uden alvorlige bivirkninger. Bivirkningerne svarede til bivirkningerne hos forsøgspersoner, der fik lavere doser af pegfilgrastim.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunstimulerende midler, kolonistimulerende faktor; ATC-kode: L03AA13

Human G-CSF er et glykoprotein, der regulerer produktionen og afgivelsen af neutrofile granulocytter fra knoglemarven. Pegfilgrastim er et kovalent konjugat af rekombinant human G-CSF (r-met-Hu-G-CSF) med et enkelt 20 kDa polyethylen glykol (PEG) molekyle. Pegfilgrastim er en form af filgrastim med forlænget varighed på grund af nedsat renal clearance. Pegfilgrastim og filgrastim er blevet vist at have identiske virkningsmekanismer. De forårsager en udtalt stigning i perifere neutrofile granulocytter indenfor 24 timer med mindre stigninger i monocytter og/eller lymfocytter. På samme måde som med filgrastim, viser neutrofile granulocytter, der er dannet som reaktion på pegfilgrastim, normal eller forstærket funktion påvist via test af den kemotaktiske og fagocyterende funktion. Som med andre hæmatopoietiske vækstfaktorer har G-CSF *in vitro* vist stimulerende egenskaber på humane endotelceller. G-CSF kan fremme vækst af myeloide celler, også maligne celler, *in vitro*, og lignende effekter kan ses på nogle ikke-myeloide celler *in vitro*.

I to randomiserede, dobbelt-blinde, pivotale studier hos patienter med brystkræft i højrisikogrupperne II-IV, der fik myelosuppressiv kemoterapi bestående af doxorubicin og docetaxel, reducerede brug af pegfilgrastim, ved dosering en gang pr. cyklus, varigheden af neutropeni, og incidensen af febril neutropeni på samme måde som blev observeret med daglig administration af filgrastim (median på 11 daglige administrationer). Ved fravær af vækstfaktorstøtte har det været rapporteret, at regimet resulterede i gennemsnitlig varighed af grad 4 neutropeni på 5-7 dage, og en incidens for febril neutropeni på 30-40%. I et studie (n = 157), hvor der blev brugt en 6 mg fast dosis pegfilgrastim, var den gennemsnitlige varighed af grad 4 neutropeni 1,8 dage for pegfilgrastim gruppen sammenlignet med 1,6 dage for filgrastim gruppen (forskul på 0,23 dage, 95% CI -0,15; 0,63). Gennem hele studiet var forekomsten af febril neutropeni 13% af patienterne behandlet med pegfilgrastim sammenlignet med 20% af patienterne behandlet med filgrastim (forskul på 7%, 95% CI -19%; 5%). I et andet studie (n = 310), hvor der benyttedes en vægtjusteret dosis (100 µg /kg), var den gennemsnitlige varighed af grad 4 neutropeni 1,7 dage for pegfilgrastim gruppen, sammenlignet med 1,8 dage for filgrastim gruppen (forskul på 0,03 dage, 95% CI -0,36; 0,30). Den samlede forekomst af febril neutropeni var 9% af patienterne behandlet med pegfilgrastim og 18 % af patienterne behandlet med filgrastim (forskul på 9%, 95% CI -16,8 %; -1,1%).

I et placebokontrolleret dobbeltblindet studie hos patienter med brystkræft blev ynkningen af pegfilgrastim på incidensen af febril neutropeni evalueret efter administration af et kemoterapiprogram, som er forbundet med en incidens af febril neutropeni på 10-20% (100 mg/m² docetaxel hver 3. uge i 4 cykler). 928 patienter blev randomiseret til at modtage enten en enkelt dosis af pegfilgrastim eller placebo ca. 24 timer (dag 2) efter kemoterapibehandlingen i hver cyklus. Incidensen af febril neutropeni var lavere hos patienter, som var randomiseret til at få pegfilgrastim, end hos patienter i placebogruppen (1% imod 17%, p < 0,001). Incidensen af hospitalsindlæggelse og brugen af i.v. infektionshæmmende midler forbundet med en klinisk diagnose af febril neutropeni var lavere i den gruppe, som fik pegfilgrastim, end i placebogruppen (1% kontra 14%, p < 0,001, og 2 % kontra 10 %, p < 0,001).

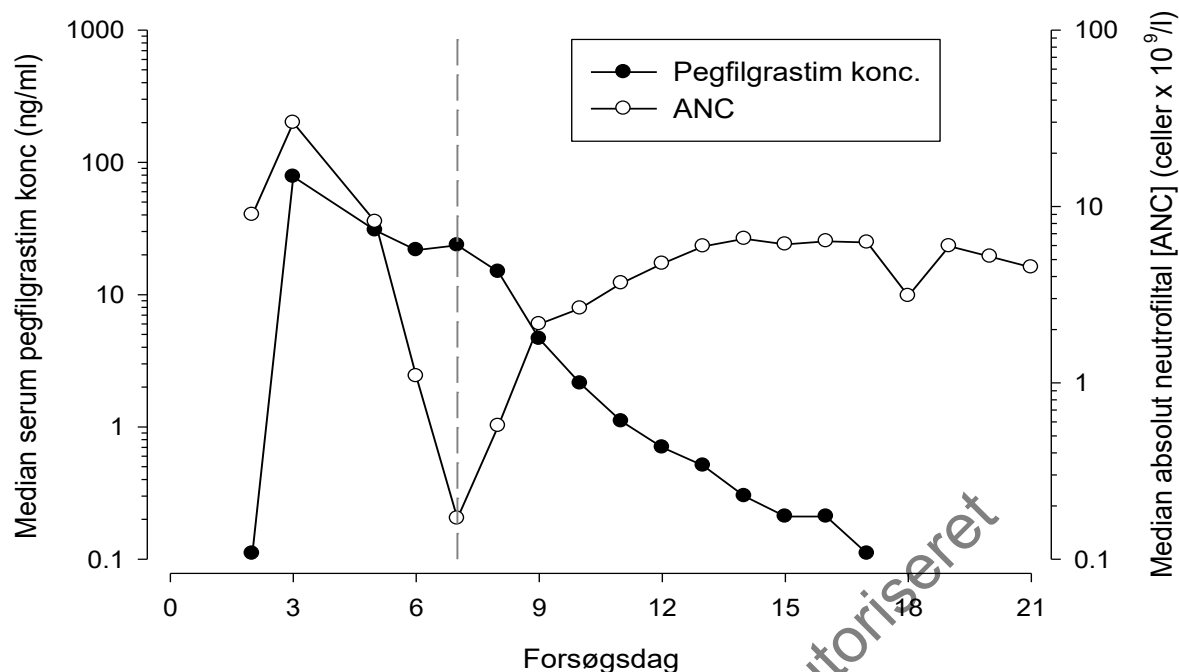
Et lille (n = 83) fase II randomiseret dobbeltblindet studie hos patienter, der blev behandlet med kemoterapi for *de novo* akut myeloid leukæmi, sammenlignede pegfilgrastim (enkelt dosis på 6 mg) med filgrastim, som blev administreret under induktionskemoterapi. Mediantiden til helbredelse fra alvorlig neutropeni blev vurderet til 22 dage i begge behandlingsgrupper. Det langsigtede resultat blev ikke undersøgt (se pkt. 4.4).

I et randomiseret, åbent, fase II multicenterstudie (n = 37) med pædiatriske patienter med sarkom, som fik 100 µg/kg pegfilgrastim efter cyklus 1 kemoterapi med vincristin, doxorubicin og cyclophosphamid (VAdriaC/IE), blev der observeret længere varighed af svær neutropeni (neutrofile granulocytter < 0,5 x 10⁹) hos mindre børn i alderen 0-5 år (8,9 dage) sammenlignet med større børn i alderen 6-11 år og 12-21 år (henholdsvis 6 dage og 3,7 dage) og voksne. Desuden blev der observeret øget forekomst af febril neutropeni hos mindre børn i alderen 0-5 år (75%) sammenlignet med større børn i alderen 6-11 år og 12-21 år (henholdsvis 70% og 33%) og voksne (se pkt. 4.8 og 5.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter en enkelt subkutan dosis af pegfilgrastim forekommer den maksimale serumkoncentration af pegfilgrastim 16 til 120 timer efter dosering, og serumkoncentrationer af pegfilgrastim opretholdes gennem perioden med neutropeni efter myelosuppressiv kemoterapi. Eliminationen af pegfilgrastim er ikke-lineær med hensyn til dosis; serumclearance af pegfilgrastim falder med stigende dosis. Pegfilgrastim bliver tilsyneladende hovedsagligt elimineret ved neutrofilmedieret clearance, som bliver mættet ved højere doser. I overensstemmelse med en selvregulerende clearancemekanisme falder serumkoncentrationen af pegfilgrastim hurtigt ved begyndelsen af neutrofil gendannelse (se figur 1).

Figur 1. Profil over median pegfilgrastim serumkoncentration og absolut neutrofilal (ANC) i kemoterapi-behandlede patienter efter en enkelt 6 mg injektion



På grund af den neutrofil-medierede clearancemekanisme forventes farmakokinetikken for pegfilgrastim ikke at blive påvirket af renal eller hepatisk svækkelse. I et åbent enkeltdosisforsøg (n = 31) havde forskellige stadier af nedsat nyrefunktion, herunder terminal nyresygdom, ingen virkning på pegfilgrastims farmakokinetik.

Ældre

Begrænsede data indikerer, at farmakokinetikken for pegfilgrastim hos ældre forsøgspersoner (> 65 år) er tilsvarende den hos voksne.

Pædiatrisk population

Farmakokinetikken for pegfilgrastim blev undersøgt hos 37 pædiatriske patienter med sarkom, som fik 100 µg pegfilgrastim/kg efter VAdriaC/IE-kemoterapi. Den yngste aldersgruppe (0-5 år) havde en højere middeleksponering for pegfilgrastim (AUC) (± standarddeviation) ($47,9 \pm 22,5 \mu\text{g} \cdot \text{t}/\text{ml}$) end ældre børn i alderen 6-11 år og 12-21 år (henholdsvis $22,0 \pm 13,1 \mu\text{g} \cdot \text{t}/\text{ml}$ og $29,3 \pm 23,2 \mu\text{g} \cdot \text{t}/\text{ml}$) (se pkt. 5.1). Bortset fra den yngste aldersgruppe (0-5 år) var middeleksponeringen for pegfilgrastim (AUC) hos pædiatriske patienter den samme som for voksne patienter med højrisiko-brystcancer stadie II-IV, der fik 100 µg pegfilgrastim/kg efter kemoterapi med doxorubicin/docetaxel (se pkt. 4.8 og 5.1).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data fra konventionelle studier med gentaget dosistoksicitet viste de forventede farmakologiske effekter inklusive stigning i leukocyttallet, myeloid hyperplasi i knoglemarven, ekstramedullær hæmatopoiese og forstørrelse af milten.

Der blev ikke observeret nogen negative virkninger hos afkommet fra drægtige rotter, som fik pegfilgrastim subkutant, men hos kaniner er pegfilgrastim vist at medføre embryonal/føtal toksicitet (tab af embryo) ved kumulative doser, der var cirka 4 gange højere end den anbefalede dosis til mennesker. Embryonal/føtal toksicitet blev ikke observeret hos drægtige kaniner, der var blevet eksponeret for doser, der svarer til den anbefalede dosis til mennesker. I rottestudier er det blevet vist, at pegfilgrastim kan passere placenta. Rottestudier viste, at reproduktionsevne, fertilitet, østralcykus, dage mellem pardannelse og coitus samt intrauterin overlevelse var upåvirket af pegfilgrastim, der blev indgivet subkutant. Relevansen af disse observationer for mennesker er ikke kendt.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumacetattrihydrat (til justering af pH)
Eddikesyre (til justering af pH)
Sorbitol (E420)
Polysorbat 20
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler, især ikke med natriumchloridopløsninger.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

UDENYCA kan udsættes for stuetemperatur (ikke over 30 °C) i maksimalt en enkelt periode på op til 72 timer. Hvis det opbevares ved stuetemperatur i mere end 72 timer, skal det kasseres.

Må ikke nedfryses. Udsat for frostgrader i en enkelt periode på mindre end 24 timer har ikke nogen skadelig indvirkning på stabiliteten af pegfilgrastim.

Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Fylt injektionssprøjte med en coated bromobutylgummiprop og en kanylen af rustfrit stål med automatisk kanylebeskyttelse

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 0,6 ml injektionsvæske, opløsning.

Pakningsstørrelse: Hver æske indeholder 1 fyldt injektionssprøjte med automatisk kanylebeskyttelse i en plastbakke i blisterpakning

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Før anvendelse bør pegfilgrastim-- injektionsvæsken undersøges visuelt for partikler. Kun en væske, der er klar og farveløs, bør injiceres.

Voldsom omrystning kan medføre, at pegfilgrastim aggregerer og dermed bliver biologisk inaktivt.

Lad den fyldte injektionssprøjte få stuetemperatur før injektion.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

ERA Consulting GmbH
Lange Strasse 70

29664 Walsrode
Tyskland
Tlf.: +49 (0) 5161 9890 0
Faxnr.: +49 (0) 5161 9890 18
E-mail: EUAgent@eraconsulting.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1303/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 21. september 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

KBI Biopharma, Inc
2500 Central Avenue
Boulder
Colorado
80301
USA

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Millmount Healthcare Limited
Block 7, City North Business Campus,
Stamullen Co. Meath, K32 YD60
Irland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatorer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

A. ETIKETTERING

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

UDENYCA 6 mg injektionsvæske i fyldt injektionssprøjte
pegfilgrastim

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 6 mg pegfilgrastim i 0,6 ml injektionsvæske.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumacetat, sorbitol (E420), polysorbat 20, vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning i en fyldt injektionssprøjte (0,6 ml).

1 fyldt injektionssprøjte til engangsbrug med automatisk kanylebeskyttelse.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Vigtigt: Læs indlægssedlen inden anvendelse/håndtering af den fyldte injektionssprøjte.
Subkutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Undgå voldsom omrystning.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

ERA Consulting GmbH
Lange Strasse 70
29664 Walsrode
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1303/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

UDENYCA

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIPS

ETIKET TIL BAKKEN

1. LÆGEMIDLETS NAVN

UDENYCA 6 mg injektionsvæske i fyldt injektionssprøjte
pegfilgrastim

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

ERA Consulting GmbH
Lange Strasse 70
29664 Walsrode
Tyskland

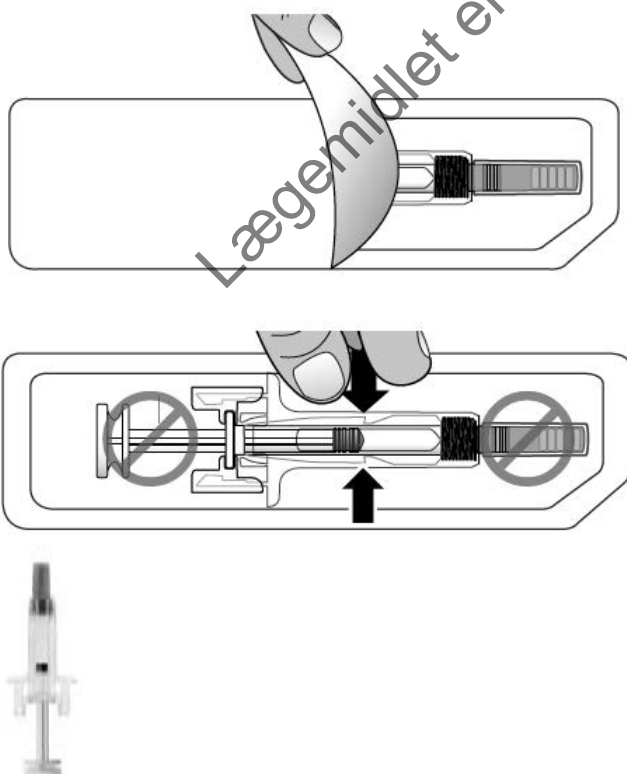
3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET



MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL INJEKTIONSSPRØJTEN

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

UDENYCA 6 mg
pegfilgrastim
s.c.

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,6 ml

6. ANDET

ERA, GmbH - Tyskland

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

B. INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Indlægsseddel: Information til brugeren

UDENYCA 6 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte pegfilgrastim

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

Læs denne indlægsseddel grundigt inden De begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de sammensymptomer, som De har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at bruge UDENYCA
3. Sådan skal De bruge UDENYCA
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

UDENYCA indeholder det aktive stof pegfilgrastim. Pegfilgrastim er et protein, der produceres ved hjælp af bioteknologi i bakterier, der kaldes for *E. coli*, efterfulgt af konjugation med polyethylenglykol (PEG). Det tilhører en gruppe proteiner, der hedder cytokiner. Proteindelen ligner meget et naturligt protein, som kroppen selv producerer.

Lægemidlet anvendes til at reducere varigheden af få hvide blodlegemer (neutropeni) og forekomsten af få hvide blodlegemer og feber (febergivende neutropeni), der kan forårsages af anvendelsen af cytotoxisk kemoterapi (lægemidler der ødelægger hurtigt voksende celler). Hvide blodlegemer er vigtige, idet de hjælper Deres krop med at bekæmpe infektion. Disse celler er meget modtagelige for effekterne af kemoterapi, hvilket kan medføre, at antallet af disse celler i Deres krop minskes. Hvis antallet af hvide blodlegemer falder til et lavt niveau, er der risiko for, at der ikke er nok hvide blodlegemer tilbage i kroppen til at bekæmpe bakterier, og De kan have en øget risiko for infektion.

Deres læge har ordineret UDENYCA til Dem for at støtte Deres knoglemarv (hvor blodceller dannes) til at producere flere hvide blodlegemer, der hjælper Deres krop med at bekæmpe infektion.

2. Det skal De vide, før De begynder at bruge UDENYCA

Brug ikke UDENYCA

- hvis De er allergisk over for pegfilgrastim, filgrastim, eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før De tager UDENYCA, hvis De:

- får en allergisk reaktion, herunder svaghedsfølelse, blodtryksfald, åndedrætsbesvær, hævelse i ansigtet (anafylaksi), rødme, hududslæt og kløende områder på huden.

- får hoste, feber og åndedrætsbesvær. Det kan være et tegn på shocklunge (ARDS).
- får en eller flere af følgende bivirkninger eller en kombination af disse bivirkninger:
 - hævelse eller oppustethed, som kan være forbundet med sjældnere vandladning, åndedrætsbesvær, oppustet mave og mæthedfølelse samt en generel følelse af træthed. Dette kan være symptomer på en tilstand, der kaldes for "kapillær lækage-syndrom", som får blodet til at lække fra de små blodkar ud i kroppen. Se afsnit 4.
- får smerter øverst i venstre maveregion eller smerter nederst på skulderen. Det kan være tegn på problemer med milten (forstørret milt).
- for nylig har haft en alvorlig lungebetændelse (pneumoni), væske i lungerne (lungeødem), inflammation (betændelseslignende reaktion) i lungerne (interstitiel lungesygdom) eller fået taget røntgenbilleder af brystet, der viste unormale forhold (lungeinfiltration).
- er klar over, at De har ændrede blodtal (for eksempel en stigning i hvide blodlegemer eller blodmangel (anæmi)) eller fald i antallet af blodplader, hvilket reducerer blodets evne til at størkne (trombocytopeni). Deres læge vil muligvis overvåge Dem nøje.
- har seglcelleanæmi. Deres læge vil muligvis overvåge Deres tilstand nøje.
- pludselig får symptomer på allergi, for eksempel udslæt, kløe eller nældefeber på huden, hævelse i ansigt, læber, tunge eller andre dele af kroppen, åndenød, hvæsende vejrtrækning eller vejrtrækningsbesvær. Disse kan være tegn på en alvorlig allergisk reaktion.
- Betændelseslignende reaktion i aorta (den store pulsåre, der transporterer blod fra hjertet ud i kroppen) er sjældent blevet indberettet hos kræftpatienter og raske donorer. Symptomerne kan omfatte feber, mavepine, utilpashed, rygsmerter og forhøjede betændelsesmarkører. Fortæl det til lægen, hvis de oplever disse symptomer.

Deres læge vil regelmæssigt kontrollere Deres blod og urin, da UDENYCA kan beskadige de bittesmå filtre i nyrerne (glomerulonefritis).

Der er rapporteret om alvorlige hudreaktioner (Stevens-Johnsons syndrom) ved brug af UDENYCA. Hold op med at bruge UDENYCA, og søg øjeblikkeligt lægehjælp, hvis De bemærker et eller flere af de symptomer, der er beskrevet i afsnit 4.

Tal med Deres læge om risikoen for at udvikle kræft i blodet. Hvis De udvikler kræft i blodet, eller det er sandsynligt, at De vil gøre det, bør De ikke bruge UDENYCA, medmindre Deres læge har sagt, at De skal gøre det.

Manglende virkning af pegfilgrastim

Hvis De oplever tab af virkningen af pegfilgrastim, eller hvis virkningen ikke opretholdes, vil Deres læge undersøge grunden til dette, herunder om De har udviklet antistoffer, der kan neutralisere pegfilgrastims aktivitet.

Brug af anden medicin sammen med UDENYCA

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis De bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Graviditet og amning

Spørg Deres læge eller apoteket til råds, før De bruger nogen form for medicin. UDENYCA er ikke blevet testet på gravide kvinder. Det er vigtigt at fortælle Deres læge, hvis De:

- er gravid
- tror De er gravid
- planlægger at blive gravid

De skal informere Deres læge, hvis De bliver gravid, mens De er i behandling med UDENYCA.

Medmindre Deres læge har sagt andet, skal De holde op med at amme, hvis De bruger UDENYCA.

Trafik- og arbejdssikkerhed

UDENYCA har ingen eller ubetydelig virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

UDENYCA indeholder sorbitol (E420) og natriumacetat

UDENYCA indeholder sorbitol (en slags sukker). Sorbitol er en kilde til fructose. Hvis Deres læge har fortalt Dem, at De (eller Deres barn) ikke tåler visse sukkerarter, eller hvis De er blevet diagnosticeret med arvelig fructoseintolerans, en sjælden genetisk lidelse, som gør at man ikke kan nedbryde fructose, skal De tale med lægen, inden De (eller Deres barn) tager eller får dette lægemiddel. Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 6 mg dosis, det vil sige, at det er stort set natriumfrit.

3. Sådan skal De bruge UDENYCA

UDENYCA er beregnet til voksne fra 18 år og opefter.

Brug altid UDENYCA nøjagtigt efter lægens anvisning. De bør konsultere Deres læge eller apotekspersonalet, hvis De er usikker.

Dosis

Den normale dosis er én 6 mg subkutan indsprøjtning (indsprøjtning under huden) med en fyldt sprøjte. Indsprøjtningen bør gives mindst 24 timer efter Deres sidste dosis kemoterapi ved afslutningen af hver kemoterapi-cyklus.

Ryst ikke UDENYCA kraftigt, da dette kan have negativ indflydelse på dets virkning.

Hvis De selv skal foretage indsprøjtning med UDENYCA

Deres læge kan beslutte, at det vil være praktisk for Dem, hvis De selv indsprøjter UDENYCA. Deres læge eller sygeplejerske vil vise Dem, hvordan De foretager en indsprøjtning. Prøv ikke selv at indsprøjte, hvis De ikke er blevet undervist heri.

Læs sidste pkt. i denne indlægsseddel for at få yderligere vejledning i, hvordan De selv indsprøjter UDENYCA.

Hvis De har brugt for meget UDENYCA

Kontakt Deres læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet hvis De har taget mere UDENYCA, end De skal.

Hvis De har glemt at bruge UDENYCA

Hvis De har glemt en dosis UDENYCA, kontakt da Deres læge for at aftale, hvornår De skal tage den næste dosis.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl det straks til Deres læge, hvis De får en eller flere af følgende bivirkninger:

- hævelse eller oppustethed, som kan være forbundet med sjældnere vandladning, åndedrætsbesvær, oppustet mave og mæthedfølelse samt en generel følelse af træthed. Disse symptomer opstår generelt hurtigt.

Det kan være symptomer på en ikke almindelig tilstand, der kaldes for "kapillærlækage-syndrom", som medfører, at der siver blod fra de små blodkar ud i kroppen. Denne tilstand kræver øjeblikkelig behandling.

Meget almindelige bivirkninger (kan ramme flere end 1 ud af 10 personer):

- smerter i knoglerne. Deres læge vil fortælle Dem, hvad De kan tage for at lindre knoglesmerterne.
- kvalme og hovedpine

Almindelige bivirkninger (kan ramme op til 1 ud af 10 personer):

- smerte ved injektionsstedet
- generel ømhed og smerter i led og muskler
- der kan forekomme forandringer i blodet, men de vil blive opdaget ved de rutinemæssige blodprøver. Antallet af hvide blodlegemer kan blive kortvarigt forøget. Antallet af blodplader kan blive reduceret, hvilket kan medføre blå mærker.

Ikke almindelige bivirkninger (kan ramme op til 1 ud af 100 personer):

- allergi-lignende reaktioner, herunder rødmen, hududslæt og kløende hævelser af huden.
- alvorlige allergiske reaktioner, herunder anafylaksi (svaghed, blodtryksfald, åndedrætsbesvær, hævelse i ansigtet)
- forstørret milt
- bristet milt (miltruptyr). Nogle tilfælde af miltruptyr var dødelige. Det er vigtigt, at De kontakter lægen med det samme, hvis De får smerter i den øverste venstre side af maven eller op mod venstre skulder, da dette kan skyldes problemer med milten
- åndedrætsproblemer. Hvis De får hoste, feber og åndedrætsbesvær, skal De kontakte lægen.
- Sweet's syndrom - blommefarvede, hævede og smertefulde læsioner på lemmer og nogle gange i ansigtet og på halsen i forbindelse med feber er forekommet, men kan være forårsaget af andre faktorer
- betændelseslignende reaktion i blodkarrene i huden (kutan vaskulitis)
- beskadigelse af de bittesmå filtre i nyrerne (glomerulonefritis).
- rødme på injektionsstedet
- opkastning af blod (hæmoptyse)

Sjældne bivirkninger (kan berøre op til 1 ud af 1.000 personer)

- Betændelseslignende tilstand i aorta (den store pulsåre, der transporterer blod fra hjertet ud i kroppen), se pkt. 2
- Blødning fra lungerne (pulmonær blødning)
- Stevens-Johnsons syndrom, som kan vise sig som rødlige pletter, der ligner målskiver eller cirkler og ofte har blærer i midten, hudafskalning, sår i munden, svælget, næsen, øjnene eller på kønsorganerne, og som eventuelt starter med feber eller influenzalignende symptomer. Hold op med at bruge UDENYCA, hvis De udvikler disse symptomer, og søg øjeblikkeligt lægehjælp eller kontakt Deres læge. Se også afsnit 2.

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelsstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står efter EXP på kartonen og på injektionssprøjtes etiket. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

De må tage UDENYCA ud af køleskabet og opbevare det ved stuetemperatur (ikke over 30 °C) i højst 72 timer. I det øjeblik en injektionssprøjte tages ud af køleskabet og har nået stuetemperatur (ikke over 30 °C), skal den anvendes indenfor 72 timer eller bortskaffes.

Må ikke nedfryses. UDENYCA kan anvendes, hvis det ved et uheld har været nedfrosset en enkelt gang i mindre end 24 timer.

Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Brug ikke lægemidlet, hvis De bemærker, at det er grumset eller at der er partikler i det.

Spørg på apoteket, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

UDENYCA indeholder:

- Aktivt stof: pegfilgrastim. Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 6 mg pegfilgrastim i 0,6 ml opløsning.
- Øvrige indholdsstoffer: eddikesyre og natriumacetat (til justering af pH), sorbitol (E420), polysorbat 20 og vand til injektionsvæsker. Se afsnit. 2.

Udseende og pakningsstørrelser

UDENYCA er en klar, farveløs injektionsvæske, opløsning i en fyldt injektionssprøjte (6 mg/0,6 ml).

Hver pakning indeholder 1 fyldt injektionssprøjte af glas med en påsat kanyle af rustfrit stål og kanylehætte.

Sprøjterne leveres med en automatisk kanylebeskyttelse.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

ERA Consulting GmbH
Lange Strasse 70
29664 Walsrode
Tyskland
Tlf.: +49 (0) 5161 9890 0
Faxnr.: +49 (0) 5161 9890 18
E-mail: EUAgent@eraconsulting.com

Fremstiller

Millmount Healthcare Limited
Block 7, City North Business Campus,
Stamullen Co. Meath, K32 YD60
Irland

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

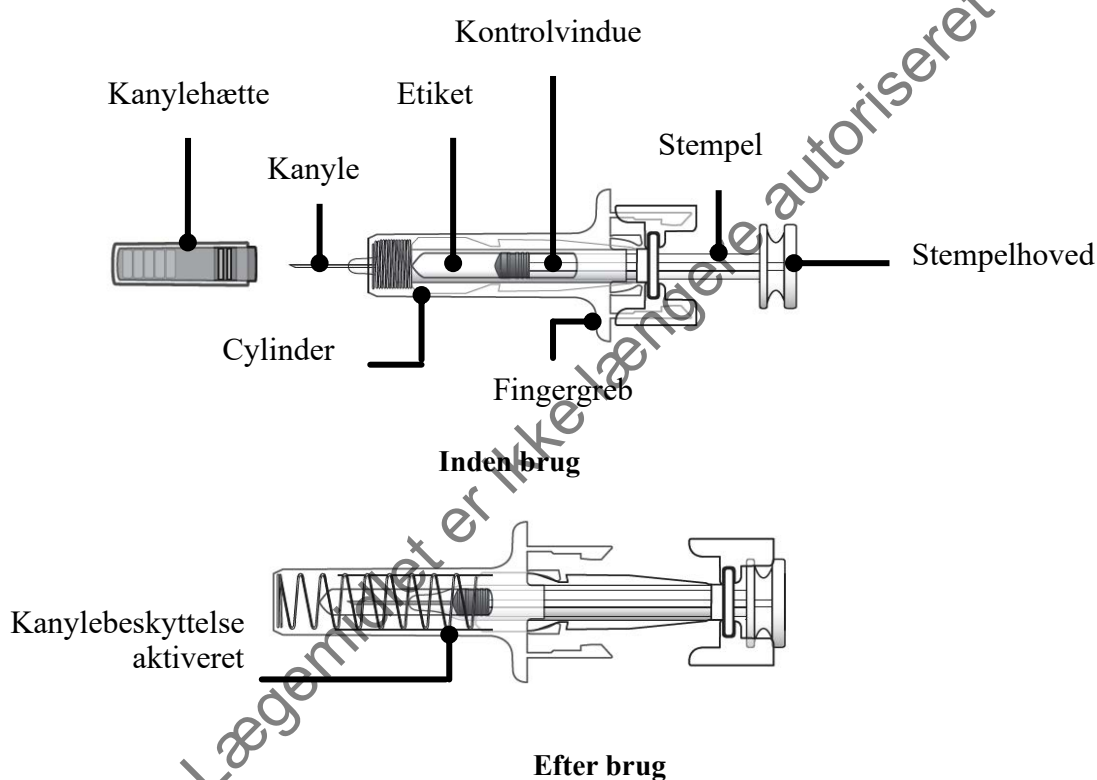
De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Instruktioner vedrørende brug

Dette afsnit giver information om, hvordan De selv kan foretage indsprøjtning med UDENYCA. Det er vigtigt, at De ikke forsøger at give Dem selv indsprøjtningen, med mindre De har modtaget speciel undervisning fra Deres læge eller sygeplejerske eller fra apoteket. Hvis De ikke er sikker på, hvordan De skal foretage indsprøjtningen, så spørg Deres læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet om hjælp.

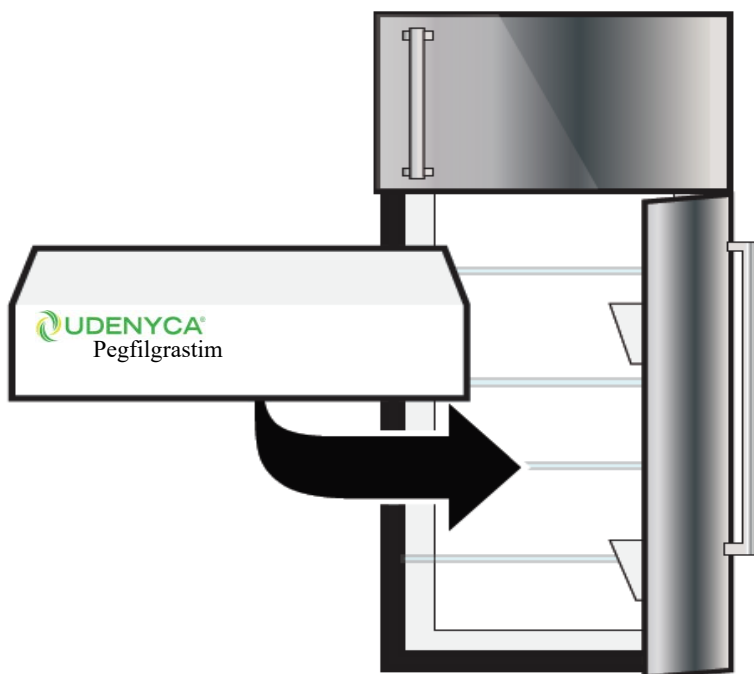
Den fyldte injektionssprøjte med automatisk kanylebekyttelse

- Det er vigtigt, at De læser instruktionerne, inden De anvender injektionssprøjten, så De ved, hvordan De skal give indsprøjtningen.
- Dette lægemiddel leveres som en fyldt éngangssikkerhedssprøjte, der indeholder en enkelt dosis. Sprøjten skal bortskaffes efter indsprøjtningen.
- Sprøjten er forsynet med en automatisk kanylebeskyttelse, som dækker kanylen efter indsprøjtningen af lægemidlet og forhindrer skader med nålestik.



Opbevaringsforhold

- Den fyldte injektionssprøjte opbevares i køleskab (2° to 8° C) i den originale pakning.



Nedfrys eller ryst **ikke** den fyldte sprøjte. Hvis den har været nedfrosset, skal den tø op i køleskabet før anvendelse. Bortskaf sprøjter, der har været nedfrosset mere end én gang.

- Opbevar den fyldte sprøjte i den originale pakning for at beskytte den mod sollys, indtil den skal bruges.

Anvend **ikke** den fyldte sprøjte, hvis den har været opbevaret ved stuetemperatur i over 72 timer. Ryst **ikke** den fyldte sprøjte. Hvis den rystes kraftigt, kan opløsningen skumme og bør ikke anvendes.

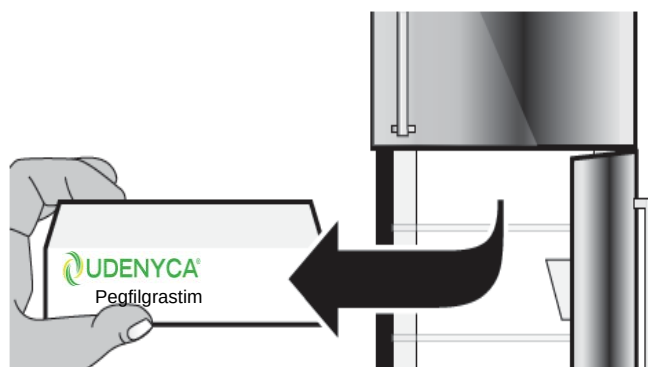
Brug **ikke** dette lægemiddel, hvis De er:

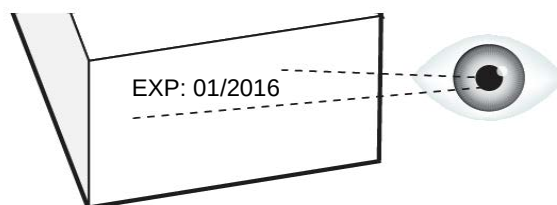
- allergisk over for pegfilgrastim eller nogen af UDENYCA's indholdsstoffer.

Forberedelse af indsprøjtningen

1 Tag pakningen ud af køleskabet og kontroller udløbsdatoen.

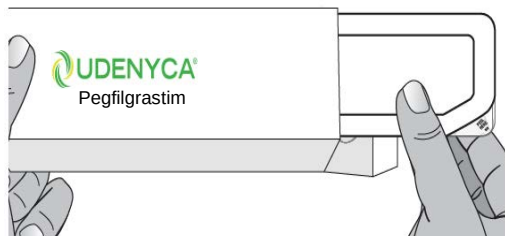
A: Tag pakningen ud af køleskabet og kontroller udløbsdatoen, der er trykt på pakningen. (se fig. 1). Brug **ikke** lægemidlet, hvis udløbsdatoen er overskredet. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.





FIGUR 1

B: Åbn pakningen og tag den forseglede bakke med den fyldte sprøjte ud af pakningen (se figur 2).



FIGUR 2

2 Lad den fyldte injektionssprøjte opnå stuetemperatur og saml de ting sammen, der skal bruges til injektionen.

A: Anbring den forseglede bakke med den fyldte sprøjte på en flad og ren overflade og lad den ligge ved stuetemperatur i mindst 30 minutter (se figur 3).



FIGUR 3

Opvarm **ikke** den fyldte injektionssprøjte på anden vis, såsom i varmt vand, mikrobølgeovn eller i direkte sollys.

B: Saml de ting sammen, der skal bruges (se figur 4).

Kanyleboks til bortskaffelse af skarpe genstande



Vattot



Spritserviet



FIGUR 4

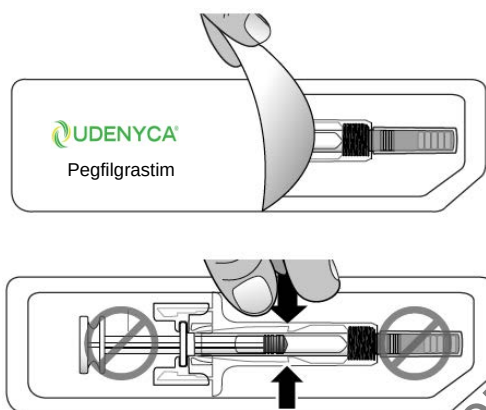
3 Vask Deres hænder og tag den fyldte sprøjte ud af bakken.

A: Vask Deres hænder med sæbe og varmt vand (se figur 5).



FIGUR 5

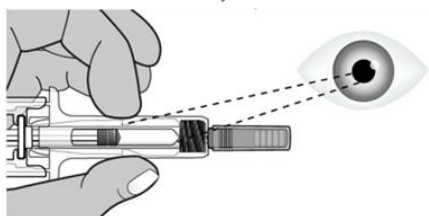
B: Tag den fyldte sprøjte ud af den forseglede bakke på følgende måde: træk låget af sprøjtens bakke og tag sprøjten ud ved at holde midt på den (se figur 6). Hold **ikke** på stemplet, stempelhovedet eller kanylehætten.



FIGUR 6

4 Kontrollér injektionssprøjten og opløsningen

Kontrollér opløsningen gennem kontrolvinduet. Opløsningen skal være klar og farveløs. Det er normalt, at De kan se en eller flere luftbobler i sprøjten. De behøver ikke fjerne dem (se figur 7).



FIGUR 7

Brug **ikke** opløsningen, hvis den er misfarvet eller uklar.
Brug **ikke** opløsningen, hvis den indeholder klumper, flager eller partikler.
Brug **ikke** sprøjten, hvis den ser ud til at være brugt eller beskadiget.

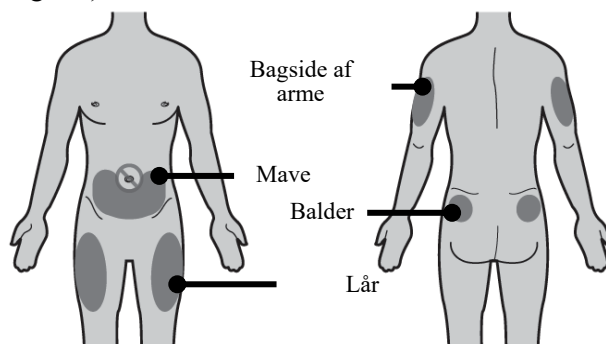
Vælg og rengør injektionsstedet

5 Vælg injektionsstedet.

De anbefalede injektionssteder til subkutan injektion er:

- Mave (undtagen i et område på 5 cm rundt om navlen)
- Lår
- Bagside af arme
- Balder

(se figur 8)



FIGUR 8

Giv **ikke** injektionen i skønheitspletter, ar, modermærker eller på andre områder, hvor huden er øm, stødt, rød eller hård.

6 Rengør injektionsstedet.

Rengør injektionsstedet med en spritserviet (se figur 9).

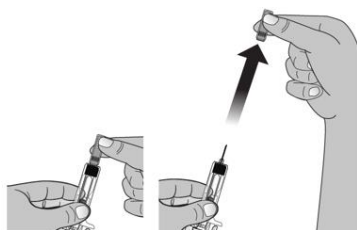


FIGUR 9

Injicer dosen

7 Fjern kanylehætten.

Træk kanylehætten lige af (se figur 10).



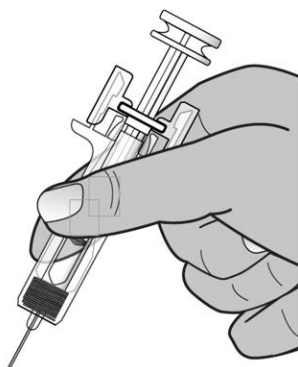
FIGUR 10

Sæt **ikke** hætten tilbage på sprøjten.

Anvend **ikke** den fyldte sprøjte, hvis De har tabt den uden kanylebeskyttelseshætten på.

8 Fingrenes placering.

Hold om midten af sprøjten som en dartpil (lige under fingergrebene) med tommel- og pegefingeren (se figur 11).

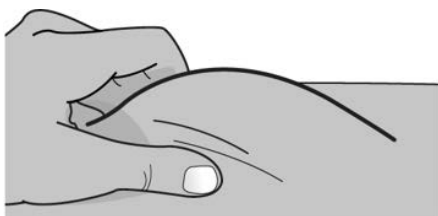


FIGUR 11

Undgå at røre stemplet eller at holde om sprøjten over fingergrebene.

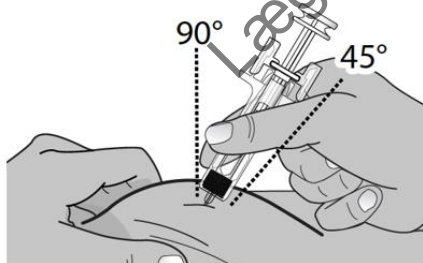
9 Klem huden sammen og stik kanylen ind.

A: Anvend den frie hånd til blidt at klemme huden sammen omkring injektionsstedet (se figur 12).



FIGUR 12

B: Stik kanylen ind i det sammenklemte hudområde i en vinkel på 45 to 90 grader (se figur 13)

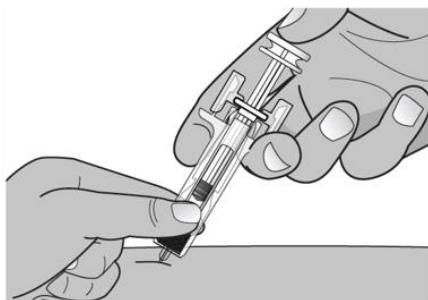


FIGUR 13

Undgå at røre stempelhovedet, når kanylen stikkes ind i huden.

C: Når kanylen er stukket helt ind, slipper De hudfolden og stabiliserer bunden af sprøjten med den frie hånd.

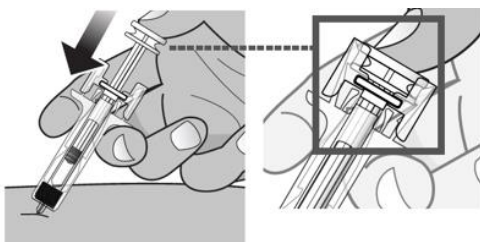
Gør klar til injektion med den anden hånd og placér tommelfingeren på stempelhovedet (se figur 14).



FIGUR 14

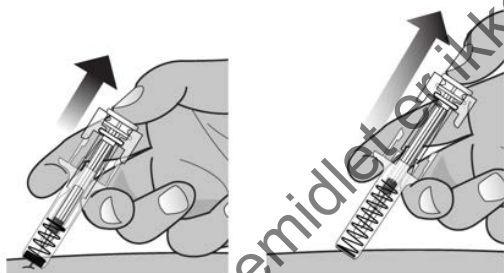
10 Pres stempelhovedet ned for at injicere dosen.

A: Pres stempelhovedet langsomt og roligt ned med tommelfingeren, indtil det ikke kan komme længere ned. Så er De sikker på at have fået hele dosen (se figur 15).



FIGUR 15

B: Mens kanylen stadig sidder, trækker De langsomt tommelfingeren tilbage, så stemplet bevæger sig opad. På den måde trækkes kanylen ud og sikkert ind i injektionssprøjten igen. Tag sprøjten væk fra injektionsstedet (se figur 16).

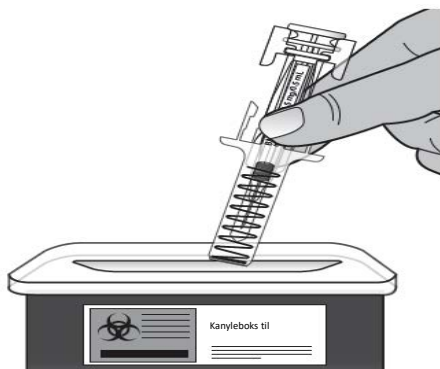


FIGUR 16

C: Tryk en tot vat eller et gazecompres ned på injektionsstedet, hvis det bløder.

11 Bortskaffelse af injektionssprøjten og behandling af injektionsstedet.

Straks efter brug skal De smide den brugte injektionssprøjte i en kanyleboks til bortskaffelse af skarpe genstande (se figur 17).



FIGUR 17

Smid **aldrig** løse kanyler og sprøjter i skraldespanden

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG IV

VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for pegfilgrastim er CHMP nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Tre indberettede tilfælde viser en kausal sammenhæng mellem bivirkningen Stevens-Johnsons syndrom og pegfilgrastim. Der er et lille antal tilfælde, men da bivirkningen er alvorlig, anbefaler PRAC, at produktinformationen opdateres.

CHMP tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for pegfilgrastim er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder pegfilgrastim, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret