

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Neupopeg 6 mg oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

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

** De concentratie is 20 mg/ml wanneer het PEG aandeel is 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:

Hulpstoffen met een algemeen bekende werking: sorbitol (E420), natriumacetaat (zie rubriek 4.4).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere, kleurloze oplossing voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Therapie met Neupopeg dient te worden geïnitieerd door en plaats te vinden onder toezicht van artsen die ervaren zijn in de oncologie en/of hematologie.

De aanbevolen dosering Neupopeg is één dosis van 6 mg (één enkele voorgevulde spuit) per chemotherapiecyclus, toe te dienen als een subcutane injectie ongeveer 24 uur na de cytotoxische chemotherapie.

Neupopeg wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar vanwege onvoldoende gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

Nierstoornis: Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met nierstoornissen, waaronder patiënten met ernstig nierfalen (End Stage Renal Disease).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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

De veiligheid en werkzaamheid van Neupopeg zijn niet onderzocht bij patiënten met myelodysplastisch syndroom of chronische myeloïde leukemie noch bij patiënten met secundaire acute myeloïde leukemie (AML), daarom dient Neupopeg niet te worden gebruikt bij deze patiënten. Bijzondere aandacht dient te worden gegeven aan het onderscheiden van de diagnose blasttransformatie bij chronische myeloïde leukemie van acute myeloïde leukemie.

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

De veiligheid en werkzaamheid van Neupopeg zijn niet onderzocht bij patiënten die behandeld werden met hoge doses chemotherapie.

Na toediening van G-CSF zijn in zeldzame gevallen ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$) pulmonale nadelige effecten, in het bijzonder diffuse longfibrose, gerapporteerd. Een hoger risico lopen patiënten met een recente geschiedenis van longinfiltraten of pneumonie.

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

Er zijn vaak voorkomende ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), maar in het algemeen asymptomatische gevallen van miltvergroting en zeer zeldzame gevallen ($< 1/10.000$) van miltruptuur, in sommige gevallen fataal, opgetreden na toediening van pegfilgrastim. Daarom dient de grootte van de milt nauwkeurig te worden gecontroleerd (bv. door klinisch onderzoek, echografie). Een diagnose van miltruptuur dient te worden overwogen bij donoren en/of patiënten die pijn rapporteren links boven in de buik of ter hoogte van de schouder.

Behandeling met Neupopeg alleen sluit trombocytopenie en anemie niet uit omdat het toedienen van volledige doses myelosuppressieve chemotherapie wordt gehandhaafd volgens het voorgeschreven schema. Regelmatige controle van het aantal trombocyten en de hematocriet wordt aanbevolen.

Neupopeg dient niet te worden gebruikt om de dosis van cytotoxische chemotherapie boven het vastgestelde doseringsschema te verhogen.

Sikkelcelcrisissen zijn in verband gebracht met toediening van pegfilgrastim aan patiënten met sikkelcelanemie. Daarom dienen artsen voorzichtig te zijn als ze Neupopeg toedienen aan patiënten met sikkelcelanemie; dienen ze de gepaste klinische parameters en laboratoriumgegevens te volgen en attent te zijn op een mogelijke associatie van Neupopeg met miltvergroting en vaso-occlusieve crisis.

Leukocytenaantallen van $100 \times 10^9/l$ of meer zijn waargenomen bij minder dan 1% van de patiënten behandeld met Neupopeg. Er zijn geen bijwerkingen gerapporteerd die direct toe te schrijven zijn aan deze mate van leukocytose. Een dergelijke verhoging van het leukocytenaantal is van voorbijgaande aard, treedt met name op 24 tot 48 uur na toediening en is consistent met de farmacodynamische eigenschappen van Neupopeg.

De veiligheid en werkzaamheid van Neupopeg voor de mobilisatie van bloedvoorlopercellen bij patiënten of gezonde donoren is onvoldoende onderzocht.

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

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

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Vanwege de mogelijke gevoeligheid van sneldelende myeloïde cellen voor cytotoxische chemotherapie, dient Neupopeg ongeveer 24 uur na de toediening van de cytotoxische chemotherapie te worden toegediend. In klinische studies is Neupopeg veilig toegediend 14 dagen voorafgaand aan chemotherapie. Het gelijktijdig gebruik van Neupopeg met om het even welke chemotherapie is niet bestudeerd bij patiënten. In diersystemen bleek het gelijktijdig gebruik van Neupopeg en 5-fluorouracil (5-FU) of andere antimetaboliëten de myelosuppressieve werking te versterken.

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

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

De veiligheid en werkzaamheid van Neupopeg is niet onderzocht bij patiënten die chemotherapie krijgen die een laat optredende myelosuppressie veroorzaakt, bijvoorbeeld nitroureas.

Er zijn geen specifieke interactiestudies of studies over het metabolisme uitgevoerd, klinische studies geven echter geen aanwijzingen van interacties van Neupopeg met andere geneesmiddelen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van pegfilgrastim bij zwangere vrouwen. In diersystemen is reproductieve toxiciteit waargenomen (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor de mens is onbekend.

Tijdens de zwangerschap dient Neupopeg niet gebruikt te worden, tenzij er een duidelijke noodzaak is.

Er is geen klinische ervaring bij vrouwen die borstvoeding geven; daarom dient Neupopeg niet toegediend te worden aan vrouwen die borstvoeding geven.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

In gerandomiseerde klinische studies bij patiënten met maligniteiten die Neupopeg kregen na cytotoxische chemotherapie, werden de meeste bijwerkingen veroorzaakt door de onderliggende maligniteit of door de cytotoxische chemotherapie.

De meest frequent gerapporteerde en zeer vaak voorkomende bijwerking toe te schrijven aan het geneesmiddel in onderzoek was botpijn. Botpijn was gewoonlijk licht tot matig en van voorbijgaande aard en kon bij de meeste patiënten met standaard analgetica onder controle gehouden worden.

Allergie-achtige reacties inclusief anafylaxie, huiduitslag, urticaria, angioedeem, kortademigheid, hypotensie, reacties op de injectieplaats, erytheem en overmatig blozen die optreden bij de initiële of daaropvolgende behandelingen zijn gerapporteerd met Neupopeg. In sommige gevallen traden de symptomen weer op na hernieuwde toediening, waarmee een causale relatie wordt gesuggereerd. Wanneer een ernstige allergische reactie optreedt, dient een geschikte behandeling toegediend te worden, waarbij de patiënt nauwgezet wordt gemonitord gedurende een aantal dagen. Toediening van pegfilgrastim dient permanent beëindigd te worden bij patiënten die een ernstige allergische reactie ervaren.

Een reversibele, lichte tot matige stijging van urinezuur en alkalische fosfatase, zonder geassocieerde klinische effecten, kwam vaak voor ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); reversibele, milde tot matige stijging in lactaatdehydrogenase, zonder geassocieerde klinische effecten kwam zeer vaak voor ($\geq 1/10$) bij patiënten die na cytotoxische chemotherapie behandeld werden met Neupopeg. Misselijkheid werd waargenomen bij gezonde vrijwilligers en bij patiënten die chemotherapie ontvingen.

Er zijn vaak voorkomende ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$) maar in het algemeen asymptomatische gevallen van miltvergroting en zeer zeldzame gevallen van miltruptuur, in sommige gevallen fataal, opgetreden na toediening van pegfilgrastim (zie rubriek 4.4). Andere gerapporteerde vaak voorkomende bijwerkingen zijn pijn, pijn ter hoogte van de injectieplaats, pijn op de borst (niet-cardiaal), hoofdpijn, gewrichtspijn, spierpijn, rugpijn, pijn in de ledematen, musculoskeletale pijn en nekpijn.

Zeldzame ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$) pulmonale nadelige effecten, zoals diffuse longfibrose, pulmonaal oedeem, longinfiltraten en pulmonale fibrose zijn gerapporteerd. Sommige van de gerapporteerde gevallen hebben geresulteerd in een falende ademhalingsfunctie of Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS), wat fataal kan zijn (zie rubriek 4.4).

Zeldzame gevallen ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$) van trombocytopenie en leukocytose werden gerapporteerd.

Zeldzame gevallen ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$) van het Sweet's syndroom werden gerapporteerd, hoewel in sommige gevallen onderliggende hematologische aandoeningen een rol kunnen spelen.

Zeer zeldzame gevallen ($< 1/10.000$) van cutane vasculitis werden waargenomen bij patiënten behandeld met Neupopeg. Het mechanisme van vasculitis bij patiënten die met Neupopeg behandeld worden, is niet bekend.

Zeer zeldzame ($< 1/10.000$) gevallen van verhogingen bij leverfunctietesten (LFTs) voor ALAT (alanine-aminotransferase) of ASAT (aspartaat-aminotransferase) zijn waargenomen bij patiënten die pegfilgrastim kregen na cytotoxische chemotherapie. Deze verhogingen zijn van voorbijgaande aard en keren terug naar de beginwaarde.

Bij patiënten met sikkelcelanemie werden geïsoleerde gevallen van sikkelcelcrisisen gerapporteerd (zie rubriek 4.4).

4.9 Overdosering

Er is geen ervaring met overdosering van Neupopeg bij de mens.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Cytokinen, ATC-code: L03AA13

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

In twee gerandomiseerde, dubbelblinde, pivotal studies bij patiënten met een hoog risico in stadium II-IV borstkanker die myelosuppressieve chemotherapie ondergingen, bestaande uit doxorubicine en docetaxel, verminderde een enkele dosis pegfilgrastim, eenmalig per cyclus toegediend, de duur van de neutropenie en de incidentie van febriele neutropenie in dezelfde mate als waargenomen bij dagelijkse toediening van filgrastim (met een mediaan van 11 dagelijkse toedieningen). In afwezigheid van ondersteuning met groeifactoren, wordt beschreven dat toediening van dit schema leidt tot een gemiddelde duur van graad 4 neutropenie van 5 tot 7 dagen en een incidentie van febriele neutropenie van 30-40%. In een studie (n=157), waarbij een vaste dosis van 6 mg pegfilgrastim werd gebruikt was de gemiddelde duur van graad 4 neutropenie voor de pegfilgrastim groep 1,8 dagen vergeleken met 1,6 dagen in de filgrastim groep (verschil 0,23 dagen, 95% CI -0,15; 0,63). Over de gehele studie was het percentage febriele neutropenie 13% bij de patiënten behandeld met pegfilgrastim vergeleken met 20% bij de patiënten behandeld met filgrastim (verschil 7%; 95% CI -19%; 5%). In een tweede studie (n=310) waarin een op het lichaamsgewicht afgestemde dosering (100 microgram/kg) werd gebruikt, was de gemiddelde duur van graad 4 neutropenie in de pegfilgrastim groep 1,7 dagen vergeleken met 1,8 dagen in de filgrastim groep (verschil 0,03 dagen; 95% CI -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% CI -16,8%; -1,1%).

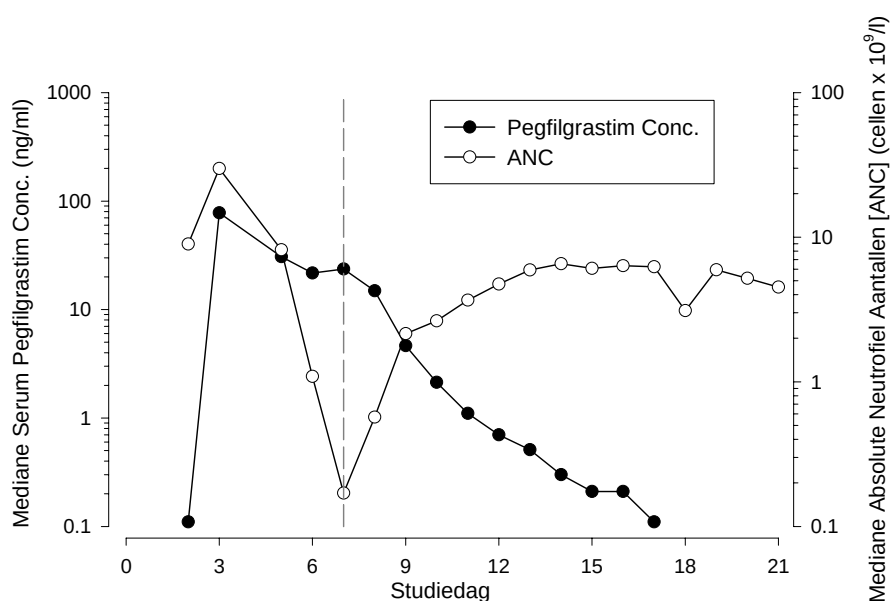
In een placebo-gecontroleerde, dubbelblinde studie bij patiënten met borstkanker werd het effect van pegfilgrastim op de incidentie van febriele neutropenie geëvalueerd, gevolgd door de toediening van een chemotherapie schema geassocieerd met een febriele neutropenie ratio van 10-20 % (docetaxel 100 mg/m² eens per 3 weken gedurende 4 cycli). 928 patiënten werden gerandomiseerd en kregen ofwel één enkele injectie pegfilgrastim toegediend ofwel placebo ongeveer 24 uur (dag 2) na de chemotherapie in elke cyclus. De incidentie van de febriele neutropenie was lager bij patiënten die pegfilgrastim toegediend kregen, vergeleken met de placebo groep (1 % versus 17 %, p<0,001). De incidentie van ziekenhuisopname en IV anti-infectieus gebruik geassocieerd met een klinische diagnose van febriele neutropenie was lager in de pegfilgrastim groep vergeleken met de placebo groep (1 % versus 14 %, p<0,001; en 2 % versus 10 %, p<0,001).

Een kleine (n=83), fase II, gerandomiseerde, dubbelblinde studie bij patiënten die chemotherapie ontvingen voor *de novo* acute myeloïde leukemie vergeleek pegfilgrastim (enkelvoudige dosis van 6 mg) met filgrastim, toegediend gedurende inductie chemotherapie. De mediane tijd tot herstel van ernstige neutropenie werd geschat op 22 dagen in beide behandelde groepen. Langetermijnresultaat werd niet bestudeerd (zie rubriek 4.4).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na één enkele subcutane dosis pegfilgrastim, wordt de maximale serumconcentratie van pegfilgrastim 16 tot 120 uur na toediening bereikt; na myelosuppressieve therapie 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 toenemende dosis. Pegfilgrastim lijkt voornamelijk te worden geëlimineerd door neutrofiel gemedieerde klaring, die verzadigd raakt bij hogere dosering. Consistent met een zelfregulerend klaringsmechanisme neemt de serumconcentratie van pegfilgrastim snel af zodra het aantal neutrofielen begint te herstellen (zie Figuur 1).

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



Vanwege het neutrofiel-gemedieerde klaringsmechanisme wordt niet verwacht dat de farmacokinetiek van pegfilgrastim beïnvloed wordt door lever- of nierfunctiestoornissen. In een open label single dose studie (n=31) hadden diverse stadia van nierstoornis, met inbegrip van ernstig nierfalen, geen invloed op de farmacokinetiek van pegfilgrastim.

Beperkte gegevens tonen aan dat de farmacokinetiek van pegfilgrastim bij oudere personen (> 65 jaar) vergelijkbaar is met die bij volwassenen jonger dan 65 jaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens van conventionele studies naar de toxiciteit na herhaalde doses toonden verwachte farmacologische effecten aan zoals toename van het aantal leukocyten, myeloïde hyperplasie in het beenmerg, extramedullaire hematopoëse en miltvergroting.

Er zijn geen bijwerkingen waargenomen bij nakomelingen van ratten die, tijdens de zwangerschap, pegfilgrastim subcutaan toegediend kregen. Bij konijnen is echter aangetoond dat pegfilgrastim bij lage doses, subcutaan toegediend, embryonale/foetale toxiciteit (embryoverlies) veroorzaakt. In studies bij ratten is aangetoond dat pegfilgrastim de placenta kan passeren. De relevantie van deze resultaten voor mensen is niet bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumacetaat*,
Sorbitol (E420),
Polysorbaat 20,
Water voor injectie.

* Natriumacetaat wordt gevormd door titratie van ijsazijn met natriumhydroxide.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

30 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Neupopeg mag eenmalig, tot maximaal 72 uur, blootgesteld worden aan kamertemperatuur (niet boven 30 °C). Neupopeg, langer dan 72 uur bewaard bij kamertemperatuur, dient te worden vernietigd.

Niet in de vriezer bewaren. Een accidentele blootstelling aan temperaturen onder het vriespunt gedurende een enkele periode van minder dan 24 uur, heeft geen negatieve invloed op de stabiliteit van Neupopeg.

Bewaar container in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,6 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (Type I glas), met een rubberen stop, en een roestvrijstalen naald. Verpakking per stuk, in blisterverpakking of in niet-geblisterde verpakking. Uitsluitend voor éénmalig gebruik.

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

Laat de voorgevulde spuit op kamertemperatuur komen alvorens te injecteren.

Alle ongebruikte producten en afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milaan
Italië

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

EU/1/02/228/001-002

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

Datum van eerste verlening: 22 augustus 2002
Datum van hernieuwing: 16 juli 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Neupopeg 6 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde pen 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 is 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:

Hulpstoffen met een algemeen bekende werking: sorbitol (E420), natriumacetaat (zie rubriek 4.4).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (SureClick).

Heldere, kleurloze oplossing voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Therapie met Neupopeg dient te worden geïnitieerd door en plaats te vinden onder toezicht van artsen die ervaren zijn in de oncologie en/of hematologie.

De aanbevolen dosering Neupopeg (SureClick) is één dosis van 6 mg (één enkele voorgevulde pen) per chemotherapiecycle, toe te dienen als een subcutane injectie ongeveer 24 uur na de cytotoxische chemotherapie.

Neupopeg wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar vanwege onvoldoende gegevens over de veiligheid en werkzaamheid.

Nierstoornis: Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met nierstoornissen, waaronder patiënten met ernstig nierfalen (End Stage Renal Disease).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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

De veiligheid en werkzaamheid van Neupopeg zijn niet onderzocht bij patiënten met myelodysplastisch syndroom of chronische myeloïde leukemie noch bij patiënten met secundaire acute myeloïde leukemie (AML), daarom dient Neupopeg niet te worden gebruikt bij deze patiënten. Bijzondere aandacht dient te worden gegeven aan het onderscheiden van de diagnose blasttransformatie bij chronische myeloïde leukemie van acute myeloïde leukemie.

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

De veiligheid en werkzaamheid van Neupopeg zijn niet onderzocht bij patiënten die behandeld werden met hoge doses chemotherapie.

Na toediening van G-CSF zijn in zeldzame gevallen ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$) pulmonale nadelige effecten, in het bijzonder diffuse longfibrose, gerapporteerd. Een hoger risico lopen patiënten met een recente geschiedenis van longinfiltraten of pneumonie.

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

Er zijn vaak voorkomende ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), maar in het algemeen asymptomatische gevallen van miltvergroting en zeer zeldzame gevallen ($< 1/10.000$) van miltruptuur, in sommige gevallen fataal, opgetreden na toediening van pegfilgrastim. Daarom dient de grootte van de milt nauwkeurig te worden gecontroleerd (bv. door klinisch onderzoek, echografie). Een diagnose van miltruptuur dient te worden overwogen bij donoren en/of patiënten die pijn rapporteren links boven in de buik of ter hoogte van de schouder.

Behandeling met Neupopeg alleen sluit trombocytopenie en anemie niet uit omdat het toedienen van volledige doses myelosuppressieve chemotherapie wordt gehandhaafd volgens het voorgeschreven schema. Regelmatige controle van het aantal trombocyten en de hematocriet wordt aanbevolen.

Neupopeg dient niet te worden gebruikt om de dosis van cytotoxische chemotherapie boven het vastgestelde doseringsschema te verhogen.

Sikkelcelcrisissen zijn in verband gebracht met toediening van pegfilgrastim aan patiënten met sikkelcelanemie. Daarom dienen artsen voorzichtig te zijn als ze Neupopeg toedienen aan patiënten met sikkelcelanemie; dienen ze de gepaste klinische parameters en laboratoriumgegevens te volgen en attent te zijn op een mogelijke associatie van Neupopeg met miltvergroting en vaso-occlusieve crisis.

Leukocytenaantallen van $100 \times 10^9/l$ of meer zijn waargenomen bij minder dan 1% van de patiënten behandeld met Neupopeg. Er zijn geen bijwerkingen gerapporteerd die direct toe te schrijven zijn aan deze mate van leukocytose. Een dergelijke verhoging van het leukocytenaantal is van voorbijgaande aard, treedt met name op 24 tot 48 uur na toediening en is consistent met de farmacodynamische eigenschappen van Neupopeg.

De veiligheid en werkzaamheid van Neupopeg voor de mobilisatie van bloedvoorlopercellen bij patiënten of gezonde donoren is onvoldoende onderzocht.

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

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

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Vanwege de mogelijke gevoeligheid van sneldelende myeloïde cellen voor cytotoxische chemotherapie, dient Neupopeg ongeveer 24 uur na de toediening van de cytotoxische chemotherapie te worden toegediend. In klinische studies is Neupopeg veilig toegediend 14 dagen voorafgaand aan chemotherapie. Het gelijktijdig gebruik van Neupopeg met om het even welke chemotherapie is niet bestudeerd bij patiënten. In diersystemen bleek het gelijktijdig gebruik van Neupopeg en 5-fluorouracil (5-FU) of andere antimetaboliëten de myelosuppressieve werking te versterken.

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

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

De veiligheid en werkzaamheid van Neupopeg is niet onderzocht bij patiënten die chemotherapie krijgen die een laat optredende myelosuppressie veroorzaakt, bijvoorbeeld nitroureas.

Er zijn geen specifieke interactiestudies of studies over het metabolisme uitgevoerd, klinische studies geven echter geen aanwijzingen van interacties van Neupopeg met andere geneesmiddelen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van pegfilgrastim bij zwangere vrouwen. In diersystemen is reproductieve toxiciteit waargenomen (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor de mens is onbekend.

Tijdens de zwangerschap dient Neupopeg niet gebruikt te worden, tenzij er een duidelijke noodzaak is.

Er is geen klinische ervaring bij vrouwen die borstvoeding geven; daarom dient Neupopeg niet toegediend te worden aan vrouwen die borstvoeding geven.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

In gerandomiseerde klinische studies bij patiënten met maligniteiten die Neupopeg kregen na cytotoxische chemotherapie, werden de meeste bijwerkingen veroorzaakt door de onderliggende maligniteit of door de cytotoxische chemotherapie.

De meest frequent gerapporteerde en zeer vaak voorkomende bijwerking toe te schrijven aan het geneesmiddel in onderzoek was botpijn. Botpijn was gewoonlijk licht tot matig en van voorbijgaande aard en kon bij de meeste patiënten met standaard analgetica onder controle gehouden worden.

Allergie-achtige reacties inclusief anafylaxie, huiduitslag, urticaria, angioedeem, kortademigheid, hypotensie, reacties op de injectieplaats, erytheem en overmatig blozen die optreden bij de initiële of daaropvolgende behandelingen zijn gerapporteerd met Neupopeg. In sommige gevallen traden de symptomen weer op na hernieuwde toediening, waarmee een causale relatie wordt gesuggereerd. Wanneer een ernstige allergische reactie optreedt, dient een geschikte behandeling toegediend te worden, waarbij de patiënt nauwgezet wordt gemonitord gedurende een aantal dagen. Toediening van pegfilgrastim dient permanent beëindigd te worden bij patiënten die een ernstige allergische reactie ervaren.

Een reversibele, lichte tot matige stijging van urinezuur en alkalische fosfatase, zonder geassocieerde klinische effecten, kwam vaak voor ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); reversibele, milde tot matige stijging in lactaatdehydrogenase, zonder geassocieerde klinische effecten kwam zeer vaak voor ($\geq 1/10$) bij patiënten die na cytotoxische chemotherapie behandeld werden met Neupopeg. Misselijkheid werd waargenomen bij gezonde vrijwilligers en bij patiënten die chemotherapie ontvingen.

Er zijn vaak voorkomende ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), maar in het algemeen asymptomatische gevallen van miltvergroting en zeer zeldzame gevallen van miltruptuur, in sommige gevallen fataal, opgetreden na toediening van pegfilgrastim (zie rubriek 4.4). Andere gerapporteerde vaak voorkomende bijwerkingen zijn pijn, pijn ter hoogte van de injectieplaats, pijn op de borst (niet-cardiaal), hoofdpijn, gewrichtspijn, spierpijn, rugpijn, pijn in de ledematen, musculoskeletale pijn en nekpijn.

Zeldzame ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$) pulmonale nadelige effecten, zoals diffuse longfibrose, pulmonaal oedeem, longinfiltraten en pulmonale fibrose zijn gerapporteerd. Sommige van de gerapporteerde gevallen hebben geresulteerd in een falende ademhalingsfunctie of Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS), wat fataal kan zijn (zie rubriek 4.4).

Zeldzame gevallen ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$) van trombocytopenie en leukocytose werden gerapporteerd.

Zeldzame gevallen ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$) van het Sweet's syndroom werden gerapporteerd, hoewel in sommige gevallen onderliggende hematologische aandoeningen een rol kunnen spelen.

Zeer zeldzame gevallen ($< 1/10.000$) van cutane vasculitis werden waargenomen bij patiënten behandeld met Neupopeg. Het mechanisme van vasculitis bij patiënten die met Neupopeg behandeld worden, is niet bekend.

Zeer zeldzame ($< 1/10.000$) gevallen van verhogingen bij leverfunctietesten (LFTs) voor ALAT (alanine-aminotransferase) of ASAT (aspartaat-aminotransferase) zijn waargenomen bij patiënten die pegfilgrastim kregen na cytotoxische chemotherapie. Deze verhogingen zijn van voorbijgaande aard en keren terug naar de beginwaarde.

Bij patiënten met sikkelcelanemie werden geïsoleerde gevallen van sikkelcelcrisisen gerapporteerd (zie rubriek 4.4).

4.9 Overdosering

Er is geen ervaring met overdosering van Neupopeg bij de mens.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Cytokines, ATC-code: L03AA13

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

In twee gerandomiseerde, dubbelblinde, pivotal studies bij patiënten met een hoog risico in stadium II-IV borstkanker die myelosuppressieve chemotherapie ondergingen, bestaande uit doxorubicine en docetaxel, verminderde een enkele dosis pegfilgrastim, eenmalig per cyclus toegediend, de duur van de neutropenie en de incidentie van febriele neutropenie in dezelfde mate als waargenomen bij dagelijkse toediening van filgrastim (met een mediaan van 11 dagelijkse toedieningen). In afwezigheid van ondersteuning met groeifactoren, wordt beschreven dat toediening van dit schema leidt tot een gemiddelde duur van graad 4 neutropenie van 5 tot 7 dagen en een incidentie van febriele neutropenie van 30-40%. In een studie (n=157), waarbij een vaste dosis van 6 mg pegfilgrastim werd gebruikt was de gemiddelde duur van graad 4 neutropenie voor de pegfilgrastim groep 1,8 dagen vergeleken met 1,6 dagen in de filgrastim groep (verschil 0,23 dagen, 95% CI -0,15; 0,63). Over de gehele studie was het percentage febriele neutropenie 13% bij de patiënten behandeld met pegfilgrastim vergeleken met 20% bij de patiënten behandeld met filgrastim (verschil 7%; 95% CI -19%; 5%). In een tweede studie (n=310) waarin een op het lichaamsgewicht afgestemde dosering (100 microgram/kg) werd gebruikt, was de gemiddelde duur van graad 4 neutropenie in de pegfilgrastim groep 1,7 dagen vergeleken met 1,8 dagen in de filgrastim groep (verschil 0,03 dagen; 95% CI -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% CI -16,8%; -1,1%).

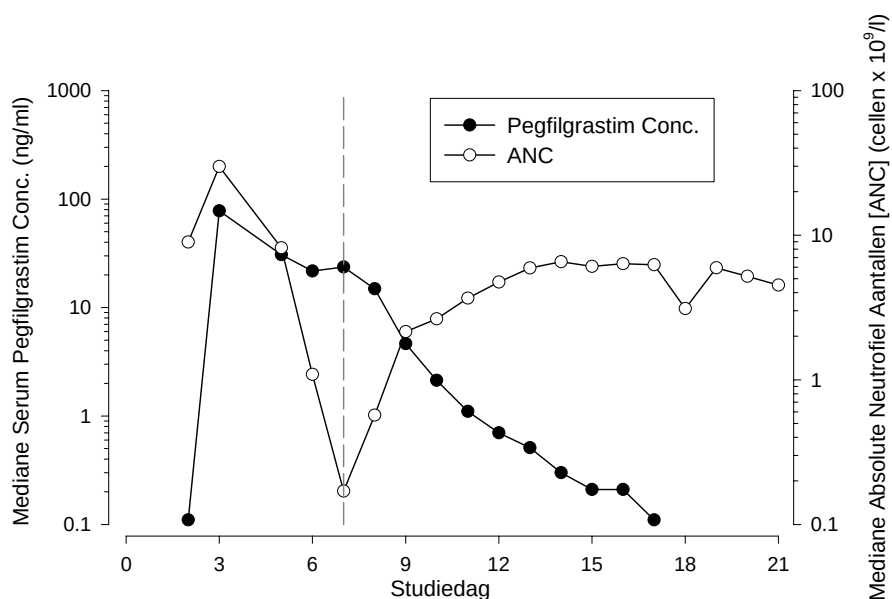
In een placebo-gecontroleerde, dubbelblinde studie bij patiënten met borstkanker werd het effect van pegfilgrastim op de incidentie van febriele neutropenie geëvalueerd, gevolgd door de toediening van een chemotherapie schema geassocieerd met een febriele neutropenie ratio van 10-20 % (docetaxel 100 mg/m² eens per 3 weken gedurende 4 cycli). 928 patiënten werden gerandomiseerd en kregen ofwel één enkele injectie pegfilgrastim toegediend ofwel placebo ongeveer 24 uur (dag 2) na de chemotherapie in elke cyclus. De incidentie van de febriele neutropenie was lager bij patiënten die pegfilgrastim toegediend kregen, vergeleken met de placebo groep (1 % versus 17 %, p<0,001). De incidentie van ziekenhuisopname en IV anti-infectieus gebruik geassocieerd met een klinische diagnose van febriele neutropenie was lager in de pegfilgrastim groep vergeleken met de placebo groep (1 % versus 14 %, p < 0,001; en 2 % versus 10 %, p < 0,001).

Een kleine (n=83), fase II, gerandomiseerde, dubbelblinde studie bij patiënten die chemotherapie ontvingen voor *de novo* acute myeloïde leukemie vergeleek pegfilgrastim (enkelvoudige dosis van 6 mg) met filgrastim, toegediend gedurende inductie chemotherapie. De mediane tijd tot herstel van ernstige neutropenie werd geschat op 22 dagen in beide behandelde groepen. Langetermijnresultaat werd niet bestudeerd (zie rubriek 4.4).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na één enkele subcutane dosis pegfilgrastim, wordt de maximale serumconcentratie van pegfilgrastim 16 tot 120 uur na toediening bereikt; na myelosuppressieve therapie 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 toenemende dosis. Pegfilgrastim lijkt voornamelijk te worden geëlimineerd door neutrofiel gemedieerde klaring, die verzadigd raakt bij hogere dosering. Consistent met een zelfregulerend klaringsmechanisme neemt de serumconcentratie van pegfilgrastim snel af zodra het aantal neutrofielen begint te herstellen (zie Figuur 1).

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



Vanwege het neutrofiel-gemedieerde klaringsmechanisme wordt niet verwacht dat de farmacokinetiek van pegfilgrastim beïnvloed wordt door lever- of nierfunctiestoornissen. In een open label single dose studie (n=31) hadden diverse stadia van nierstoornis, met inbegrip van ernstig nierfalen, geen invloed op de farmacokinetiek van pegfilgrastim.

Beperkte gegevens tonen aan dat de farmacokinetiek van pegfilgrastim bij oudere personen (> 65 jaar) vergelijkbaar is met die bij volwassenen jonger dan 65 jaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens van conventionele studies naar de toxiciteit na herhaalde doses toonden verwachte farmacologische effecten aan zoals toename van het aantal leukocyten, myeloïde hyperplasie in het beenmerg, extramedullaire hematopoëse en miltvergroting.

Er zijn geen bijwerkingen waargenomen bij nakomelingen van ratten die, tijdens de zwangerschap, pegfilgrastim subcutaan toegediend kregen. Bij konijnen is echter aangetoond dat pegfilgrastim bij lage doses, subcutaan toegediend, embryonale/foetale toxiciteit (embryoverlies) veroorzaakt. In studies bij ratten is aangetoond dat pegfilgrastim de placenta kan passeren. De relevantie van deze resultaten voor mensen is niet bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumacetaat*,
Sorbitol (E420),
Polysorbaat 20,
Water voor injectie.

* Natriumacetaat wordt gevormd door titratie van ijsazijn met natriumhydroxide.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

30 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Neupopeg mag eenmalig, tot maximaal 72 uur, blootgesteld worden aan kamertemperatuur (niet boven 30 °C). Neupopeg, langer dan 72 uur bewaard bij kamertemperatuur, dient te worden vernietigd.

Niet in de vriezer bewaren. Een accidentele blootstelling aan temperaturen onder het vriespunt gedurende een enkele periode van minder dan 24 uur, heeft geen negatieve invloed op de stabiliteit van Neupopeg.

Bewaar container in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De spuit die zich in de pen bevindt is gemaakt van type I glas met een rubberen stop en een roestvrijstalen naald: het bevat 0,6 ml oplossing voor injectie. Verpakking per stuk, voor éénmalig gebruik.

De naaldbeschermers van de voorgevulde pen bevat droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex). Zie rubriek 4.4.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De verpakking bevat een bijsluiter met de volledige instructies voor gebruik en verwerking.

Voorafgaand aan de toediening dient de oplossing met Neupopeg visueel onderzocht te worden op deeltjes. Alleen heldere en kleurloze oplossingen mogen geïnjecteerd worden. Elke pen kan slechts éénmalig gebruikt worden.

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

Laat de voorgevulde pen op kamertemperatuur komen alvorens te injecteren.

Alle ongebruikte producten en afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italy

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

EU/1/02/228/003

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

Datum van eerste verlening: 22 augustus 2002
Datum van hernieuwing: 16 juli 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.emea.europa.eu>.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN HET BIOLOGISCH WERKZAME
BESTANDDEEL EN HOUDER VAN DE VERGUNNING
VOOR DE VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK
VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING
VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

**A. FABRIKANT VAN HET BIOLOGISCH WERKZAME BESTANDDEEL EN
HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant van het biologisch werkzame bestanddeel

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

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Amgen Europe BV
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

**B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

- **AAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
GESTELDE VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN DE
LEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (Zie bijlage I: samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

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

Neupopeg 6 mg oplossing voor injectie
Pegfilgrastim

2. GEHALTE AAN WERKZAAM BESTANDDEEL

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: natriumacetaat, sorbitol (E420), polysorbaat 20, water voor injectie.

Hulpstoffen met algemeen bekende werking: sorbitol (E420), natriumacetaat

Zie bijsluiter voor bijkomende informatie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik (0,6 ml). 1 stuks verpakking.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor subcutaan gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

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

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Vermijd krachtig schudden.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING
--

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijk verpakking 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
--

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milaan
Italië

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

EU/1/02/228/001

13. PARTIJNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Neupopeg

GEGEVENS DIE TENMINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING MET SPIJT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Neupopeg 6 mg injectievloeistof
Pegfilgrastim

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

Dompé Biotec S.p.A.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

4. PARTIJNUMMER

Lot:

5. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE TENMINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN
WORDEN VERMELD**

ETIKET SPUIT IN BLISTERVERPAKKING

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

Neupopeg 6 mg
Pegfilgrastim
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

4. PARTIJNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,6 ml

6. OVERIGE

Dompé Biotec S.p.A.

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

Neupopeg 6 mg oplossing voor injectie
Pegfilgrastim

2. GEHALTE AAN WERKZAAM BESTANDDEEL

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: natriumacetaat, sorbitol (E420), polysorbaat 20, water voor injectie.

Hulpstoffen met algemeen bekende werking: sorbitol (E420), natriumacetaat.

Zie bijsluiter voor bijkomende informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik (0,6 ml). 1-stuks verpakking..

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor subcutaan gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

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

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Vermijd krachtig schudden.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING
--

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking 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
--

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milaan
Italië

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

EU/1/02/228/002

13. PARTIJNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Neupopeg

GEGEVENS DIE TENMINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET SPIJT ZONDER BLISTERVERPAKKING

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

Neupopeg 6 mg injectievloeistof
Pegfilgrastim
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

4. PARTIJNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,6 ml

6. OVERIGE

Dompé Biotec S.p.A.

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

Neupopeg 6 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
Pegfilgrastim

2. GEHALTE AAN WERKZAAM BESTANDDEEL

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: natriumacetaat, sorbitol (E420), polysorbaat 20, water voor injectie.

Hulpstoffen met algemeen bekende werking: sorbitol (E420), natriumacetaat.

Zie bijsluiter voor bijkomende informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen voor éénmalig gebruik (0,6 ml). 1-stuks verpakking.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor subcutaan gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

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

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Vermijd krachtig schudden.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING
--

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking 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
--

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milaan
Italië

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

EU/1/02/228/003

13. PARTIJNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Neupopeg

**GEGEVENS DIE TENMINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN
WORDEN VERMELD**

ETIKET VOORGEVULDE PEN

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

Neupopeg 6 mg injectievloeistof
Pegfilgrastim
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

4. PARTIJNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,6 ml

6. OVERIGE

Dompé Biotec S.p.A.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Neupopeg 6 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit pegfilgrastim

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Neupopeg en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Neupopeg gebruikt
3. Hoe wordt Neupopeg gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Neupopeg
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS NEUPOPEG EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

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

Uw arts gaf u Neupopeg 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. WAT U MOET WETEN VOORDAT U NEUPOPEG GEBRUIKT

Gebruik Neupopeg niet

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor pegfilgrastim, voor filgrastim, voor eiwitten afkomstig van *E. coli* of voor één van de andere bestanddelen van Neupopeg.

Wees extra voorzichtig met Neupopeg

Informeer uw arts:

- als u hoest, koorts en kortademigheid ondervindt;
- als u lijdt aan sikkelcelanemie;
- als u pijn krijgt in het linker bovendeel van de buik of pijn aan de schouder;

- als u allergisch bent voor latex. De naaldbeschermer van de voorgevulde spuit bevat een derivaat van latex en kan ernstige allergische reacties veroorzaken.

Gebruik met andere geneesmiddelen

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Zwangerschap en borstvoeding

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

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

U moet stoppen met borstvoeding als u Neupopeg gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

De invloed van Neupopeg op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen is niet bekend.

Belangrijke informatie over één van de bestanddelen van Neupopeg

Neupopeg bevat sorbitol (een type suiker). Indien uw arts u heeft geïnformeerd dat u sommige suikers niet kunt verdragen, moet u contact opnemen met uw arts voordat u Neupopeg gebruikt. Neupopeg is in wezen natriumvrij.

3. HOE WORDT NEUPOPEG GEBRUIKT

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

Volg bij gebruik van Neupopeg nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker. De gebruikelijke dosering is één subcutane injectie (injectie onder de huid) van 6 mg toegediend door middel van een voorgevulde spuit ongeveer 24 uur na de laatste dosis chemotherapie aan het einde van elke chemotherapiecycle.

Neupopeg niet krachtig schudden, omdat dit de werking kan beïnvloeden.

Zelf Neupopeg toedienen

Uw arts kan beslissen dat het voor u handiger is als u Neupopeg 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 richtlijnen hoe u zelf te injecteren met Neupopeg.

Wat u moet doen als u meer van Neupopeg heeft gebruikt dan u zou mogen

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

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Neupopeg te gebruiken

Raadpleeg uw arts als u een injectie van Neupopeg vergeten hebt om te overleggen wanneer u de volgende dosis dient te injecteren.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Neupopeg bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Een zeer vaak voorkomende bijwerking (kan voorkomen bij meer dan 1 op de 10 patiënten) is botpijn. Uw arts zal u zeggen wat u kan nemen om de botpijn te verlichten.

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 10 patiënten) zijn onder meer: pijn en roodheid op de injectieplaats, hoofdpijn, en algemene pijn en pijn in gewrichten, spieren, borst, ledematen, nek of rug. Een soms voorkomende bijwerking (kan voorkomen bij minder dan 1 op de 100 patiënten) is misselijkheid.

Allergie-achtige reacties met Neupopeg, inclusief roodheid, overmatig blozen, huiduitslag, gezwollen delen op de huid die jeuken en anafylaxie (algemeen gevoel van zwakte, daling van de bloeddruk, bemoeilijkte ademhaling, opgezet gezicht) zijn zelden (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 1000 patiënten) gerapporteerd.

Miltvergroting en zeer zeldzame gevallen (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 10.000 patiënten) van miltruptuur werden gerapporteerd na toediening van Neupopeg. Sommige gevallen van miltruptuur waren fataal.

Het is belangrijk dat u onmiddellijk contact opneemt met uw arts wanneer u pijn voelt in de linker bovenbuik of linker schouder, omdat dit kan verwijzen naar een probleem met uw milt.

Na toediening van G-CSF zijn in zeldzame gevallen (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 1000 patiënten) ademhalingsproblemen gerapporteerd. Informeer uw arts indien u verkouden bent, koorts en ademhalingsmoeilijkheden heeft.

Er kunnen veranderingen voorkomen in uw bloed, maar deze kunnen gedetecteerd worden door middel van routine bloedonderzoeken. Uw aantal bloedplaatjes kan dalen en dit kan resulteren in kneuzingen.

Het Sweet's syndroom (paars gekleurde, gezwollen, pijnlijke letsels ter hoogte van de ledematen en soms ter hoogte van het aangezicht en de hals met koorts) is zelden voorgevallen (kan voorkomen bij minder dan 1 op de 1.000 patiënten) maar andere factoren kunnen ook een rol spelen.

Cutane vasculitis (ontsteking van de bloedvaten in de huid) is zeer zelden voorgevallen (kan voorkomen bij minder dan 1 op de 10.000 patiënten) bij patiënten die Neupopeg toegediend kregen.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U NEUPOPEG

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Neupopeg niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos en het etiket van de spuit (EXP). De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

U mag Neupopeg uit de koelkast nemen en bewaren bij kamertemperatuur (niet boven 30 °C) gedurende een periode van maximaal 3 dagen. Wanneer de spuit uit de koelkast is gehaald en kamertemperatuur (niet boven 30 °C) heeft bereikt, moet ze ofwel binnen de 3 dagen gebruikt worden ofwel verwijderd worden.

Niet in de vriezer bewaren. Indien Neupopeg per ongeluk gedurende een enkele periode van maximaal 24 uur ingevroren is geweest, mag het nog worden gebruikt.

De container in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Gebruik Neupopeg niet als u constateert dat de vloeistof troebel is of deeltjes bevat.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Neupopeg

Neupopeg 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 cytokines genoemd wordt en het lijkt zeer sterk op een natuurlijk eiwit (granulocyt-kolonie stimulerende factor) dat door uw eigen lichaam gemaakt wordt.

Het werkzame bestanddeel is pegfilgrastim. Elke voorgevulde spuit bevat 6 mg pegfilgrastim in een oplossing van 0,6 ml.

De andere bestanddelen zijn natriumacetaat, sorbitol (E420), polysorbaat 20 en water voor injectie.

Hoe ziet Neupopeg er uit en wat is de inhoud van de verpakking

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

Elke verpakking bevat 1 voorgevulde spuit. De spuiten zijn verkrijgbaar in blisterverpakking of in niet-geblisterde verpakking. Het is een heldere, kleurloze oplossing.

Fabrikant:

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

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milaan
Italië

Aanvullende informatie:

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

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in.

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

Instructies voor het injecteren met de met Neupopeg voorgevulde spuit

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

Hoe gebruikt u of de persoon die u injecteert de met Neupopeg voorgevulde spuit?

U zal uzelf een injectie moeten geven in het weefsel net onder de huid. Dit noemt men een subcutane injectie.

Benodigheden waarover u moet beschikken

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

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

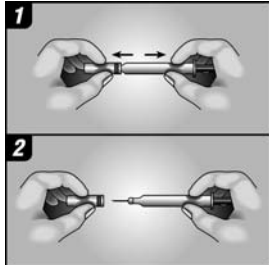
Wat moet ik doen voordat ik mezelf een onderhuidse injectie met Neupopeg kan toedienen?

1. Neem de voorgevulde spuit Neupopeg uit de koelkast.
2. De voorgevulde spuit niet schudden.
3. Verwijder de huls **niet** eerder van de naald dan u gereed bent om te injecteren.
4. Controleer de uiterste gebruiksdatum op het etiket van de spuit (EXP.). Gebruik het niet na de laatste dag van de aangeduide maand.
5. Controleer hoe Neupopeg eruit ziet. Het moet een heldere en kleurloze vloeistof zijn. Als het deeltjes bevat, mag u het product niet gebruiken.
6. Voor een comfortabelere injectie, laat u de voorgevulde spuit 30 minuten liggen om op kamertemperatuur te komen of enkele minuten voorzichtig in uw handen houden. Op **geen** enkele andere manier Neupopeg opwarmen (bijvoorbeeld niet opwarmen in de magnetron of in warm water).
7. **Was grondig uw handen.**

8. Een comfortabele, goed verlichte plaats kiezen en alles wat u nodig heeft, binnen handbereik houden.

Hoe bereid ik mijn injectie met Neupopeg voor?

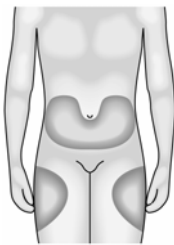
Voor u Neupopeg injecteert, moet u het volgende doen:



1. Houd de cylinder van de spuit vast en verwijder voorzichtig zonder draaien de huls van de naald. Trek recht zoals aangeduid in figuur 1 en 2. Raak de naald niet aan en duw de zuiger niet in.
2. Het kan voorkomen dat er een luchtbel in de voorgevulde spuit aanwezig is. U hoeft deze niet te verwijderen voor injectie. Injecteren van de oplossing met luchtbel is ongevaarlijk.

3. De voorgevulde spuit is nu klaar voor gebruik.

Waar moet ik de injectie toedienen ?



De meest geschikte plaatsen om uzelf te injecteren zijn:

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

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

Hoe dien ik mijn injectie toe?

1. Desinfecteer uw huid met een alcoholdoekje en neem de huid tussen duim en wijsvinger, zonder erin te knijpen.
2. Breng de naald volledig in de huid zoals uw verpleegkundige of arts het heeft laten zien.
3. Trek voorzichtig aan de zuiger om te controleren of u geen bloedvat heeft aangeprikt. Als u bloed ziet in de spuit, trek de spuit dan terug en breng deze dan op een andere plaats in.
4. Injecteer de vloeistof langzaam en gelijkmatig en houd hierbij nog steeds de huid vast.
5. Trek nadat de vloeistof is geïnjecteerd, de spuit terug en laat de huid los.
6. Indien u een druppel bloed waarneemt op de injectieplaats kunt u dit verwijderen met een watje of tissue. Niet wrijven over de injectieplaats. Indien nodig kunt u de injectieplaats bedekken met een pleister.
7. Gebruik elke voorgevulde spuit maar voor één injectie. Gebruik de hoeveelheid Neupopeg die nog in de spuit achterblijft niet meer.

Denk eraan

Als u problemen heeft, aarzel dan niet om hulp en advies te vragen aan uw arts of verpleegkundige.

Verwijdering van de gebruikte spuiten

- Plaats de huls niet terug op de gebruikte naalden.

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

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Neupopeg 6 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen pegfilgrastim

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Neupopeg en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Neupopeg gebruikt
3. Hoe wordt Neupopeg gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Neupopeg
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS NEUPOPEG EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Neupopeg wordt gebruikt om de duur van de neutropenie (laag aantal witte bloedcellen) en het voorkomen 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). 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 onvoldoende zijn om in uw lichaam de bacteriën te bestrijden en kunt u een hoger risico op infectie hebben.

Uw arts gaf u Neupopeg 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. WAT U MOET WETEN VOORDAT U NEUPOPEG GEBRUIKT

Gebruik Neupopeg niet

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor pegfilgrastim, voor filgrastim, voor eiwitten afkomstig van *E. coli* of voor één van de andere bestanddelen van Neupopeg.

Wees extra voorzichtig met Neupopeg

Informeer uw arts:

- als u hoest, koorts en kortademigheid ondervindt;
- als u lijdt aan sikkelcelanemie;

- als u pijn krijgt in het linker bovendeel van de buik of pijn aan de schouder;
- als u allergisch bent voor latex. De naaldbeschermer van de voorgevulde spuit bevat een derivaat van latex en kan ernstige allergische reacties veroorzaken.

Gebruik met andere geneesmiddelen

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Zwangerschap en borstvoeding

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

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

U moet stoppen met borstvoeding als u Neupopeg gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

De invloed van Neupopeg op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen is niet bekend.

Belangrijke informatie over één van de bestanddelen van Neupopeg

Neupopeg bevat sorbitol (een type suiker). Indien uw arts u heeft geïnformeerd dat u sommige suikers niet kunt verdragen, moet u contact opnemen met uw arts voordat u Neupopeg gebruikt. Neupopeg is in wezen natriumvrij.

3. HOE WORDT NEUPOPEG (SURECLICK) GEBRUIKT

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

Volg bij gebruik van Neupopeg nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker. De gebruikelijke dosering is één subcutane injectie (injectie onder de huid) van 6 mg toegediend door middel van een voorgevulde pen ongeveer 24 uur na de laatste dosis chemotherapie aan het einde van elke chemotherapiecyclus.

Neupopeg niet krachtig schudden, omdat dit de werking kan beïnvloeden.

Zelf Neupopeg toedienen

Uw arts heeft besloten dat het voor u het beste is als u Neupopeg 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 richtlijnen hoe uzelf te injecteren met Neupopeg.

Wat u moet doen als u meer van Neupopeg heeft gebruikt dan u zou mogen

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

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Neupopeg te gebruiken

Raadpleeg uw arts als u een injectie van Neupopeg vergeten hebt om te overleggen wanneer u de volgende dosis dient te injecteren.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Neupopeg bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Een zeer vaak voorkomende bijwerking (kan voorkomen bij meer dan 1 op de 10 patiënten) is botpijn. Uw arts zal u zeggen wat u kan nemen om de botpijn te verlichten.

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 10 patiënten) zijn onder meer: pijn en roodheid op de injectieplaats, hoofdpijn, en algemene pijn en pijn in gewrichten, spieren, borst, ledematen, nek of rug. Een soms voorkomende bijwerking (kan voorkomen bij minder dan 1 op de 100 patiënten) is misselijkheid.

Allergie-achtige reacties met Neupopeg, inclusief roodheid, overmatig blozen, huiduitslag, gezwollen delen op de huid die jeuken en anafylaxie (algemeen gevoel van zwakte, daling van de bloeddruk, bemoeilijkte ademhaling, opgezet gezicht) zijn zelden (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 1000 patiënten) gerapporteerd.

Miltvergroting en zeer zeldzame gevallen (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 10.000 patiënten) van miltruptideur werden gerapporteerd na toediening van Neupopeg. Sommige gevallen van miltruptideur waren fataal.

Het is belangrijk dat u onmiddellijk contact opneemt met uw arts wanneer u pijn voelt in de linker bovenbuik of linker schouder, omdat dit kan verwijzen naar een probleem met uw milt.

Na toediening van G-CSF zijn in zeldzame gevallen (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 1000 patiënten) ademhalingsproblemen gerapporteerd. Informeer uw arts indien u verkouden bent, koorts en ademhalingsmoeilijkheden heeft.

Er kunnen veranderingen voorkomen in uw bloed, maar deze kunnen gedetecteerd worden door middel van routine bloedonderzoeken. Uw aantal bloedplaatjes kan dalen en dit kan resulteren in kneuzingen.

Het Sweet's syndroom (paars gekleurde, gezwollen, pijnlijke letsels ter hoogte van de ledematen en soms ter hoogte van het aangezicht en de hals met koorts) is zelden voorgevallen (kan voorkomen bij minder dan 1 op de 1.000 patiënten) maar andere factoren kunnen ook een rol spelen.

Cutane vasculitis (ontsteking van de bloedvaten in de huid) is zeer zelden (kan voorkomen bij minder dan 1 op de 10.000 patiënten) voorgevallen bij patiënten die Neupopeg toegediend kregen.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U NEUPOPEG

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Neupopeg niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos en het etiket van de pen (EXP). De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

U mag Neupopeg uit de koelkast nemen en bewaren bij kamertemperatuur (niet boven 30 °C) gedurende een periode van maximaal 3 dagen. Wanneer een voorgevulde pen uit de koelkast is gehaald en kamertemperatuur (niet boven 30 °C) heeft bereikt, moet deze ofwel binnen de 3 dagen gebruikt worden ofwel verwijderd worden.

Niet in de vriezer bewaren. Indien Neupopeg per ongeluk gedurende een enkele periode van maximaal 24 uur ingevroren is geweest, mag het nog worden gebruikt.

Bewaar container in de originele verpakking ter bescherming tegen licht.

Gebruik Neupopeg niet als u constateert dat de vloeistof troebel is of deeltjes bevat.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met het huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Neupopeg

Neupopeg 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 cytokines genoemd wordt en het lijkt zeer sterk op een natuurlijk eiwit (granulocyt-kolonie stimulerende factor) dat door uw eigen lichaam gemaakt wordt.

Het werkzame bestanddeel is pegfilgrastim. Elke voorgevulde pen bevat 6 mg pegfilgrastim in een oplossing van 0,6 ml.

De andere bestanddelen zijn natriumacetaat, sorbitol (E420), polysorbaat 20 en water voor injectie.

Hoe ziet Neupopeg er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Neupopeg is een oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (6 mg/0,6 ml).

Elke verpakking bevat 1 voorgevulde pen. Het is een heldere, kleurloze oplossing.

Fabrikant:

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

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milaan
Italië

Aanvullende informatie:

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in.

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Instructies voor het injecteren met Neupopeg voorgevulde pen (Sureclick)

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

Hoe gebruikt u of de persoon die u injecteert de met Neupopeg voorgevulde pen (Sureclick)?

U zal uzelf een injectie moeten geven in het weefsel net onder de huid. Dit noemt men een subcutane injectie.

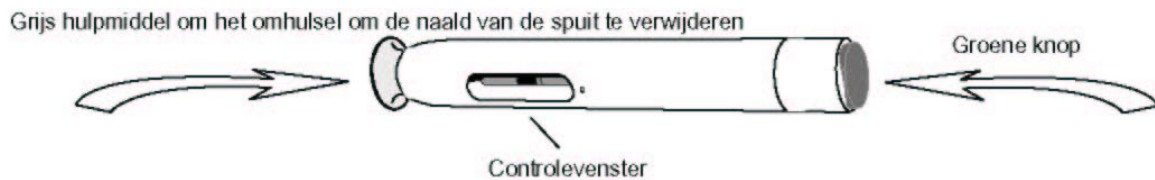
Benodigheden waarover u moet beschikken

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

- een nieuwe voorgevulde pen Neupopeg;
- alcoholdoekjes of iets vergelijkbaars.

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

1. Neem de voorgevulde pen Neupopeg uit de koelkast.
2. De voorgevulde pen niet schudden.
3. Verwijder de grijze naaldbeschermer die om de naald van de voorgevulde pen zit **niet** eerder dan u gereed bent om te injecteren.
4. Controleer de uiterste gebruiksdatum op het etiket van de voorgevulde pen (EXP.). Gebruik deze niet na de laatste dag van de aangeduide maand.
5. Controleer door het controlevenster van de voorgevulde pen hoe Neupopeg eruit ziet. Het moet een heldere en kleurloze vloeistof zijn. Als het deeltjes bevat, mag u het product niet gebruiken.
6. Laat, voor een comfortabelere injectie, de voorgevulde pen 30 minuten liggen om op kamertemperatuur te komen. U dient Neupopeg op **geen** enkele andere manier op te warmen (bijvoorbeeld niet opwarmen in de magnetron of in warm water).
7. **Was grondig uw handen.**
8. Kies een comfortabele, goed verlichte plaats en houd alles wat u nodig heeft, binnen handbereik



Voor gebruik (met grijze naaldbeschermer)



Voor gebruik (zonder grijze naaldbeschermer)



Na gebruik (naald beschermd door naaldbeschermhuls)

Waar moet ik de injectie toedienen?

Om een succesvolle injectie uit te voeren is een stevige injectieplaats nodig.

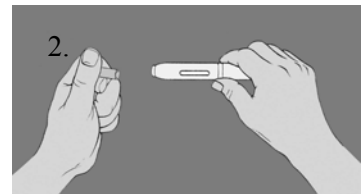
De meest geschikte plaatsen voor injectie met de voorgevulde pen zijn: de bovenbenen en als u door iemand anders wordt geïnjecteerd de achterzijde van de bovenarmen (zie afbeelding 1).

Wanneer de bovenbenen en de achterzijde van de bovenarmen niet geschikt worden bevonden door de arts of verpleegkundige kan worden overwogen om in de buik te injecteren.



Hoe dient u een injectie toe in de bovenbenen of achterzijde van de armen?

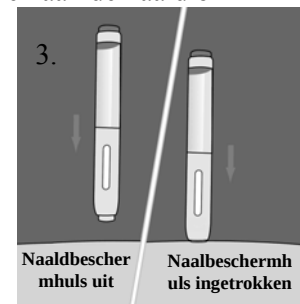
- Desinfecteer uw huid met een alcoholdoekje.
- Verwijder de grijze naaldbeschermer (zie afbeelding 2)



De voorgevulde pen heeft een naaldbeschermhuls die u beschermt tegen prikken aan de naald of verlies van het geneesmiddel door per ongeluk aanraken of stoten.

Belangrijke informatie voor stap A van het injectieproces.

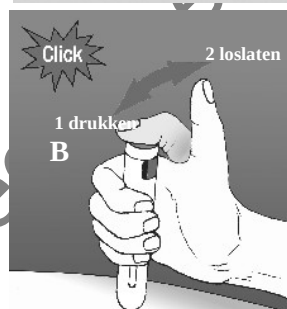
Druk de voorgevulde pen zo stevig tegen de huid dat de naaldbeschermhuls volledig is ingetrokken (zie afbeelding 3).



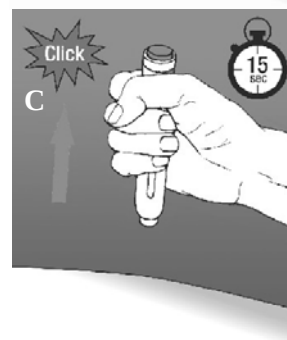
- A.** Plaats de voorgevulde pen loodrecht (90 graden) en stevig op de injectieplaats. **Naar beneden houden.** (zie afbeelding).



- B.** Druk (1) met de duim op de groene startknop en laat deze direct weer los (2). U hoort een “klik”. **Houd de voorgevulde pen in deze positie**.



- C.** Na de tweede “klik” (of 15 seconden) kunt u de voorgevulde pen van de injectieplaats weghalen.



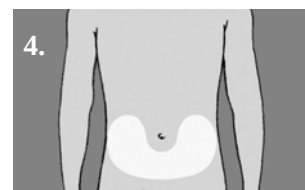
Verander van injectieplaats indien u moeilijkheden ondervindt.

De naaldbeschermhuls schuift over de naald weer terug op zijn plaats. Het controlevenster wordt groen. Dit betekent dat de injectie is voltooid.

Indien u een druppel bloed waarneemt op de injectieplaats kunt u dit verwijderen met een watje of tissue. Niet wrijven over de injectieplaats. Indien nodig kunt u de injectieplaats bedekken met een pleister.

Gebruik slechts één met Neupopeg voorgevulde pen per injectie.

Hoe te injecteren in de buik?



Belangrijke huidknijptechniek

Het doel van de huidknijptechniek is het creëren van een stevige injectieplaats.

Kies een plaats die tenminste 5 cm van de navel is verwijderd (zie afbeelding 4).



Pak de huid van de buik **stevig** beet tussen duim en vingers, zodat een huidplooi van tenminste 3 cm dik ontstaat (tweemaal de breedte van de bovenkant van de voorgevulde pen). Houd de huid stevig vast gedurende de hele procedure (zie afbeelding 5).

Belangrijke informatie voor stap A van het injectieproces.

Druk de voorgevulde pen zo stevig tegen de huid dat de naaldbeschermhuls volledig is ingetrokken (zie afbeelding 6).

De voorgevulde pen heeft een naaldbeschermhuls die u beschermt tegen prikken aan de naald of verlies van het geneesmiddel door per ongeluk aanraken of stoten.



A. Plaats de voorgevulde pen loodrecht (90 graden) en stevig op de injectieplaats zodat de naaldbeschermhuls wordt ingedrukt. **Naar beneden houden.**

B. Houd de huidplooi stevig vast en druk (1) en laat de groene knop bovenop weer los (2). U hoort een “klik”. **Houd de voorgevulde pen in deze positie.**

C. Na de tweede “klik” (of 15 seconden) kunt u de voorgevulde pen van de injectieplaats weghalen.

Verander van injectieplaats indien u moeilijkheden ondervindt.

De naaldbeschermhuls schuift over de naald weer terug op zijn plaats. Het controlevenster wordt groen. Dit betekent dat de injectie is voltooid.

Indien u een druppel bloed waarneemt op de injectieplaats kunt u dit verwijderen met een watje of tissue. Niet wrijven over de injectieplaats. Indien nodig kunt u de injectieplaats bedekken met een pleister.

Gebruik slechts één met Neupopeg voorgevulde pen per injectie.

Denk eraan

Als u problemen heeft, aarzel dan niet om hulp en advies te vragen aan uw arts of verpleegkundige.

Verwijdering van de gebruikte voorgevulde pennen

- Omwille van de beschermhuls, wordt het niet aangeraden om de grijze naadlbeschermmer na gebruik terug te plaatsen op de voorgevulde pen.
- Gebruikte pennen buiten het bereik en zicht van kinderen houden.
- De gebruikte voorgevulde pen dient weggegooid te worden in overeenstemming met de lokale wetgeving. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd