

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Stimufend 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 30 mg sorbitol (E420) (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof).

Heldere, kleurloze oplossing voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Therapie met Stimufend 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 Stimufend is één dosis van 6 mg (één enkele voorgevulde spuit) per chemotherapiecycle, toe te dienen ten minste 24 uur na de cytotoxische chemotherapie.

Bijzondere patiëntengroepen

Patiënten met een nierfunctiestoornis

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

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van pegfilgrastim 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.

Wijze van toediening

Stimufend wordt subcutaan geïnjecteerd. De injecties dienen in de dij, buik of bovenarm te worden gegeven.

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 hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren, moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Bepaalde 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 pegfilgrastim met voorzichtigheid te worden gebruikt bij deze patiëntengroep.

Granulocyt-koloniestimulerende factor (G-CSF) kan *in vitro* de groei van myeloïde cellen bevorderen en vergelijkbare effecten zouden *in vitro* kunnen worden waargenomen bij enkele niet-myeloïde cellen.

De veiligheid en werkzaamheid van pegfilgrastim zijn niet onderzocht bij patiënten met een myelodysplastisch syndroom of chronische myeloïde leukemie, noch bij patiënten met secundaire AML. Daarom dient pegfilgrastim 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 t(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 doseringsregimes.

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 lopen een hoger risico (zie rubriek 4.8).

Het ontstaan van pulmonale symptomen, zoals hoest, koorts en kortademigheid, die gepaard gaan met radiologische kenmerken van longinfiltraten, en verslechtering van de longfunctie samen met een stijging van het aantal neutrofielen, kunnen voortekenen zijn van “Acute Respiratory Distress Syndrome” (ARDS). In dergelijke omstandigheden dient de arts te beoordelen of de toediening van 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 krijgen. In het algemeen verdwenen gevallen van glomerulonefritis na verlaging van de dosis of stopzetting van de behandeling met filgrastim en pegfilgrastim. Urineonderzoek wordt aanbevolen.

Capillaire-lek-syndroom

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

Miltvergroting en miltruuptuur

Er zijn, in het algemeen asymptomatische, gevallen van miltvergroting en gevallen van miltruuptuur, in sommige gevallen fataal, opgetreden na toediening van pegfilgrastim (zie rubriek 4.8). Daarom dient de grootte van de milt nauwkeurig te worden gecontroleerd (bv. door klinisch onderzoek, echografie). De diagnose miltruuptuur 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 chemotherapie (single agent of combinaties) 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). Controleer long- en borstkankerpatiënten op tekenen en symptomen van MDS/AML.

Sikkelcelanemie

Sikkelcelcrises zijn in verband gebracht met de toediening van pegfilgrastim aan patiënten met sikkelceltrait of sikkelcelziekte (zie rubriek 4.8). Daarom dienen artsen voorzichtig te zijn wanneer ze 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

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

Overgevoeligheid

Overgevoeligheid, inclusief anafylactische reacties, opgetreden tijdens een eerste of volgende behandeling, zijn gerapporteerd bij patiënten die behandeld zijn met pegfilgrastim. Staak behandeling met pegfilgrastim permanent 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 gestart 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 biologicals, maar zijn op dit moment echter niet geassocieerd met een neutraliserende werking.

Aortitis

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

Andere waarschuwingen

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

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

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

Sorbitol

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.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

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 is niet onderzocht bij patiënten die chemotherapie krijgen die een laat optredende myelosuppressie veroorzaakt, bijvoorbeeld nitroso-ureum.

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van pegfilgrastim bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). 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/metaboliëten in de moedermelk. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of 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 voortplantingsprestaties of vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten bij cumulatieve wekelijkse doses die ongeveer 6 tot 9 maal hoger lagen dan de aanbevolen dosis voor mensen (gebaseerd op lichaamsoppervlakte) (zie rubriek 5.3).

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

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, inclusief huiduitslag, urticaria, angio-oedeem, kortademigheid, 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 soms ernstige allergische reacties, inclusief anafylaxie, optreden bij patiënten die pegfilgrastim krijgen (zie rubriek 4.4).

Het capillaire-lek-syndroom, dat levensbedreigend kan zijn indien niet tijdig behandeld, is soms gerapporteerd ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) bij kankerpatiënten die chemotherapie ondergaan na toediening van G-CSF; zie rubriek 4.4 en onderstaande rubriek “Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen”.

Miltvergroting, in het algemeen asymptomatisch, komt soms voor.

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

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

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

Lijst van de bijwerkingen in tabelvorm

De gegevens in onderstaande tabel beschrijven bijwerkingen gerapporteerd in klinische studies en spontaan gerapporteerde bijwerkingen. De tabel is volgens de MedDRA-systeem/orgaanklassen. De frequenties zijn als volgt ingedeeld: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); zeer zelden ($< 1/10\ 000$). Binnen elke frequentiegroep staan de bijwerkingen in volgorde van afnemende ernst.

MedDRA-systeem /orgaanklasse	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 lymfestelselaan- doeningen		Trombocytopenie ¹ Leukocytose ¹	Sikkcelanemie met crisis ² ; Miltvergroting ² ; Miltruptuur ²	
Immuunsysteem- aandoeningen			Overgevoeligheds- reacties; Anafylaxie	
Voedings- en stofwisselings- stoornissen			Verhoogd urinezuur	

Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn ¹			
Bloedvat-aandoeningen			Capillaire-lek-syndroom ¹	Aortitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Acute Respiratory Distress Syndrome ² ; Pulmonale bijwerkingen (interstitiële pneumonie, longoedeem longinfiltraten en longfibrose) Hemoptoë	Longbloedingen
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Misselijkheid ¹			
Huid- en onderhuid-aandoeningen			Sweet-syndroom (acute febriele neutrofiele dermatose) ^{1,2}	Stevens-Johnson-syndroom
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Botpijn	Skeletspierstelsel-pijn (myalgie, artralgie, pijn in ledematen, rugpijn, skeletspierstelselpijn, nekpijn)		
Nier- en urineweg-aandoeningen			Glomerulonefritis ²	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Pijn op de injectieplaats ¹ Niet-cardiale pijn in de borst	Reacties op de injectieplaats ²	
Onderzoeken			Verhoogd lactaatdehydrogenase en verhoogd alkalische fosfatase ¹ Voorbijgaande verhogingen leverfunctietesten van ALAT of ASAT ¹	

¹ Zie onderstaande rubriek “Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen”.

² Deze bijwerking is vastgesteld in post-marketing surveillance, maar niet waargenomen in de gerandomiseerde, gecontroleerde klinische studies bij volwassenen. De frequentie categorie is vastgesteld aan de hand van een statistische berekening gebaseerd op 1 576 patiënten die pegfilgrastim kregen in negen gerandomiseerde klinische studies.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Het Sweet-syndroom 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, inclusief 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 × 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.

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

Bij leverfunctietesten wordt 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.

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).

Trombocytopenie wordt vaak gerapporteerd.

Het capillaire-lek-syndroom is gemeld in de post-marketing setting bij gebruik van een G-CSF. Over het algemeen is dit opgetreden bij patiënten met gevorderde maligne aandoeningen, bij patiënten met sepsis, bij patiënten die meerdere chemotherapieregimes toegediend kregen of bij patiënten die afereze hebben ondergaan (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Er zijn subcutaan enkelvoudige doses van 300 mcg/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

Stimufend is een biosimilar. Gedetailleerde informatie is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://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 één enkel molecuul polyethyleenglycol (PEG) van 20 kd.

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

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

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

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

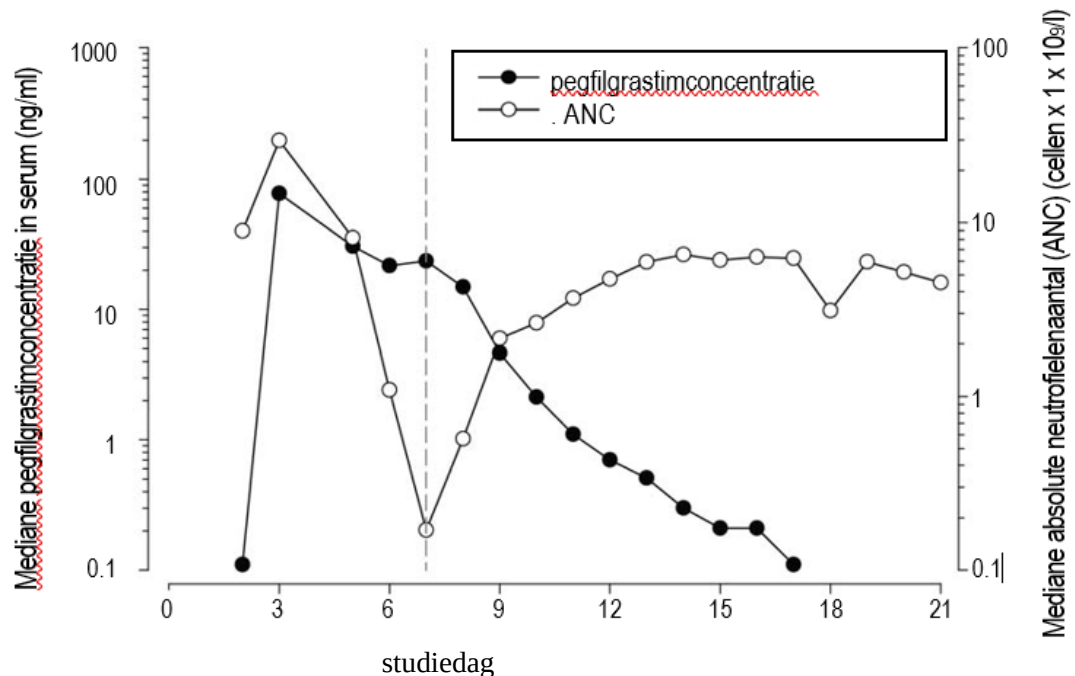
In een fase II (n = 37), multicenter, gerandomiseerd, open-label onderzoek bij pediatrische patiënten met een sarcoom die met 100 mcg/kg pegfilgrastim behandeld werden volgend op de eerste chemotherapie cyclus met vincristine, doxorubicine en cyclofosfamide (VAdriaC/IE), werd een langere duur van ernstige neutropenie (neutrofielen < 0,5 × 10⁹/l) waargenomen bij kinderen in de leeftijd van 0-5 jaar (8,9 dagen) dan bij kinderen in de leeftijd van 6-11 jaar en 12-21 jaar (respectievelijk 6 dagen en 3,7 dagen) en volwassenen. Tevens werd een hogere incidentie van febrile neutropenie waargenomen bij kinderen

in de leeftijd van 0-5 jaar (75%) dan bij kinderen in de leeftijd van 6-11 jaar en 12-21 jaar (respectievelijk 70% en 33%) en volwassenen (zie rubriek 4.8 en 5.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

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



Vanwege het neutrofiel-gemedieerde klaringmechanisme 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 mcg/kg pegfilgrastim na VAdriaC/IE-chemotherapie. De jongste leeftijdsgroep (0-5 jaar) had een hogere gemiddelde blootstelling aan pegfilgrastim (AUC) (±

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Er zijn geen bijwerkingen waargenomen bij nakomelingen van ratten die, tijdens de zwangerschap, pegfilgrastim subcutaan toegediend kregen. Bij konijnen is echter aangetoond dat pegfilgrastim bij cumulatieve doses van ongeveer 4 maal de aanbevolen dosis voor mensen embryonale/foetale toxiciteit (embryoverlies) veroorzaakt, wat niet optrad wanneer zwangere konijnen werden blootgesteld aan de aanbevolen dosis voor mensen. In onderzoeken bij ratten is aangetoond dat pegfilgrastim de placenta kan passeren. Onderzoeken bij ratten wezen uit dat de voortplantingsprestaties, vruchtbaarheid, oestrische cyclus, de dagen tussen paarvorming en coïtus, en intra-uteriene overleving niet werden beïnvloed door subcutaan toegediend pegfilgrastim. De relevantie van deze resultaten voor mensen is niet bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumacetaat
Sorbitol (E420)
Polysorbaat 20
IJsazijnzuur
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

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

Niet in de vriezer bewaren.

De container in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Voorgevulde spuit (glas type I), met een broombutyl fluorotec stop, roestvrijstalen naald, naalddop en een automatische naaldbeschermer.
De naalddop van de voorgevulde spuit bevat droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex) (zie rubriek 4.4).

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

Laat de voorgevulde spuit 30 minuten op kamertemperatuur komen voordat u de spuit gebruikt.

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

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d. Hoehe
Duitsland

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

EU/1/22/1632/001

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

**BIJLAGE
II**

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

**A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN
FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

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

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies UK Ltd
Belasis Avenue
Billingham TS23 1LH
Verenigd Koninkrijk

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

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Oostenrijk

**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 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**

Stimufend 6 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
pegfilgrastim

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke voorgevulde spuit bevat 6 mg pegfilgrastim in 0,6 ml oplossing voor injectie.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

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

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie

1 voorgevulde spuit

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor subcutaan gebruik.
Enkel voor eenmalig gebruik.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Vermijd krachtig schudden.
Niet gebruiken indien de zegel beschadigd is of ontbreekt.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

Fresenius Kabi Deutschland
Else-Koener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d. Höhe
Duitsland

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

EU/1/22/1632/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

UR

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Stimufend

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke
identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

P C
S N
NN

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

BLISTERVERPAKKING VOOR SPIJT MET AUTOMATISCHE NAALDBESCHERMER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Stimufend 6 mg injectievloeistof
pegfilgrastim

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Subcutaan gebruik
0,6 ml
1 voorgevulde spuit met enkelvoudige dosis



EU/1/22/1632/001

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN
MOETEN WORDEN VERMELD**

ETIKET VOOR SPUIT

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

Stimufend 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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Stimufend 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 Stimufend 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 Stimufend en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Stimufend 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.

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

Uw arts heeft u Stimufend 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 allergisch bent voor latex. De naald dop van de voorgevulde spuit bevat een derivaat van latex en kan ernstige allergische reacties veroorzaken.
- als u hoest, koorts heeft en moeite heeft met ademen. Dit kan een klacht 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 vermoeidheid.

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

- als u pijn krijgt linksboven in de buik of in de punt van uw schouder. Dit kan een aanwijzing zijn van een probleem met uw milt (splenomegalie).
- als u onlangs een ernstige longinfectie (pneumonie), vocht in de longen (longoedeem), ontsteking van de longen (longfibrose) of een afwijkende uitslag op een röntgenfoto van de borstkas (longinfiltraat) heeft gehad.
- als u op de hoogte bent van veranderingen in uw bloedbeeld (bijvoorbeeld een verhoogd aantal witte bloedcellen of anemie) of een verlaagd aantal bloedplaatjes, waardoor uw bloed minder gemakkelijk stolt (trombocytopenie). Uw arts wil u mogelijk intensiever in de gaten houden.
- als u sikkelcelziekte heeft. Uw arts wil uw aandoening mogelijk intensiever in de gaten houden.
- als u borst- of longkanker heeft. In combinatie met chemotherapie en/of radiotherapie kan Stimufend uw risico verhogen op een precancereuze bloedaandoening die myelodysplastisch syndroom (MDS) wordt genoemd of op een bloedkanker die acute myeloïde leukemie (AML) wordt genoemd. Symptomen hiervan zijn onder andere vermoeidheid, koorts en gemakkelijk blauwe plekken of bloedingen krijgen.
- als u plotselinge klachten van allergie heeft, zoals uitslag, jeuk of huiduitslag met hevige jeuk en vorming van bultjes (galbulten) op de huid (netelroos), zwelling van het gezicht, de lippen, de tong of andere delen van het lichaam, kortademigheid, piepende ademhaling of moeite met ademen. Dit kunnen klachten zijn van een ernstige allergische reactie.
- als u symptomen heeft van ontsteking van de aorta (het grote bloedvat dat bloed van het hart naar het lichaam voert), dit is zelden gemeld bij kankerpatiënten en gezonde donoren. De klachten kunnen koorts, buikpijn, malaise, rugpijn en verhoogde ontstekingsmarkers omvatten. Vertel het uw arts als u deze klachten krijgt.

Aangezien Stimufend 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 pegfilgrastim 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 Stimufend niet gebruiken, tenzij uw arts u dat voorschrijft.

Verlies van een behandelingseffect met pegfilgrastim

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

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Stimufend 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

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

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

Wordt u zwanger tijdens de behandeling met Stimufend? Breng uw arts hier dan van op de hoogte.

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

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

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

Stimufend bevat sorbitol (E420) en natriumacetaat

Dit middel bevat 30 mg sorbitol per dosis van 6 mg, overeenkomend met 50 mg/ml. Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis van 6 mg, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

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

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

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

Zelf Stimufend toedienen

Uw arts kan beslissen dat het voor u handiger is als u Stimufend 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 Stimufend.

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

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u meer Stimufend 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 zichzelf injecteert en uw dosis Stimufend bent vergeten, dient u contact op te nemen met uw arts om te overleggen wanneer u de volgende dosis dient te injecteren.

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

4. Mogelijke bijwerkingen

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

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

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

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

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (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 (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 (bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

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

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

- ontsteking van de aorta (het grote bloedvat dat bloed van het hart naar het lichaam voert), zie rubriek 2.
- bloeden vanuit de longen (longbloedingen)
- 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 Stimufend 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).

Stimufend mag maximaal één enkele periode van 72 uur aan kamertemperatuur (niet boven 30°C) worden blootgesteld. Stimufend die langer dan 72 uur bij kamertemperatuur is bewaard, moet worden weggegooid. Voor alle vragen over het bewaren raadpleegt u uw arts, verpleegkundige of apotheker.

Niet in de vriezer bewaren.

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

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

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. 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, ijsazijnzuur en water voor injecties. Zie rubriek 2 ‘Stimufend bevat sorbitol (E420) en natriumacetaat’.

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

Stimufend is een heldere, kleurloze oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (6 mg/0,6 ml). Elke verpakking bevat 1 glazen voorgevulde spuit met een daarop bevestigde roestvrijstalen naald en naalddop.

De voorgevulde spuit wordt geleverd met een automatische naaldbeschermer.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d. Hoehe
Duitsland

Fabrikant

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Oostenrijk

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

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

Gebruiksaanwijzing Stimufend (pegfilgrastim)

Voorgevulde spuit voor subcutane injectie met een enkele dosis

Belangrijk:

Lees de bijsluiter voor belangrijke informatie die u moet weten over Stimufend voordat u deze gebruiksaanwijzing van Stimufend gebruikt.

Lees deze belangrijke informatie voordat u een Stimufend voorgevulde spuit gaat gebruiken.

Het bewaren van Stimufend voorgevulde spuiten:

- Bewaar Stimufend in de koelkast tussen 2°C en 8°C.
- **Niet** in de vriezer bewaren.
- Bewaar de voorgevulde spuit in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
- Gooi alle Stimufend weg die langer dan 72 uur bij kamertemperatuur, niet boven 30°C, is bewaard.
- Houd de Stimufend voorgevulde spuit buiten het bereik van kinderen.

Gebruik van de voorgevulde spuit:

- Het is belangrijk dat u niet probeert Stimufend te injecteren tenzij u of uw zorgverlener training hebben gehad van uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.
- U mag geen Stimufend injecteren bij kinderen.
- Een dosis van minder dan 6 mg/0,6 ml kan niet nauwkeurig worden afgemeten met de Stimufend voorgevulde spuit.
- Gebruik een voorgevulde spuit **niet** na de houdbaarheidsdatum op het etiket omdat dit kan leiden tot ziekte.
- Schud de voorgevulde spuit **niet**.
- Verwijder de naaldkap van de voorgevulde spuit **niet** voordat u klaar bent om te injecteren.
- Gebruik de voorgevulde spuit **niet** als de doos open of beschadigd is.
- Gebruik de voorgevulde spuit **niet** als deze op een hard oppervlak is gevallen. De voorgevulde spuit kan gebroken zijn, zelfs als u de breuk niet kunt zien. Gebruik een nieuwe voorgevulde spuit.
- Gebruik **geen** Stimufend die bevroren is geweest of in direct zonlicht heeft gelegen.
- De naalddop op de voorgevulde spuit bevat droog natuurlijk rubber (latex). Vertel het uw arts of apotheker als u allergisch bent voor latex. U mag Stimufend niet toedienen door middel van de voorgevulde spuit als u een latexallergie heeft.
- Stimufend voorgevulde spuit heeft een doorzichtige naaldbeschermer die de naald bedekt nadat de injectie is voltooid.
- Probeer de doorzichtige naaldbescherming **niet** te activeren voor het injecteren.
- Steek uw vingers **niet** in de opening van de doorzichtige naaldbescherming omdat de naald u zou kunnen verwonden.
- Probeer de Stimufend voorgevulde spuit **niet** opnieuw te gebruiken omdat dit kan leiden tot een infectie.

Neem contact op met uw professionele zorgverlener als u vragen heeft.

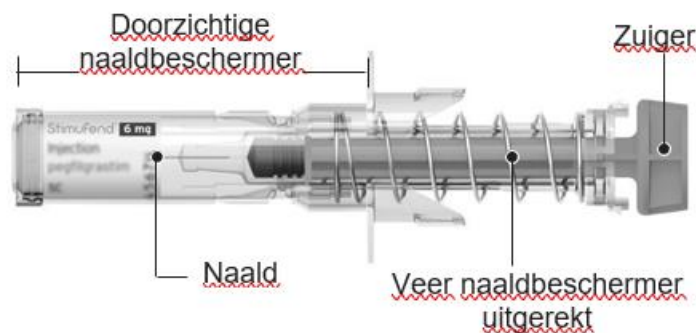
Stap 1: Bereid uw injectie voor

Voor de injectie



Figuur A

Na volledige injectie (Doorzichtige naaldbeschermer vergrendeld)



Figuur B

1.1 Bereid uw materiaal voor

- Maak een schone, vlakke ondergrond gereed, zoals een tafel of aanrecht, in een goed verlichte ruimte.

U heeft ook het volgende nodig (niet meegeleverd)

(Figuur C):

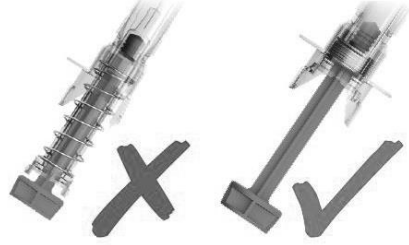
- 1 alcoholdoekje
- 1 watje of gaasje, en
- een naaldcontainer.



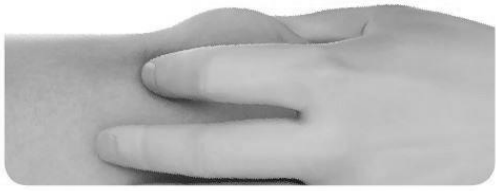
Figuur C

- Haal de doos uit de koelkast.
- Neem het verzegelde plastic bakje uit de doos.
- Leg de spuit in zijn verzegelde plastic bakje op een schone vlakke ondergrond.

Laat de spuit in zijn verzegelde plastic bakje gedurende 30 minuten op kamertemperatuur komen (Figuur D). Het injecteren van koud geneesmiddel kan pijnlijk zijn.	 <i>Figuur D</i>
Verwarm de spuit niet op een andere manier, zoals in een magnetron, heet water of direct zonlicht.	
Verwijder de naalddop niet terwijl de spuit op kamertemperatuur komt.	
Stap 2: Was uw handen	
2.1 Was uw handen	
- Was uw handen grondig met zeep en water en droog ze af met een schone handdoek (Figuur E). - Het dragen van handschoenen vervangt niet de noodzaak om de handen te wassen.	 <i>Figuur E</i>
Stap 3 : Controleer uw spuit	
3.1 Haal de voorgevulde spuit uit het verzegelde plastic bakje	
- Haal het zegel van het verzegelde plastic bakje. - Plaats twee vingers aan weerszijden, in het midden van de doorzichtige naaldbeschermer. Trek de voorgevulde spuit recht omhoog uit het bakje (Figuur F). Til de voorgevulde spuit niet op aan de zuiger of de naalddop. Hierdoor kan de spuit beschadigd raken of de doorzichtige naaldbeschermer geactiveerd worden.	
3.2 Controleer uw spuit	
Controleer of de voorgevulde spuit, de doorzichtige naaldbeschermer en de naalddop niet gebarsten of beschadigd zijn (figuur G).	 <i>Figuur G</i>

Controleer of de naalddop stevig vastzit (Figuur H).	 <i>Figuur H</i>
Controleer of de veer van de naaldbeschermer niet uitgerekt is (Figuur I).	 <i>Figuur I</i>
Gebruik de voorgevulde spuit niet als deze tekenen van schade vertoont. Gooi in dat geval de spuit weg in uw naaldcontainer (zie stap 6) en neem onmiddellijk contact op met uw zorgverlener of apotheker.	
3.3 Controleer de vloeistof	
Controleer de vloeistof door het doorzichtige venster van het etiket om er zeker van te zijn dat het geneesmiddel helder, kleurloos en vrij van deeltjes en vlokken is (figuur J).	 <i>Figuur J</i>
Gebruik de voorgevulde spuit niet als het geneesmiddel troebel of gekleurd is of als er deeltjes of vlokken in zitten. Gooi in dat geval de spuit weg in uw naaldcontainer (zie stap 6) en neem onmiddellijk contact op met uw zorgverlener of apotheker.	
3.4 Controleer het etiket	
Controleer het etiket op de spuit om zeker te zijn dat:	
- de naam Stimufend op het etiket staat (Figuur K). - de vervaldatum op de spuit niet is verstreken (Figuur L). - de dosering 6 mg/0,6 ml is	 <i>Figuur K</i>

Gebruik de voorgevulde spuit niet als: • de naam Stimufend niet op het etiket staat (Figuur K). • de vervaldatum op de spuit is verstreken (Figuur L). • de dosering niet 6 mg/0,6 ml is	 <i>Figuur L</i>
Gooi in dat geval de spuit weg in uw naaldcontainer (zie stap 6) en neem onmiddellijk contact op met uw zorgverlener of apotheker.	
Stap 4: Bereid de injectie voor	
4.1 Kies een injectieplaats (Figuur M)	
U kunt de volgende plaatsen gebruiken: • Bovenkant van de dijen, of • Buikstreek (onderbuik) behalve op 5 centimeter afstand van de navel.	 <i>Figuur M</i>
• Als u bij iemand anders injecteert, kunt u de achterkant van de arm of de buitenbovenkant van de billen gebruiken (Figuur N). • Injecteer alleen op de aangegeven plaatsen.	 <i>Figuur N</i>
Injecteer niet in een gebied dat pijnlijk (gevoelig), gekneusd, rood, of hard is of waar u littekens, striae of tatoeages heeft.	
Injecteer niet door uw kleding.	
4.2 Maak de injectieplaats schoon	
• Veeg de huid van uw injectieplaats af met een alcoholdoekje om deze schoon te maken (Figuur O). Laat de huid drogen. Raak de injectieplaats niet opnieuw aan voordat u injecteert.	 <i>Figuur O</i>
Stap 5: Injecteer het geneesmiddel	
5.1 Verwijder de naalddop	

• Houd de spuit vast bij de doorzichtige naaldbeschermer. • Gebruik uw andere hand om de naalddop te verwijderen door de dop er recht af te trekken (Figuur P). • Gooi de naalddop weg in de naaldcontainer.	 <i>Figuur P</i>
Raak de naald niet aan en laat hem geen enkel oppervlak raken nadat de naalddop is verwijderd.	
5.2 Knijp in de huid	
• Knijp zachtjes in de huid rond het gebied waar u van plan bent te injecteren (zonder te hard te knijpen of het gereinigde gebied aan te raken) om te voorkomen dat u in de spier injecteert (figuur Q).	 <i>Figuur Q</i>
5.2 Breng de naald in	
• Houd de spuit in de andere hand als een potlood. • Steek de naald snel in de huid, onder een hoek van 45 tot 90 graden (figuur R).	 <i>Figuur R</i>
5.4 Injecteer	
• Gebruik uw duim om de zuiger voorzichtig helemaal naar beneden te duwen om de volledige dosis te injecteren (Figuur S).	 <i>Figuur S</i>
• De zuiger moet volledig naar beneden geduwd worden om zeker te zijn dat de volledige dosis geïnjecteerd werd (Figuur T). • Houd de spuit stevig vast zonder te bewegen.	 <i>Figuur T</i>
Haal de naald niet uit de huid zolang de zuiger ingeduwd is.	
5.5 Voltooi de injectie	

Beweeg uw duim langzaam omhoog. Hierdoor gaat de naald omhoog in de doorzichtige naaldbeschermer en wordt de naald volledig bedekt (Figuur U).	 <i>Figuur U</i>
Important: Neem onmiddellijk contact op met uw zorgverlener of apotheker als: - u niet de volledige dosis injecteerde of - de doorzichtige naaldbeschermer niet geactiveerd wordt na een volledige injectie. Een verkeerde hoeveelheid geneesmiddel injecteren kan uw behandeling beïnvloeden of vertragen.	
Gebruik de spuit niet opnieuw bij gedeeltelijke injectie.	
Plaats de dop niet terug op de naald, dit kan leiden tot prikincidenten.	
Als er bloed of vloeistof op de injectieplaats zit, druk dan zachtjes een watje of gaasje op de huid (Figuur V). U mag een pleister gebruiken indien nodig.	 <i>Figuur V</i>
Wrijf niet over de injectieplaats.	
Stap 6: Gooi uw voorgevulde spuit weg	
6.1 Gooi uw gebruikte voorgevulde spuiten onmiddellijk na gebruik in een naaldcontainer (Figuur W). Gooi geen voorgevulde spuiten weg met het huishoudelijk afval.	 <i>Figuur W</i>
- Indien u niet beschikt over een naaldcontainer, kunt u een huishoudelijke container gebruiken die: - gemaakt is van stevig plastic; - stevig afgesloten kan worden met een doorprikbestendig deksel; dit zal voorkomen dat scherpe voorwerpen door het deksel komen; - recht en stabiel staat tijdens het gebruik; - lekbestendig is en - goed geëtiketteerd is om te waarschuwen voor het gevaarlijk afval in de container. - Als uw naaldcontainer bijna vol is, moet u deze volgens uw lokale richtlijnen voor het verwijderen van naaldcontainers verwijderen. Er kunnen plaatselijke wetten zijn over hoe u gebruikte naalden en spuiten moet weggooien.	
Gooi uw gebruikte naaldcontainer niet bij het huisvuil, tenzij de richtlijnen dit toestaan.	
Gebruik uw gebruikte naaldcontainer niet opnieuw.	