

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dyrupeg 6 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

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

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

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

Hulpstoffen met bekend effect

Elke voorgevulde spuit bevat 0,02 mg polysorbaat 20 (E432) en 30 mg sorbitol (E420).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

Heldere, kleurloze oplossing

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Dosering

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

Bijzondere populaties

Pediatrische patiënten

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

Nierfunctiestoornis

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

Wijze van toediening

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van granulocytkoloniestimulerende factoren (G-CSF's) te verbeteren, moeten de naam en het batchnummer van het toegediende geneesmiddel goed in het patiëntendossier geregistreerd worden.

Patiënten met myeloïde leukemie of myelodysplastische syndromen

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

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

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

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

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

Pulmonale bijwerkingen

Na toediening van G-CSF zijn pulmonale bijwerkingen gerapporteerd, in het bijzonder interstitiële pneumonie. Patiënten met een recente geschiedenis van longinfiltraten of pneumonie kunnen een hoger risico lopen (zie rubriek 4.8). Het ontstaan van pulmonale symptomen, zoals hoest, koorts en dyspneu, die gepaard gaan met radiologische kenmerken van longinfiltraten, en verslechtering van

de longfunctie samen met een stijging van het aantal neutrofielen, kunnen voortekenen zijn van *acute respiratory distress syndrome* (ARDS). In dergelijke omstandigheden dient de arts te beoordelen of de toediening van pegfilgrastim gestaakt dient te worden en dient een gepaste behandeling te worden gegeven (zie rubriek 4.8).

Glomerulonefritis

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

Capillairleksyndroom

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

Miltvergroting en miltruptuur

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

Trombocytopenie en anemie

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

Myelodysplastisch syndroom en acute myeloïde leukemie bij borst- en longkankerpatiënten

In een observationeel post-marketingonderzoek is pegfilgrastim in combinatie met chemotherapie en/of radiotherapie in verband gebracht met de ontwikkeling van myelodysplastisch syndroom (MDS) en acute myeloïde leukemie (AML) bij borst- en longkankerpatiënten (zie rubriek 4.8). Patiënten die in deze situaties worden behandeld, dienen te worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van MDS/AML.

Sikkelcelanemie

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

Leukocytose

Aantallen witte bloedcellen (WBC's) van $100 \times 10^9/l$ of meer zijn waargenomen bij minder dan 1% van de patiënten die met pegfilgrastim behandeld werden. Een dergelijke verhoging van het aantal witte bloedcellen is van voorbijgaande aard, treedt kenmerkend 24 tot 48 uur na toediening op en is

consistent met de farmacodynamische effecten van dit geneesmiddel. Het aantal WBC's dient tijdens de behandeling regelmatig te worden bepaald met het oog op de klinische effecten en het risico op leukocytose. Indien het aantal leukocyten na de verwachte nadir hoger is dan $50 \times 10^9/l$, dient dit geneesmiddel onmiddellijk te worden gestaakt.

Overgevoeligheid

Overgevoeligheid, waaronder anafylactische reacties, opgetreden tijdens een eerste of volgende behandeling, is gerapporteerd bij patiënten die behandeld zijn met pegfilgrastim. Staak behandeling met pegfilgrastim definitief bij patiënten met klinisch significante overgevoeligheid. Dien pegfilgrastim niet toe aan patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor pegfilgrastim of filgrastim. Indien een ernstige allergische reactie optreedt, dient een passende behandeling toegediend te worden, waarbij de patiënt meerdere dagen nauwgezet gevolgd moet worden.

Stevens-Johnson-syndroom

Het Stevens-Johnson-syndroom (SJS), dat levensbedreigend of fataal kan zijn, is zelden gemeld in combinatie met behandeling met pegfilgrastim. Als bij de patiënt SJS is ontstaan tijdens het gebruik van pegfilgrastim, dient de behandeling met pegfilgrastim bij deze patiënt op geen enkel moment opnieuw te worden gestart.

Immunogeniciteit

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

Aortitis

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

Mobilisatie van PBPC (perifere bloedvoorlopercel)

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

Andere bijzondere waarschuwingen

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

Hulpstoffen

Sorbitol (E420)

Dit geneesmiddel bevat 30 mg sorbitol per voorgevulde spuit, overeenkomend met 50 mg/ml. Er moet rekening worden gehouden met het additieve effect van gelijktijdig toegediende producten die sorbitol (of fructose) bevatten en inname van sorbitol (of fructose) via de voeding.

Natrium

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

Polysorbaat 20 (E432)

Dit geneesmiddel bevat 0,02 mg polysorbaat 20 in elke voorgevulde spuit. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

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

De veiligheid en werkzaamheid van pegfilgrastim zijn niet onderzocht bij patiënten die chemotherapie krijgen die een vertraagd optredende myelosuppressie veroorzaakt, bijvoorbeeld nitroso-ureum.

Er zijn geen specifieke interactie- of metabolismeonderzoeken uitgevoerd. Klinische onderzoeken duiden echter niet op interacties van pegfilgrastim met andere geneesmiddelen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Borstvoeding

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

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen zijn botpijn (zeer vaak $\geq 1/10$) en skeletspierstelselpijn (vaak $\geq 1/100$, $< 1/10$). Botpijn is gewoonlijk licht tot matig ernstig en van voorbijgaande aard en kan bij de meeste patiënten met standaard analgetica onder controle gehouden worden.

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

Het capillairleksyndroom, dat levensbedreigend kan zijn indien niet tijdig behandeld, is soms gerapporteerd ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) bij kankerpatiënten die chemotherapie ondergingen na toediening van G-CSF's; zie rubriek 4.4 en onderstaande rubriek "Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen".

Miltvergroting, in het algemeen asymptomatisch, komt soms voor.

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

Pulmonale bijwerkingen, waaronder interstitiële pneumonie, longoedeem, longinfiltraten en longfibrose, zijn soms gerapporteerd. Soms leidde dit tot ademhalingsinsufficiëntie of ARDS, dat fataal kan verlopen (zie rubriek 4.4).

Bij patiënten met sikkelceltrait of sikkelcelziekte zijn geïsoleerde gevallen gerapporteerd van sikkelcelcrisis (soms bij sikkelcelpatiënten) (zie rubriek 4.4).

Lijst van de bijwerkingen in tabelvorm

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

Tabel 1: Lijst met bijwerkingen

Systeem/ Orgaanklassen volgens MedDRA	Bijwerkingen			
	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)			Myelodysplastisch syndroom ¹ acute myeloïde leukemie ¹	
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen		Trombocytopenie ¹ ; leukocytose ¹	Sikkelcelanemie met crisis ² ; miltvergroting ² ; miltruptuur ²	

Systeem/ Orgaanklassen 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)
Immuunsysteem- aandoeningen			Overgevoelig- heidsreacties; anafylaxie	
Voedings- en stofwisselings- stoornissen			Verhoogd urinezuur	
Zenuwstelsel- aandoeningen	Hoofdpijn ¹			
Bloedvat- aandoeningen			Capillairlek- syndroom ¹	Aortitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen			Acute Respiratory Distress Syndrome ² ; pulmonale bijwerkingen (interstitiële pneumonie, longoedeem longinfiltraten en longfibrose); hemoptoë	Longbloeding
Maagdarmsstelsel- aandoeningen	Nausea ¹			
Huid- en onderhuid- aandoeningen			Syndroom van Sweet (acute febriele neutrofiele dermatose) ^{1,2} ; cutane vasculitis ^{1,2}	Stevens-Johnson- syndroom
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen	Botpijn	Skeletspierstelsel- pijn (myalgie, artralgie, pijn in ledematen, rugpijn, skeletspierpijn, nekpijn)		
Nier- en urineweg- aandoeningen			Glomerulonefritis ²	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen		Pijn op de injectieplaats ¹ ; niet- cardiale pijn in de borst	Reacties op de injectieplaats ²	
Onderzoeken			Verhoogd lactaatdehydro- genase en verhoogde alkalische fosfatase ¹ ; voorbijgaande verhogingen in leverfunctietesten van ALAT of ASAT ¹	

¹ Zie onderstaande rubriek “Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen”.

² Deze bijwerking werd vastgesteld in postmarketingbewaking, maar is niet waargenomen in de gerandomiseerde, gecontroleerde klinische onderzoeken bij volwassenen. De frequentie categorie werd geschat aan de hand van een statistische berekening gebaseerd op 1.576 patiënten die pegfilgrastim kregen in negen gerandomiseerde klinische onderzoeken.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

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

Reacties op de injectieplaats, waaronder erytheem op de injectieplaats (soms), evenals pijn op de injectieplaats (vaak) zijn opgetreden bij de initiële of een volgende behandeling met pegfilgrastim.

Leukocytose (aantal witte bloedcellen [WBC] > 100 x 10⁹/l) is vaak gerapporteerd (zie rubriek 4.4).

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

Nausea en hoofdpijn zijn zeer vaak waargenomen bij patiënten die chemotherapie kregen.

Bij leverfunctietesten (LFT's) is een verhoogd alanineaminotransferase (ALAT) of aspartaataminotransferase (ASAT) soms waargenomen bij patiënten die pegfilgrastim kregen na cytotoxische chemotherapie. Deze verhogingen zijn van voorbijgaande aard en keren terug naar de beginwaarde.

Gevalen van trombocytopenie zijn vaak gerapporteerd.

Een verhoogd risico op MDS/AML na behandeling met pegfilgrastim in combinatie met chemotherapie en/of radiotherapie is waargenomen in een epidemiologisch onderzoek bij borst- en longkankerpatiënten (zie rubriek 4.4).

Het capillairleksyndroom is gemeld in postmarketingsituaties bij gebruik van G-CSF's. Over het algemeen is dit opgetreden bij patiënten met gevorderde maligne aandoeningen, bij patiënten met sepsis, bij patiënten die meerdere chemotherapeutische geneesmiddelen toegediend kregen of bij patiënten die aferese ondergingen (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

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

Humaan granulocytkoloniestimulerende factor (G-CSF) is een glycoproteïne, dat de productie en afgifte van neutrofielen door het beenmerg reguleert. Pegfilgrastim is een covalent conjugaat van recombinant humaan G-CSF (r-metHuG-CSF) met een enkel molecuul polyethyleenglycol (PEG) van 20 kd.

Pegfilgrastim is een vorm van filgrastim met een verlengde werkingsduur als gevolg van een verminderde renale klaring. Van pegfilgrastim en filgrastim is aangetoond dat zij een identiek werkingsmechanisme hebben dat binnen 24 uur een duidelijke verhoging van het aantal neutrofielen in het perifere bloed veroorzaakt, met een geringe stijging van het aantal monocyten en/of lymfocyten. Net zoals bij filgrastim is de functie van de neutrofielen, geproduceerd in respons op pegfilgrastim normaal of versterkt, wat aangetoond is met behulp van chemotaxis- en fagocytosefunctietesten. Net als bij andere hematopoëtische groeifactoren vertoont G-CSF *in vitro* stimulerende eigenschappen op humane endotheelcellen. G-CSF kan *in vitro* de groei van myeloïde cellen, waaronder maligne cellen, bevorderen en vergelijkbare effecten zouden *in vitro* kunnen worden waargenomen bij sommige niet-myeloïde cellen.

In twee gerandomiseerde, dubbelblinde kernonderzoeken bij patiënten met hoog-risico stadium II-IV borstkanker die myelosuppressieve chemotherapie toegediend kregen, bestaande uit doxorubicine en docetaxel, verminderde één dosis pegfilgrastim, eenmalig per cyclus toegediend, de duur van neutropenie en de incidentie van febriele neutropenie in dezelfde mate als waargenomen bij dagelijkse toediening van filgrastim (mediaan van 11 dagelijkse toedieningen). Bij afwezigheid van ondersteuning met groeifactoren is gerapporteerd dat dit regime leidde tot een gemiddelde duur van graad 4 neutropenie van 5 tot 7 dagen en een incidentie van febriele neutropenie van 30-40%. In één onderzoek (n = 157), waarin een vaste dosis van 6 mg pegfilgrastim werd gebruikt, was de gemiddelde duur van graad 4 neutropenie voor de pegfilgrastimgroep 1,8 dagen vergeleken met 1,6 dagen in de filgrastimgroep (verschil 0,23 dagen; 95%-BI -0,15; 0,63). Over het gehele onderzoek was het percentage febriele neutropenie 13% bij de patiënten behandeld met pegfilgrastim vergeleken met 20% bij de patiënten behandeld met filgrastim (verschil 7%; 95%-BI -19%; 5%). In een tweede onderzoek (n = 310), waarin een op het lichaamsgewicht afgestemde dosis (100 µg/kg) werd gebruikt, was de gemiddelde duur van graad 4 neutropenie in de pegfilgrastimgroep 1,7 dagen vergeleken met 1,8 dagen in de filgrastimgroep (verschil 0,03 dagen; 95%-BI -0,36; 0,30). Het totale percentage febriele neutropenie was 9% bij de patiënten behandeld met pegfilgrastim en 18% bij de patiënten behandeld met filgrastim (verschil 9%; 95%-BI -16,8%; -1,1%).

In een placebogecontroleerd, dubbelblind onderzoek bij patiënten met borstkanker werd het effect van pegfilgrastim op de incidentie van febriele neutropenie geëvalueerd na de toediening van een chemotherapeutisch regime geassocieerd met een percentage van 10-20% voor febriele neutropenie (docetaxel 100 mg/m² eens per drie weken gedurende vier cycli). Negenhonderdachtentwintig patiënten werden gerandomiseerd naar ófwel een enkele dosis pegfilgrastim ófwel placebo, ongeveer 24 uur (dag 2) na de chemotherapie in elke cyclus. De incidentie van febriele neutropenie was lager bij

de patiënten die gerandomiseerd werden naar pegfilgrastim vergeleken met placebo (1% versus 17%; $p < 0,001$). De incidentie van ziekenhuisopname en het gebruik van IV anti-infectieuze middelen geassocieerd met een klinische diagnose van febriele neutropenie was lager in de pegfilgrastimgroep dan in de placebogroep (1% versus 14%; $p < 0,001$; en 2% versus 10%; $p < 0,001$).

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

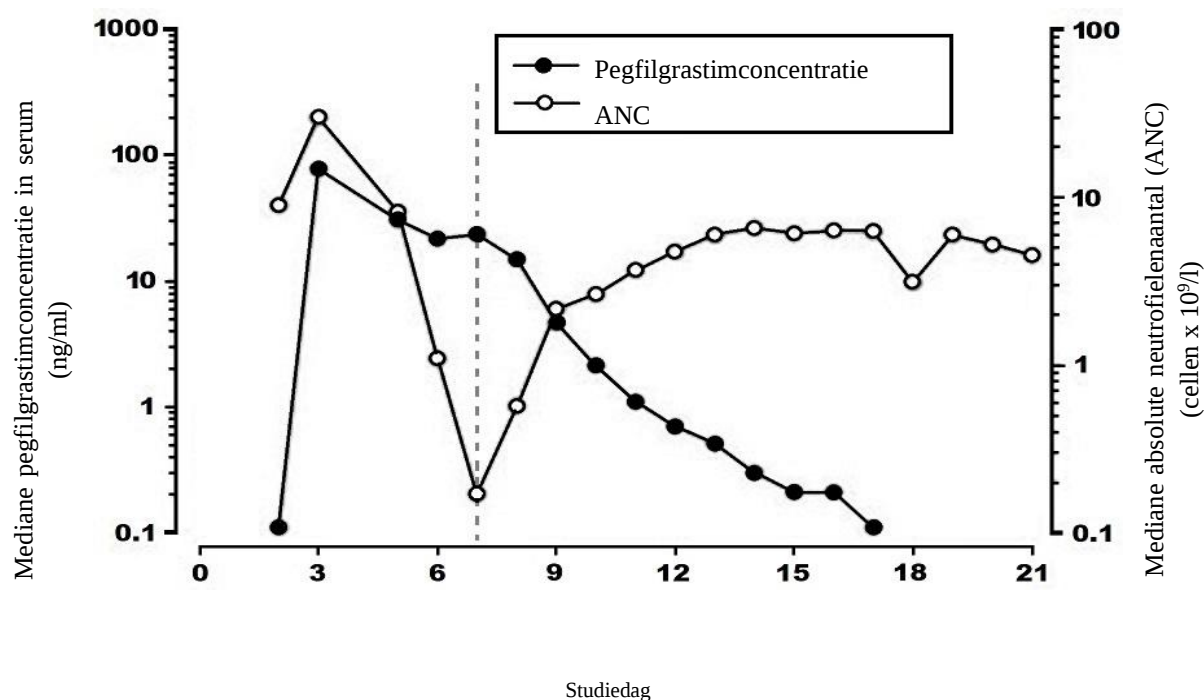
In een multicenter, gerandomiseerd, open-label fase II-onderzoek ($n = 37$) bij pediatrische patiënten met een sarcoom die met $100 \mu\text{g/kg}$ pegfilgrastim behandeld werden volgens de eerste chemotherapiecycle met vincristine, doxorubicine en cyclofosfamide (VAdriaC/IE), werd een langere duur van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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na een enkele subcutane dosis pegfilgrastim wordt de piekserumconcentratie van pegfilgrastim 16 tot 120 uur na toediening bereikt. Na myelosuppressieve chemotherapie blijft de serumconcentratie van pegfilgrastim gehandhaafd tijdens de periode van neutropenie. Er is geen lineair verband tussen de eliminatie en de dosis van pegfilgrastim. De serumklaring van pegfilgrastim neemt af bij een hogere dosis.

Pegfilgrastim lijkt voornamelijk te worden geëlimineerd door neutrofielgemedieerde klaring, die verzadigd raakt bij hogere doses. Consistent met een zelfregulerend klaringsmechanisme neemt de serumconcentratie van pegfilgrastim snel af zodra het aantal neutrofielen begint te herstellen (zie figuur 1).

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



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

Ouderen

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

Pediatrische patiënten

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Er zijn geen bijwerkingen waargenomen bij nakomelingen van drachtige ratten die pegfilgrastim subcutaan toegediend kregen. Bij konijnen is echter aangetoond dat pegfilgrastim bij cumulatieve doses van ongeveer vier maal de aanbevolen dosis voor mensen embryonale/foetale toxiciteit (embryoverlies) veroorzaakt, wat niet is waargenomen wanneer drachtige konijnen werden blootgesteld aan de aanbevolen dosis voor mensen. In onderzoeken bij ratten is aangetoond dat pegfilgrastim de placenta kan passeren. Onderzoeken bij ratten wezen uit dat de voortplantingsprestatie, vruchtbaarheid, oestrische cyclus, de dagen tussen paarvorming en coïtus, en

intra-uteriene overleving niet werden beïnvloed door subcutaan toegediend pegfilgrastim. De relevantie van deze resultaten voor mensen is niet bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumacetaat
Sorbitol (E420)
Polysorbaat 20 (E432)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen, in het bijzonder met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C-8 °C).

Dyrupeg mag eenmalig gedurende een periode van maximaal 72 uur blootgesteld worden aan kamertemperatuur (niet boven 25 °C). Hierdoor wordt de stabiliteit van Dyrupeg niet nadelig beïnvloed.

Niet in de vriezer bewaren. Accidentele blootstelling aan vriestemperaturen gedurende een eenmalige periode van 72 uur heeft geen nadelige invloed op de stabiliteit van Dyrupeg.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Een voorgevulde spuit (glas type I) met een rubberen zuigerstop, een zuigerstaaf, een roestvrijstalen injectienaald, en een rubberen naalddop met een automatische naaldbeschermer.

Elke voorgevulde spuit bevat 0,6 ml oplossing voor injectie. Verpakkingsgrootte van één voorgevulde spuit.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

Laat de voorgevulde spuit bij toediening met gebruik van de manuele voorgevulde spuit vóór het injecteren op kamertemperatuur komen.

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

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

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

CuraTeQ Biologics s.r.o.
Trtinova 260/1,
Praag, 19600,
Tsjechische Republiek

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

EU/1/25/1914/001

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 March 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

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

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

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

CuraTeQ Biologics Private Limited,
Survey No. 77/78, Indrakaran Village, Hyderabad
502329,
India

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

APL Swift Services (Malta) Ltd
HF26, Hal Far Industrial Estate,
Qasam Industrijali Hal Far,
Birzebbugia, BBG 3000
Malta

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 handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

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

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

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

Dyrupeg 6 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
pegfilgrastim

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumacetaat, sorbitol (E420), polysorbaat 20 (E432), water voor injecties.
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie

1 voorgevulde spuit (0,6 ml).

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Alleen voor eenmalig gebruik.
Voor subcutaan gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Lees voor het gebruik van de voorgevulde spuit de bijsluiter.
Vermijd krachtig schudden.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

CuraTeQ Biologics s.r.o,
Trtinova 260/1,
Praag 19600,
Tsjechische Republiek

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

EU/1/25/1914/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

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

Dyrupeg 6 mg

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 SPUIT

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

Dyrupeg 6 mg oplossing voor injectie
pegfilgrastim
SC gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,6 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Dyrupeg 6 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit pegfilgrastim

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

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

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

Inhoud van deze bijsluiter

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

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

Dyrupeg wordt gebruikt om de duur van neutropenie (laag aantal witte bloedcellen) en het optreden van febrile neutropenie (laag aantal witte bloedcellen gepaard gaande met koorts) te verminderen. Deze kunnen veroorzaakt worden door het gebruik van cytotoxische chemotherapie (geneesmiddelen die snel groeiende cellen vernietigen), bij volwassenen van 18 jaar en ouder. De witte bloedcellen zijn belangrijk, omdat zij uw lichaam helpen infecties te bestrijden. Deze cellen zijn zeer gevoelig voor de effecten van chemotherapie waardoor het aantal van deze cellen in uw lichaam kan verminderen. Indien het aantal witte bloedcellen daalt tot een laag niveau kan het zijn dat er niet meer genoeg in uw lichaam zijn om bacteriën te bestrijden en loopt u mogelijk een groter risico op infecties.

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

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

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor 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:

- als u een allergische reactie heeft, waaronder zwakte, daling van de bloeddruk, bemoeilijkte ademhaling, opgezwollen gezicht (anafylaxie), roodheid en blozen, huiduitslag en jeukende huidgebieden.
- als u hoest, koorts heeft en moeite heeft met ademen. Dit kan een symptoom zijn van “Acute Respiratory Distress Syndrome” (ARDS).
- als u een van de volgende bijwerkingen of een combinatie daarvan heeft:
 - zwelling of opgeblazenheid, wat in verband kan staan met minder vaak plassen, moeite met ademen, zwelling van de buik en een vol gevoel, en een algemeen gevoel van vermoeidheidDit kunnen verschijnselen zijn van een aandoening genaamd “capillairleksyndroom”, waarbij bloed uit de kleine bloedvaten in uw lichaam lekt. Zie rubriek 4.
- als u pijn krijgt linksboven in de buik of in de punt van uw schouder. Dit kan een aanwijzing zijn van een probleem met uw milt (miltvergroting).
- als u onlangs een ernstige longinfectie (pneumonie), vocht in de longen (longoedeem), ontsteking van de longen (interstitiële longziekte) of een afwijkende uitslag op een röntgenfoto van de borstkas (longinfiltraat) heeft gehad.
- als u op de hoogte bent van veranderingen in uw bloedbeeld (bijvoorbeeld een verhoogd aantal witte bloedcellen of anemie) of een verlaagd aantal bloedplaatjes, waardoor uw bloed minder gemakkelijk stolt (trombocytopenie). Uw arts wil u mogelijk intensiever in de gaten houden.
- als u sikkcelziekte heeft. Uw arts wil uw aandoening mogelijk intensiever in de gaten houden.
- als u borst- of longkanker heeft. In combinatie met chemotherapie en/of radiotherapie kan Dyrupeg uw risico verhogen op een precancereuze bloedaandoening die myelodysplastisch syndroom (MDS) wordt genoemd of op een bloedkanker die acute myeloïde leukemie (AML) wordt genoemd. Verschijnselen hiervan zijn onder andere vermoeidheid, koorts en gemakkelijk blauwe plekken of bloedingen krijgen.
- als u plotselinge verschijnselen van allergie heeft, zoals uitslag, jeukende huid of galbulten op de huid (netelroos), zwelling van het gezicht, de lippen, de tong of andere delen van het lichaam, kortademigheid, piepende ademhaling of moeite met ademen. Dit kunnen verschijnselen zijn van een ernstige allergische reactie.
- 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 verschijnselen kunnen koorts, buikpijn, malaise, rugpijn en verhoogde ontstekingsmarkers omvatten. Vertel het uw arts als u deze verschijnselen krijgt.

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

Ernstige huidreacties (Stevens-Johnson-syndroom) zijn gemeld in combinatie met het gebruik van pegfilgrastim. Stop het gebruik van Dyrupeg en zoek onmiddellijk medische hulp als u klachten opmerkt zoals beschreven in rubriek 4.

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

Verlies van een behandelingseffect met pegfilgrastim

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

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dyrupeg wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar vanwege onvoldoende gegevens over de veiligheid en werkzaamheid.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

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

Zwangerschap en borstvoeding

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

Dyrupeg is niet getest bij zwangere vrouwen. Daarom kan uw arts beslissen dat u dit geneesmiddel niet mag gebruiken. Het is belangrijk dat u uw arts op de hoogte brengt als u:

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

Als u tijdens behandeling met Dyrupeg zwanger wordt, vertel dat dan aan uw arts.

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

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dyrupeg heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te gebruiken.

Dyrupeg bevat sorbitol (E420)

Dit geneesmiddel bevat 30 mg sorbitol per voorgevulde spuit, overeenkomend met 50 mg/ml.

Dyrupeg bevat natrium

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

Dyrupeg bevat polysorbaat 20 (E432)

Dit geneesmiddel bevat 0,02 mg polysorbaat 20 in elke voorgevulde spuit. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Heeft u bekende allergieën? Vertel dit aan uw arts.

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 of apotheker. De aanbevolen dosering is één subcutane injectie (injectie onder de huid) van 6 mg toegediend door middel van een voorgevulde spuit ten minste 24 uur na uw laatste dosis chemotherapie aan het einde van elke chemotherapiecyclus.

Zelf Dyruppeg toedienen

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

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

Dyruppeg niet krachtig schudden, omdat dit de werking ervan kan aantasten.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

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

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u uzelf injecteert en een dosis Dyruppeg vergeten heeft, dient u contact op te nemen met uw arts om te overleggen wanneer u de volgende dosis dient te injecteren. Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

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

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

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

Dit kunnen verschijnselen zijn van een soms voorkomende (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 100 gebruikers) aandoening genaamd “capillairleksyndroom”, waarbij bloed uit de kleine bloedvaten in uw lichaam lekt. Het capillairleksyndroom vereist onmiddellijke medische hulp.

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

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

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

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

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

- allergieachtige reacties, waaronder roodheid en blozen, huiduitslag en jeukende verheven huidgebieden.
- ernstige allergische reacties, waaronder anafylaxie (zwakte, daling van de bloeddruk, bemoeilijkte ademhaling, opgezwollen gezicht).
- miltvergroting.
- miltruiter. Sommige gevallen van miltruiter waren fataal. Het is belangrijk dat u onmiddellijk contact opneemt met uw arts wanneer u pijn voelt in de linkerbovenbuik of linkerschouder, omdat dit kan verwijzen naar een probleem met uw milt.

- ademhalingsproblemen. Informeer uw arts indien u hoest, koorts en ademhalingsmoeilijkheden heeft.
- syndroom van Sweet (paars gekleurde, gezwollen, pijnlijke letsels aan de ledematen en soms het gezicht en de nek-hals met koorts) is voorgevallen, maar andere factoren kunnen een rol spelen.
- cutane vasculitis (ontsteking van de bloedvaten in de huid).
- schade aan de kleine filters in uw nieren (glomerulonefritis).
- roodheid op de injectieplaats.
- bloed ophoesten (hemoptoë).
- bloedaandoeningen (myelodysplastisch syndroom [MDS] of acute myeloïde leukemie [AML]).

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

- ontsteking van de aorta (het grote bloedvat dat bloed van het hart naar het lichaam voert); zie rubriek 2.
- bloeding in de longen (longbloeding).
- het Stevens-Johnson-syndroom, dat kan optreden als rode schietschijfachtige of ringvormige plekken, vaak met blaren op de romp, loslating van de huid, zweren in de mond, keel, neus, geslachtsdelen en ogen, en kan worden voorafgegaan door koorts en griepachtige klachten. Stop het gebruik van Dyrupég als u deze klachten ontwikkelt en neem onmiddellijk contact op met uw arts of zoek medische hulp. Zie ook rubriek 2.

Het melden van bijwerkingen

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

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en op het etiket van de spuit na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

U mag Dyrupég uit de koelkast nemen en bewaren bij kamertemperatuur (niet boven 25 °C) gedurende een periode van maximaal drie dagen. Wanneer een spuit uit de koelkast is gehaald en op kamertemperatuur (niet boven 25 °C) is gekomen, moet de spuit binnen drie dagen gebruikt worden.

Niet in de vriezer bewaren. Indien Dyrupég per ongeluk één periode van minder dan 72 uur ingevroren is geweest, mag het nog worden gebruikt.

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

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat het troebel is of deeltjes bevat.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is pegfilgrastim. Elke voorgevulde spuit bevat 6 mg pegfilgrastim in 0,6 ml oplossing.
- De andere stoffen in dit middel zijn natriumacetaat, sorbitol (E420), polysorbaat 20 (E432), en water voor injecties. Zie rubriek 2, “Dyrupeg bevat sorbitol (E420)”, “Dyrupeg bevat polysorbaat 20 (E432)” en “Dyrupeg bevat natrium”.

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

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

Elke verpakking bevat één voorgevulde glazen spuit met een rubberen zuigerstop, een zuigerstaaf, een daarop bevestigde roestvrijstalen naald en een naalddop. De spuit wordt geleverd in een blisterverpakking.

De spuiten worden geleverd met een automatische naaldbeschermer.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

CuraTeQ Biologics s.r.o,
Trtinova 260/1,
Praag, 19600,
Tsjechische Republiek

Fabrikant

APL Swift Services (Malta) Ltd
HF26, Hal Far Industrial Estate,
Qasam Industrijali Hal Far,
Birzebbugia, BBG 3000
Malta

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

België/Belgique/Belgien

Aurobindo NV/SA
Tel/Tél: +32 24753540

България

Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Česká republika

Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Danmark

Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Lietuva

Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Luxembourg/Luxemburg

Aurobindo NV/SA
Tel/Tél: +32 24753540

Magyarország

Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Malta

Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Deutschland

PUREN Pharma GmbH Co. KG
Phone: + 49 895589090

Eesti

Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Ελλάδα

Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

España

Aurovitas Spain, S.A.U.
Tel: +34 91 630 86 45

France

ARROW GENERIQUES
Phone: + 33 4 72 72 60 72

Hrvatska

Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Ireland

Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Ísland

Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Italia

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l.
Phone: +39 02 9639 2601

Κύπρος

Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Latvija

Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Nederland

Aurobindo Pharma B.V.
Phone: +31 35 542 99 33

Norge

Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Österreich

Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Polska

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.
Phone: +48 22 311 20 00

Portugal

Generis Farmaceutica S. A
Phone: +351 21 4967120

România

Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Slovenija

Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Slovenská republika

Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Suomi/Finland

Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Sverige

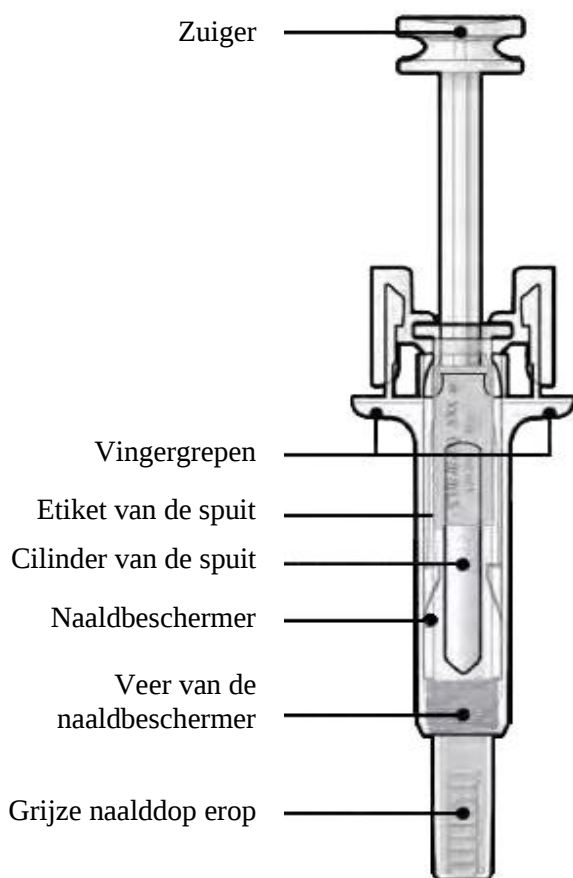
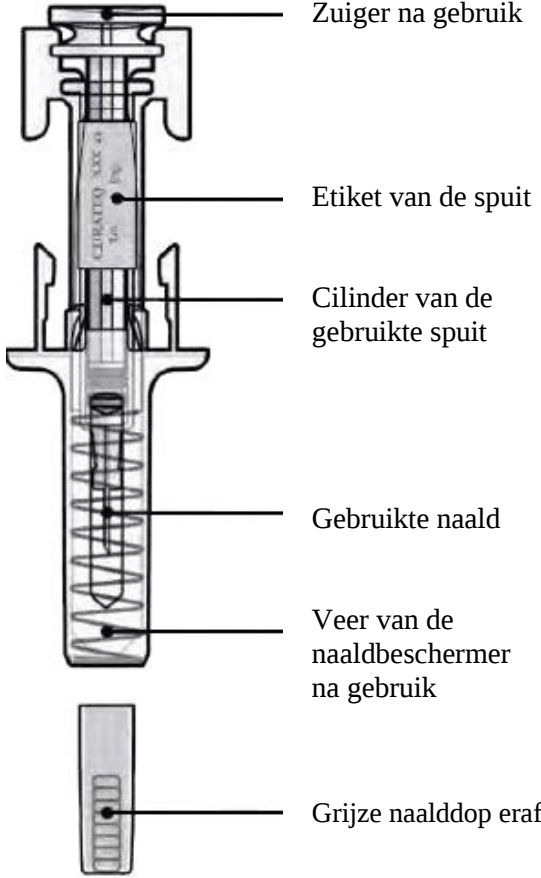
Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

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: <https://www.ema.europa.eu>.

GEBRUIKSAANWIJZING

VERKLARING VAN DE ONDERDELEN	
VÓÓR GEBRUIK	NA GEBRUIK
 Zuiger Vingergrepen Etiket van de spuit Cilinder van de spuit Naaldbeschermer Veer van de naaldbeschermer Grijze naalddop erop	 Zuiger na gebruik Etiket van de spuit Cilinder van de gebruikte spuit Gebruikte naald Veer van de naaldbeschermer na gebruik Grijze naalddop eraf
Let op: vermijd contact met de zuiger en naald tijdens de voorbereiding van de spuit. De naaldbeschermer wordt normaal gesproken geactiveerd door druk van de zuiger op de spuit.	

BELANGRIJK

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

- Het is belangrijk dat u niet probeert uzelf te injecteren voordat uw arts of medische zorgverlener u dit heeft geleerd.
- Dyrupreg wordt toegediend als een injectie in het weefsel vlak onder de huid (subcutane injectie).

Verwijder de naalddop **niet** van de voorgevulde spuit voordat u klaar bent om te injecteren.

Gebruik de voorgevulde spuit **niet** als deze op een hard oppervlak is gevallen. Gebruik een nieuwe voorgevulde spuit en neem contact op met uw arts of medische zorgverlener.

Probeer niet om de voorgevulde spuit te activeren voordat u de injectie gaat toedienen.

Probeer niet om de doorzichtige naaldbeschermer van de voorgevulde spuit af te halen.

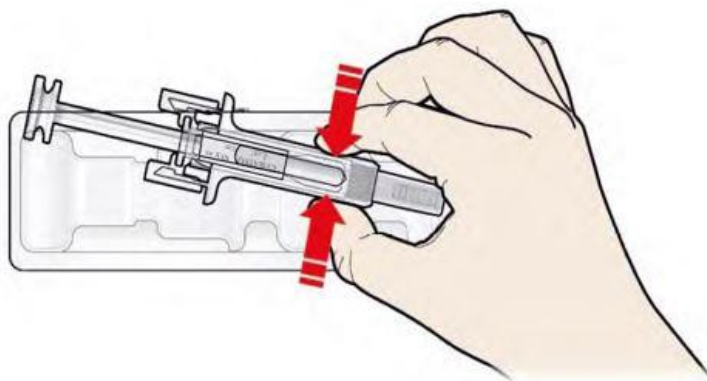
Probeer niet om het afneembare etiket op de cilinder van de voorgevulde spuit te verwijderen voordat u de injectie toedient.

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

Stap 1: Voorbereiden	
A	Haal de blisterverpakking met voorgevulde spuit uit de verpakking en leg klaar wat u nodig heeft voor uw injectie: alcoholdoekjes, een watje of gaasje, een pleister en een naaldcontainer (niet inbegrepen).
Laat de voorgevulde spuit vóór de injectie gedurende ongeveer 30 minuten op kamertemperatuur komen. Hierdoor zal de injectie comfortabeler zijn. Was uw handen grondig met water en zeep. Leg de nieuwe voorgevulde spuit en de andere benodigdheden op een schoon en goed verlicht oppervlak. Probeer niet om de spuit door middel van een warmtebron, zoals heet water of de magnetron, op te warmen. De voorgevulde spuit niet blootstellen aan direct zonlicht. De voorgevulde spuit niet schudden. Voorgevulde spuiten buiten het zicht en bereik van kinderen houden.	

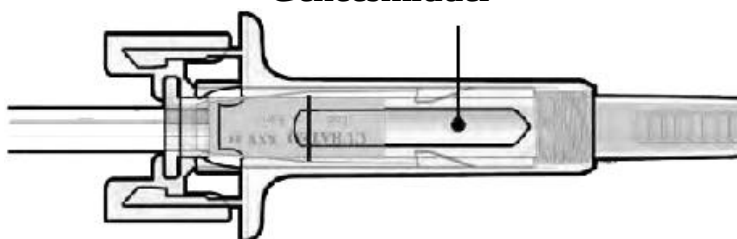
B	Waarschuwing/voorzorgsmaatregel: controleer of er geen losse fragmenten of vloeistof in de verpakking zitten. Bij twijfel deze verpakking NIET openen; neem in plaats daarvan een andere verpakking.
---	--

C	Waarschuwing/voorzorgsmaatregel: het product NIET oppakken bij de zuiger of naalddop. Pak de voorgevulde spuit op bij de naaldbeschermer om de voorgevulde spuit uit de blisterverpakking te halen.
---	---



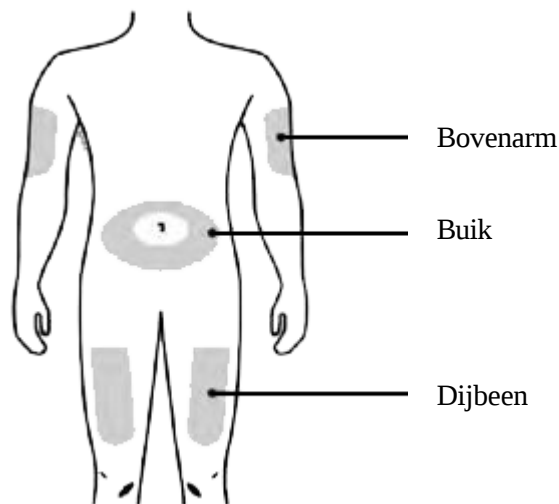
D	Haal de voorgevulde spuit uit de blisterverpakking zoals getoond.
De voorgevulde spuit niet gebruiken indien: • Het geneesmiddel troebel is of deeltjes bevat. Het moet een heldere en kleurloze vloeistof zijn. • Er een onderdeel gebarsten of kapot lijkt te zijn. • De grijze naalddop ontbreekt of niet goed vastzit. • De uiterste houdbaarheidsdatum op het etiket is verstreken tot na de laatste dag van de genoemde maand. Neem in alle gevallen contact op met uw arts of medische zorgverlener.	

Geneesmiddel



Stap 2: Zich klaarmaken voor de injectie

A Was uw handen grondig. Maak de injectieplaats klaar en reinig de injectieplaats.



U kunt de injectie toedienen in:

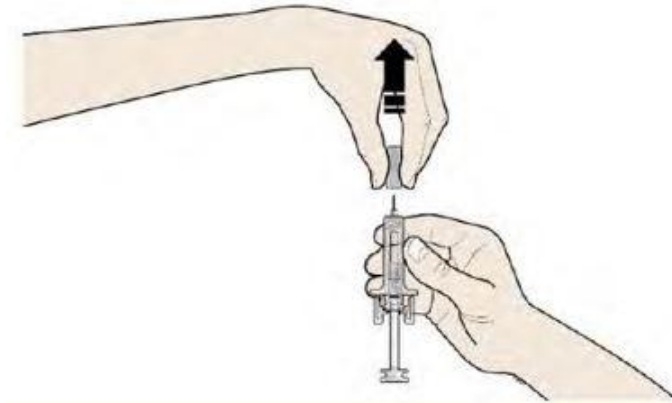
- De bovenzijde van het dijbeen.
- De buik, echter niet binnen 5 cm rond de navel.
- De buitenzijde van de bovenarm (alleen als iemand anders de injectie bij u toedient).

Maak de injectieplaats schoon met een alcoholdoekje. Laat de huid opdrogen.

De injectieplaats **niet** meer aanraken voordat u de injectie toedient.

Niet injecteren op plaatsen waar de huid gevoelig, gekneusd, rood of hard is. Vermijd gebieden met littekens of striae.

B Trek voorzichtig de grijze naalddop recht van de naald, van het lichaam weg gericht.



Waarschuwing/voorzorgsmaatregel: draai de naalddop NIET en raak de naald of zuiger NIET aan. Trek de naalddop recht van de naald zoals getoond en pak de naaldbeschermer vast om letsel of buigen te voorkomen.

C	Knijp de injectieplaats samen om een stevig oppervlak te creëren.
---	---

Waarschuwing/voorzorgsmaatregel: het is belangrijk om de huidplooi te blijven samenknijpen tijdens de injectie.

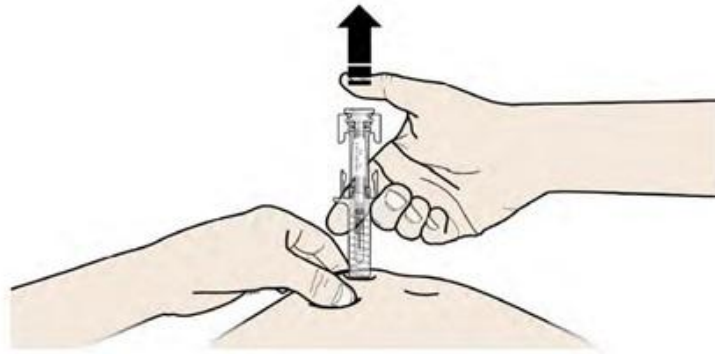
Stap 3: Injecteren	
A	Houd de huidplooi vast. STEEK de naald in de huid. Duw de zuiger in terwijl u de vingergrepen vastpakt.

Waarschuwing/voorzorgsmaatregel: het gereinigde huidgebied hierbij **niet** aanraken.

B	DUW de zuiger langzaam en met constante druk naar beneden totdat u een 'klik' voelt of hoort. Duw de zuiger helemaal naar beneden door de klik heen. De hele dosis moet worden toegediend om de naaldbeschermer te activeren.
---	---

Voorzorgsmaatregel: het is belangrijk om door de 'klik' heen te duwen om de volledige dosis te injecteren.

C	LAAT uw duim LOS. TIL dan de spuit OP, van de huid af.
---	--



Nadat u de zuiger heeft losgelaten, zal de naaldbeschermer van de voorgevulde spuit de injectienaald veilig bedekken.

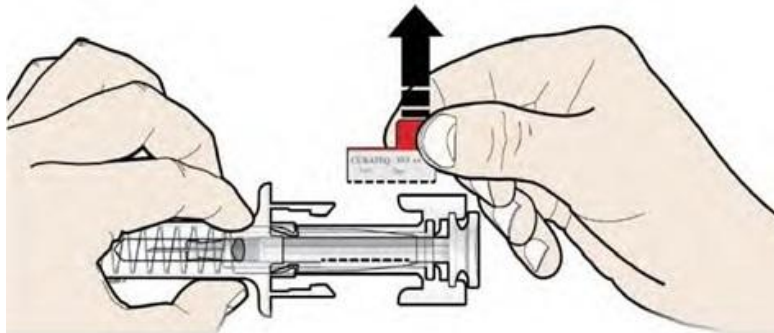
Waarschuwing/voorzorgsmaatregel: plaats de naalddop **niet** terug op gebruikte voorgevulde spuiten.

Als de naaldbeschermer niet of slechts gedeeltelijk is geactiveerd, gooi het product dan weg zonder de naalddop terug te plaatsen.

Alleen voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

De handelsnaam van het toegediende product moet duidelijk in het patiëntendossier worden genoteerd.

Haal het etiket van de voorgevulde spuit en bewaar dit.



Draai de zuiger zo dat u het etiket tot op een plaats brengt waar u het etiket van de spuit kunt verwijderen.

Stap 4: Voltooien

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



Geneesmiddelen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften. Vraag uw apotheker wat u moet doen met geneesmiddelen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

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

Waarschuwingen:

De voorgevulde spuit **niet** opnieuw gebruiken.

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

Als u bloed ziet, drukt u met een watje of een gaasje op uw injectieplaats. Wrijf **niet** over de injectieplaats. Breng een pleister aan indien nodig.