

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

UDENYCA 6 mg oplossing voor injectie in 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**.

* De werkzame stof is een covalent conjugaat van filgrastim geproduceerd in *Escherichia coli*-cellen door middel van recombinante DNA-technologie met polyethyleenglycol (PEG).

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

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

Hulpstof met bekend effect

Elke voorgevulde spuit bevat 30 mg sorbitol.

Voor de 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 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 pegfilgrastim 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 pegfilgrastim is één dosis van 6 mg (één enkele voorgevulde spuit) per chemotherapiecyclus, toe te dienen ten minste 24 uur na de cytotoxische chemotherapie.

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.

Patiënten met een nierfunctiestoornis

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

Wijze van toediening

Pegfilgrastim 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 (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Om de traceerbaarheid van biologische geneesmiddelen te verbeteren, dient de merknaam van het toegediende product duidelijk geregistreerd te 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 (zie rubriek 5.1). De langetermijneffecten van pegfilgrastim bij acute myeloïde leukemie zijn echter niet vastgesteld. Daarom dient pegfilgrastim met voorzichtigheid te worden gebruikt bij deze patiëntengroep.

Granulocytkoloniestimulerende 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 acute myeloïde leukemie (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 acute myeloïde leukemie.

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.

De veiligheid en werkzaamheid van pegfilgrastim voor de mobilisering van bloedstamcellen bij patiënten of gezonde donoren is niet voldoende beoordeeld.

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 te worden gehouden bij het interpreteren van de resultaten op afbeeldingen van het bot.

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).

Aortitis

Er is melding gemaakt van aortitis na toediening van G-CSF bij gezonde mensen en kankerpatiënten. De symptomen die optraden omvatten koorts, buikpijn, malaise, rugpijn en verhoogde ontstekingsmarkers (bijv. C-reef proteïne en wittebloedceltelling). In de meeste gevallen werd aortitis vastgesteld in een CT-scan. Na stopzetting van G-CSF verdween de aandoening over het algemeen (zie ook rubriek 4.8).

Miltvergroting en miltruypuur

Er zijn soms, maar in het algemeen asymptomatische, gevallen van miltvergroting en soms gevallen van miltruypuur, 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 miltruypuur 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.

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.

Hulpstoffen

Pegfilgrastim bevat sorbitol. Patiënten met erfelijke fructose-intolerantie (HFI) mogen dit geneesmiddel niet gebruiken/toegediend krijgen.

Pegfilgrastim bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium 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 onderzoeken 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 onderzoeken.

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

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

Er zijn geen specifieke interactie- of metabolisme-onderzoeken 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). UDENYCA 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 UDENYCA moet worden gestaakt dan wel niet mag 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

UDENYCA 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) en skeletspierstelselpijn (vaak). Botpijn is gewoonlijk licht tot matig ernstig en van voorbijgaande aard en kan bij de meeste patiënten met standaard analgetica onder controle gehouden worden.

Overgevoeligheidsachtige reacties, inclusief huiduitslag, urticaria, angio-oedeem, kortademigheid, erytheem, blozen en hypotensie deden zich voor bij de initiële of een volgende behandeling met pegfilgrastim (soms). 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 bij kankerpatiënten die chemotherapie ondergaan na toediening van G-CSF's; zie rubriek 4.4 en onderstaande rubriek "Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen".

Aortitis [zelden] (zie rubriek 4.4).

Miltvergroting, in het algemeen asymptomatisch, komt soms voor.

Miltruptideur, 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 het *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), dat fataal kan verlopen (zie rubriek 4.4).

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

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

De gegevens in onderstaande tabel beschrijven bijwerkingen gerapporteerd in klinische onderzoeken en spontaan gerapporteerde bijwerkingen. De bijwerkingen zijn gerangschikt op basis van de volgende overeengekomen frequenties: 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 ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep staan de bijwerkingen in volgorde van afnemende ernst.

MedDRA-systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen				
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Trombocytopenie ¹ ; leukocytose ¹	Sikkelcelcrisis ² ; miltvergroting ² ; miltruptideur ²		
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheidsreacties; anafylaxie		

Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Verhoogd urinezuur		
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn ¹				
Bloedvataandoeningen			Capillaire-lek-syndroom ¹	Aortitis ²	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			Acute Respiratory Distress Syndrome ² ; pulmonale bijwerkingen (interstitiële pneumonie, longoedeem longinfiltraten en longfibrose); hemoptoe	Pulmonaire hemorragie ²	
Maag-darmstelselaandoeningen	Misselijkheid ¹				
Huid- en onderhuidaandoeningen			Sweetsyndroom (acute febriele dermatose) ^{1,2} ; cutane vasculitis ^{1,2}	Stevens-Johnson-syndroom	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Botpijn	Skeletspierstelsel-pijn (myalgie, artralgie, pijn in ledematen, rugpijn, skeletspierstelsel-pijn, nekpijn)			
Nier- en urinewegaandoeningen			Glomerulonefritis ²		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Pijn op de injectieplaats ¹ , met-cardiale pijn in de borst	Reacties op de injectieplaats ²		
Onderzoeken			Stijging van lactaatdehydrogenase en alkalische fosfatase ¹ ; voorbijgaande verhogingen van ALAT of ASAT in leverfunctietesten 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 onderzoeken 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 onderzoeken.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Het Sweetsyndroom 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 (WBC > 100 x 10⁹/l) is vaak gerapporteerd (zie rubriek 4.4).

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

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

Bij leverfunctietesten wordt een verhoogd ALAT (alanine-aminotransferase) of ASAT (aspartaat-aminotransferase) soms waargenomen bij patiënten die pegfilgrastim kregen na cytotoxische chemotherapie. Deze verhogingen zijn van voorbijgaande aard en keren terug naar de beginwaarde.

Trombocytopenie wordt vaak gerapporteerd.

Het capillaire-lek-syndroom is gemeld in de post-marketing setting bij gebruik van G-CSF. Over het algemeen is dit opgetreden bij patiënten met gevorderde maligne aandoeningen, bij patiënten met sepsis, bij patiënten die meerdere chemotherapiemiddelen 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 µg/kg toegediend aan een beperkt aantal gezonde vrijwilligers en patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom zonder dat ernstige bijwerkingen optraden. De bijwerkingen waren vergelijkbaar met die bij personen die lagere doses pegfilgrastim kregen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Humaan 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-met-Hu-G-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 µg/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% 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).

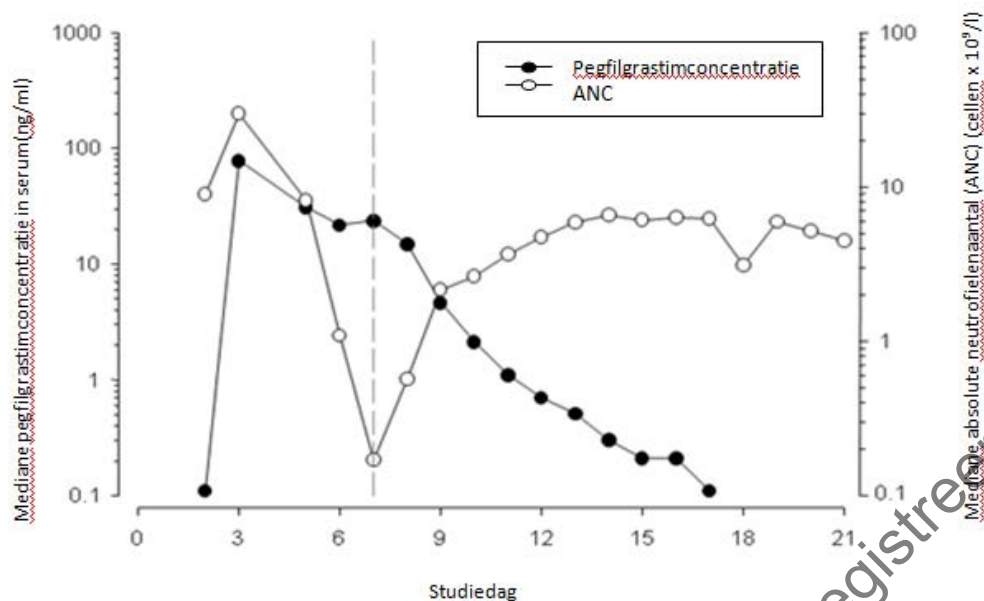
Een klein (n = 83) fase II, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek bij patiënten die chemotherapie ontvingen voor *de novo* acute myeloïde leukemie vergeleek pegfilgrastim (enkelvoudige dosis van 6 mg) met filgrastim, toegediend gedurende inductie chemotherapie. De mediane tijd tot herstel van ernstige 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 µg/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 x 10⁹) 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 neutrofielgemedieerde 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 het absolute neutrofielenaantal (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 onderzoek (n = 31) met een enkelvoudige dosis hadden diverse stadia van nierfunctiestoornis, met inbegrip van terminale nierinsufficiëntie, geen invloed op de farmacokinetiek van pegfilgrastim.

Ouderen

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

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van pegfilgrastim werd bestudeerd bij 37 pediatrische patiënten met sarcoom die behandeld werden met 100 µg/kg pegfilgrastim na VAdriaC/IE-chemotherapie. De jongste leeftijdsgroep (0-5 jaar) had een hogere gemiddelde blootstelling aan pegfilgrastim (AUC) (± standaarddeviatie) ($47,9 \pm 22,5$ µg · uur/ml) dan kinderen in de leeftijd van 6-11 jaar en 12-21 jaar (respectievelijk $22,0 \pm 13,1$ µg · uur/ml en $29,3 \pm 23,2$ µg · uur/ml) (zie rubriek 5.1). Met uitzondering van de jongste leeftijdsgroep (0-5 jaar) bleek de gemiddelde AUC bij pediatrische patiënten gelijk te zijn aan die van volwassen patiënten met hoog-risico stadium II-IV borstkanker die behandeld werden met 100 µg/kg pegfilgrastim na 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 (embryooverlies) 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 trihydraat (voor pH-correctie)
Azijnzuur (voor pH-correctie)
Sorbitol (E420)
Polysorbaat 20
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

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

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

Niet in de vriezer bewaren. Eenmalige accidentele blootstelling aan temperaturen onder het vriespunt gedurende minder dan 24 uur, heeft geen negatieve invloed op de stabiliteit van pegfilgrastim.

De container in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Voorgevulde spuit, met een gecoate broombutyl rubberen stop en een roestvrijstalen naald met automatische naaldbeschermer.

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

Verpakkingsgrootte: elke doos bevat één voorgevulde spuit met een automatische naaldbeschermer in een blisterverpakking.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Voorafgaand aan toediening dient de pegfilgrastim-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 op kamertemperatuur komen alvorens te injecteren.

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

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

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

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

EU/1/18/1303/001

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 september 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE II

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

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

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

KBI Biopharma, Inc.
2500 Central Avenue
Boulder
Colorado
80301
VERENIGDE STATEN

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage 1: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN 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 noodzakelijke 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

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

UDENYCA 6 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit
pegfilgrastim

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

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

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (0,6 ml).

1 voorgevulde spuit met automatische naaldbeschermer voor eenmalig gebruik.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Belangrijk: Lees voor het gebruik/hanteren van de voorgevulde spuit de bijsluiter.
Voor subcutaan gebruik.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Vermijd krachtig schudden.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

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

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN 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**

ERA Consulting GmbH
Lange Strasse 70
29664 Walsrode
Duitsland

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

EU/1/18/1303/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

UDENYCA

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk wordt bijgesloten.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:

SN:

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

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

UDENYCA 6 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit
pegfilgrastim

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

ERA Consulting GmbH
Lange Strasse 70
29664 Walsrode
Duitsland

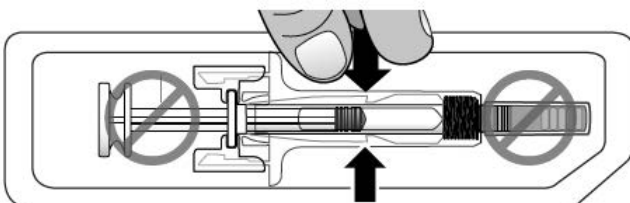
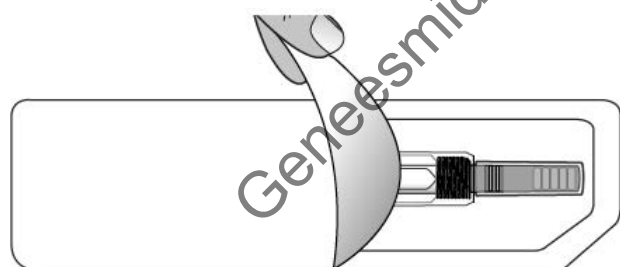
3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE



GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

SPIUIT

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

UDENYCA 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

ERA, GmbH - Duitsland

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

UDENYCA 6 mg oplossing voor injectie in 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 UDENYCA 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 UDENYCA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

UDENYCA bevat de werkzame stof pegfilgrastim. Pegfilgrastim is een eiwit dat door middel van biotechnologie geproduceerd wordt in bacteriën genaamd *E. coli* en daarna wordt geconjugeerd met polyethyleenglycol (PEG). Het behoort tot een groep eiwitten die “cytokinen” genoemd worden. Het eiwitdeel daarvan lijkt sterk op een natuurlijk eiwit dat door uw eigen lichaam wordt gemaakt.

Het geneesmiddel wordt gebruikt om de duur van een laag gehalte aan witte bloedcellen (neutropenie) en het optreden van daarmee gepaard gaande koorts (febriele neutropenie) 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 UDENYCA 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 pegfilgrastim, filgrastim of één van de andere stoffen in dit geneesmiddel.

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, bemoeilijkt ademhaling, opgezwollen gezicht (anafylaxie), roodheid en blozen, huiduitslag en een jeukende huid.
- 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 de aandoening “capillaire-leksyndroom” 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 sikkcelziekte heeft. Uw arts wil uw aandoening mogelijk intensiever in de gaten houden.
- 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.
- Er is in zeldzame gevallen melding gemaakt van ontsteking van de aorta (de grote slagader die het bloed van uw hart naar het lichaam pompt) bij kankerpatiënten en gezonde donoren. De klachten die optreden kunnen koorts, buikpijn, malaise, rugpijn en verhoogde ontstekingsmarkers zijn. Vertel het uw arts als u dergelijke klachten ervaart.

Aangezien UDENYCA 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 UDENYCA. Stop het gebruik van UDENYCA 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 UDENYCA niet gebruiken, tenzij uw arts u dat voorschrijft.

Verlies van een behandelingseffect met pegfilgrastim

Als u verlies of afname van een behandelingseffect met pegfilgrastim 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 UDENYCA nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kortgeleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst 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. UDENYCA 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;
- van plan bent om zwanger te worden.

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

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

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

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

UDENYCA bevat sorbitol (E420) en natriumacetaat

UDENYCA bevat sorbitol (een soort suiker). Sorbitol is een bron van fructose. Als uw arts u heeft verteld dat u (of uw kind) bepaalde suikers niet verdraagt, of als vaststaat dat u een zeldzame erfelijke aandoening heeft waarbij u geen fructose kunt afbreken, spreek dan met uw arts voordat u (of uw kind) dit geneesmiddel krijgt of gebruikt.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis van 6 mg, d.w.z. dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

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

Gebruik dit middel 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.

Dosering

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

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

Zelf UDENYCA toedienen

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

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u meer UDENYCA 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 een dosis UDENYCA 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 aandoening genaamd "capillaire-leksyndroom" waarbij bloed uit de kleine bloedvaten in uw lichaam lekt. Het capillaire-lek-syndroom vereist onmiddellijke medische hulp.

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

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

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

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

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

- allergieachtige reacties, waaronder roodheid en blozen, huiduitslag en jeukende verheven huidgebieden.
- ernstige allergische reacties, waaronder anafylaxie (zwakte, daling van de bloeddruk, bemoeilijkte ademhaling, opgezet gezicht).
- miltvergroting.
- miltruuptuur. Sommige gevallen van miltruuptuur 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.
- Sweetsyndroom (paarsgekleurde, 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.
- ontsteking van de bloedvaten in de huid (cutane vasculitis).
- schade aan de kleine filters in uw nieren (glomerulonefritis).
- roodheid op de injectieplaats.
- bloed ophoesten (hemoptoe).

Zeldzaam voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 mensen):

- ontsteking van de aorta (de grote slagader die het bloed van het hart naar het lichaam pompt), zie rubriek 2
- longbloeding (pulmonaire hemorrhagie).
- 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 UDENYCA 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 middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en op het etiket van de spuit na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

U mag UDENYCA uit de koelkast nemen en bewaren bij kamertemperatuur (niet boven 30 °C) gedurende een periode van maximaal 72 uur. Wanneer de spuit uit de koelkast is gehaald en op kamertemperatuur (niet boven 30 °C) is gekomen, moet de spuit binnen 72 uur gebruikt worden of vernietigd worden.

Niet in de vriezer bewaren. Indien UDENYCA per ongeluk één keer maximaal 24 uur ingevroren is geweest, mag het nog worden gebruikt.

De container in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit middel 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. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

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

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

UDENYCA 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 spuiten worden geleverd met een automatische naaldbeschermer.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

ERA Consulting GmbH
Lange Strasse 70
29664 Walsrode
Duitsland
Tel. +49 (0) 5161 9890 0
Fax: +49 (0) 5161 9890 18

Fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

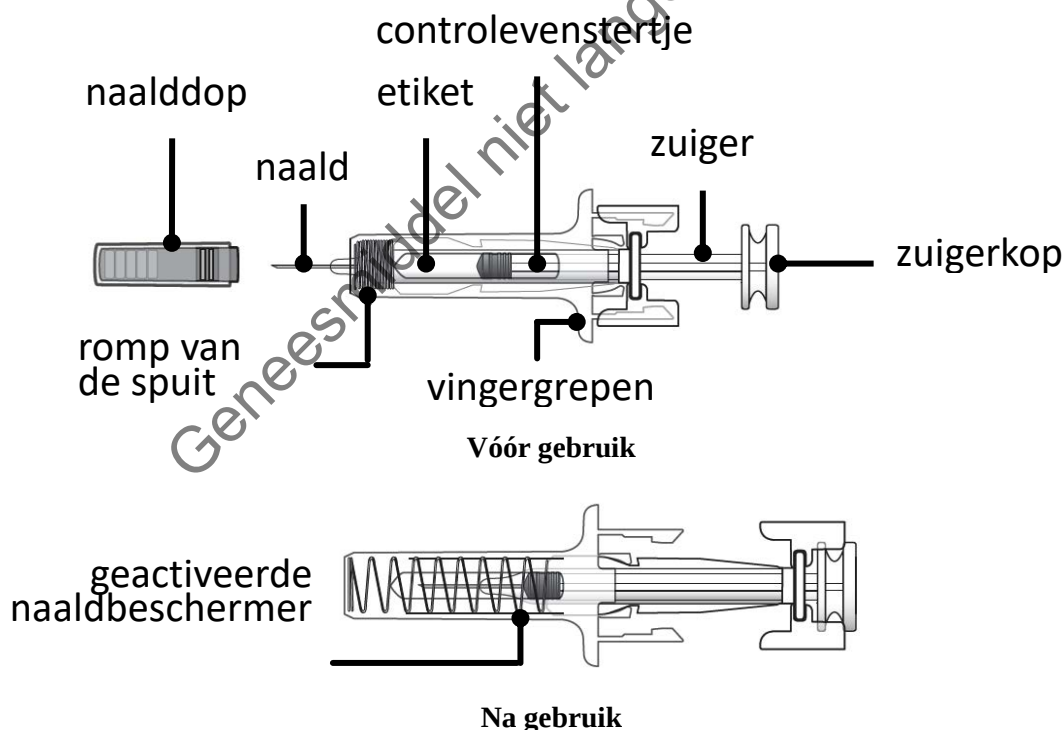
Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Instructies voor gebruik

Deze rubriek bevat informatie over hoe u uzelf UDENYCA injecteert. 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.

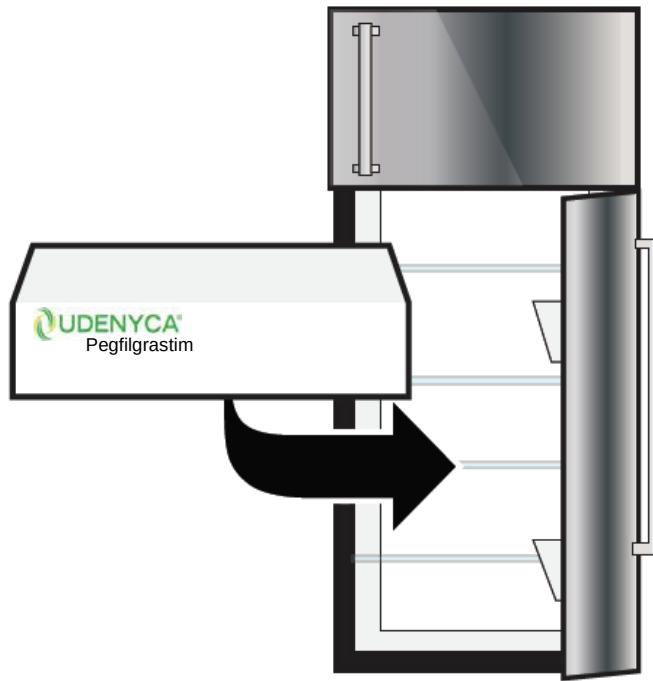
De voorgevulde spuit met automatische naaldbeschermer

- Lees de instructies voordat u de spuit gebruikt, zodat u weet hoe u de injectie moet toedienen.
- Het geneesmiddel bevindt zich in een voorgevulde beveiligde injectiespuit voor eenmalig gebruik. Ontdoe u van de spuit na de injectie.
- De spuit heeft een automatische naaldbeschermer die de naald bedekt na toediening van het geneesmiddel. Dit is bedoeld om letsel door naaldenprikken te voorkomen.



Bewaarinformatie

- Bewaar de voorgevulde spuit in de oorspronkelijke doos in de koelkast tussen 2 en 8 °C.



De voorgevulde spuit **NIET** in de vriezer bewaren of schudden. Indien ingevroren, moet de spuit in de koelkast worden ontdooid alvorens te worden gebruikt. Gooi een spuit die meer dan een keer is ingevroren weg.

- Bewaar de voorgevulde spuit in de oorspronkelijke doos om de spuit tegen licht te beschermen tot u deze gebruikt.

De voorgevulde spuit **NIET** gebruiken indien deze langer dan 72 uur op kamertemperatuur is gehouden. De voorgevulde spuit **NIET** schudden. Indien de spuit krachtig wordt geschud, kan de oplossing er schuimig uitzien en mag deze niet worden gebruikt.

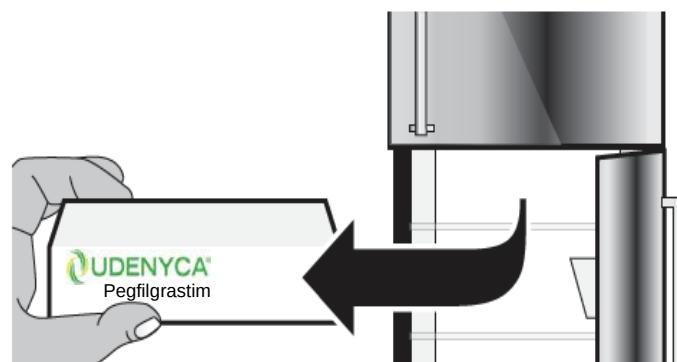
Het geneesmiddel **NIET** gebruiken indien u:

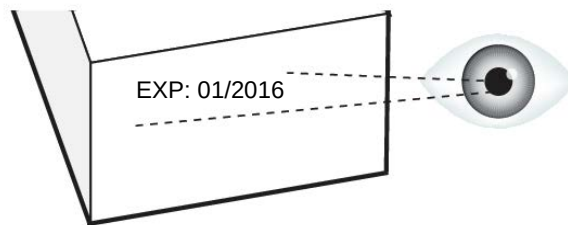
- allergisch bent voor pegfilgrastim of één van de andere stoffen in dit geneesmiddel.

Vorbereiding van de injectie

1 Neem de doos uit de koelkast en controleer de uiterste gebruiksdatum.

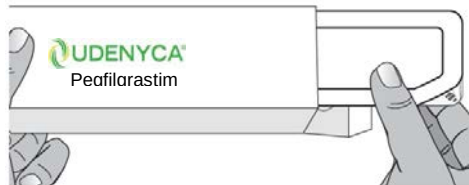
A: Neem de doos uit de koelkast en controleer de uiterste houdbaarheidsdatum op de doos (zie figuur 1). Gebruik de spuit **NIET** indien de uiterste houdbaarheidsdatum verstreken is. De laatste dag van de na EXP vermelde maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.





FIGUUR 1

B: Open de doos en haal de blisterverpakking met de spuit eruit (zie figuur 2).



FIGUUR 2

2 Laat het geneesmiddel op kamertemperatuur komen en leg andere benodigdheden klaar.

A: Leg de blisterverpakking op een vlak, proper oppervlak en laat de spuit gedurende ten minste 30 minuten op kamertemperatuur komen (zie figuur 3).



FIGUUR 3

Probeer **NIET** de spuit op een andere manier op te warmen, bijvoorbeeld in de magnetron, in warm water of door ze in het zonlicht te leggen.

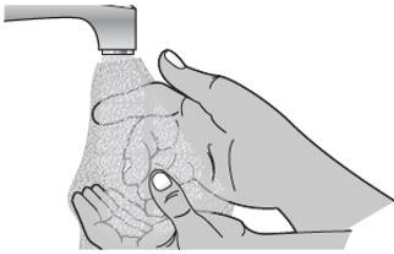
B: Leg de volgende benodigdheden klaar (zie figuur 4).



FIGUUR 4

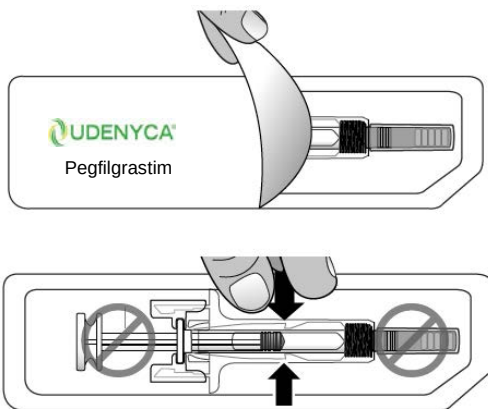
3 Was uw handen en haal de spuit uit de blisterverpakking.

A: Was uw handen met zeep en warm water (zie figuur 5).



FIGUUR 5

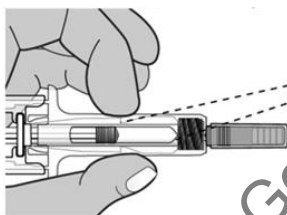
B: Haal de spuit als volgt uit de blisterverpakking: verwijder de bodem van de blisterverpakking en haal de spuit eruit door ze bij het midden van de romp van de spuit vast te pakken (zie figuur 6).
Neem de spuit **NIET** vast bij de zuiger, de zuigerkop of de naalddop.



FIGUUR 6

4 Controleer de spuit en de oplossing.

Controleer de oplossing via het controlevenstertje. De oplossing moet helder en kleurloos zijn. Een of meerdere luchtbelletjes in de spuit zijn normaal. U hoeft de lucht niet te verwijderen (zie figuur 7).



FIGUUR 7

Gebruik de spuit **NIET** indien de oplossing er verkleurd of troebel uitziet.
Gebruik de spuit **NIET** indien de oplossing klonten, schilfertjes of partikeltjes bevat.
Gebruik de spuit **NIET** indien deze er gebruikt of beschadigd uitziet.

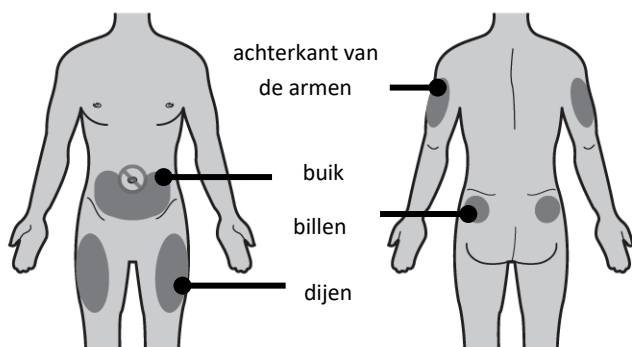
Keuze en reiniging van de injectieplaats

5 Kies een injectieplaats.

De aanbevolen injectieplaatsen voor een onderhuidse injectie zijn:

- de buik (uitgezonderd in een straal van 5 cm rond de navel)
- de dijen
- de achterkant van de armen
- de billen

(zie figuur 8)



FIGUUR 8

NIET injecteren in moedervlekken, littekens of op plaatsen waar de huid gevoelig, gekneusd, rood of hard is.

6 Reinig de injectieplaats.

Reinig de injectieplaats met een alcoholdoekje (zie figuur 9).

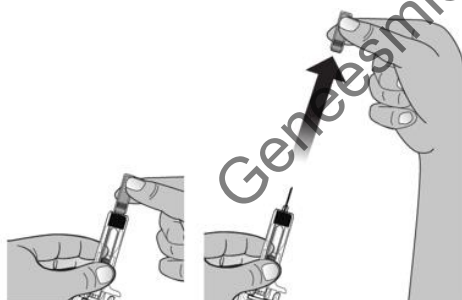


FIGUUR 9

Inspuiting van de dosis

7 Verwijder het dopje van de naald.

Trek het dopje er in een rechte beweging af (zie figuur 10).



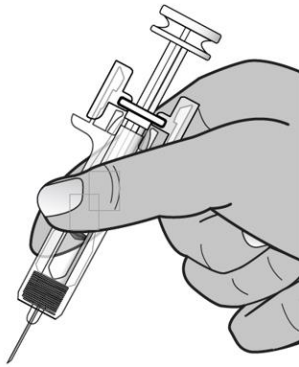
FIGUUR 10

Plaats het dopje **NIET** terug op de naald.

Gebruik de voorgevulde spuit **NIET** indien deze op de grond is gevallen nadat het dopje is verwijderd.

8 Plaats uw vingers.

Neem het lichaam van de spuit met uw duim en wijsvinger vast zoals een werppijltje (net onder de vingergrepen) (zie figuur 11).



FIGUUR 11

Raak de zuiger **NIET** aan en pak de spuit **NIET** vast boven de vingergrepen.

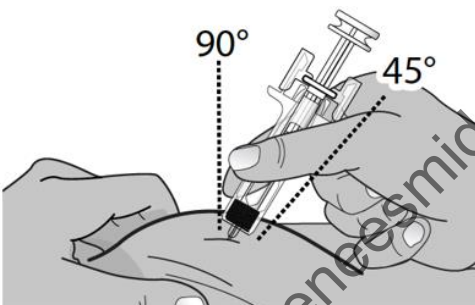
9 Knijp de huid samen en steek de naald erin.

A: Knijp met uw vrije hand de huid rond de injectieplaats samen (zie figuur 12).



FIGUUR 12

B: Steek de naald in een hoek van 45 tot 90 graden in de samengeknepen huid (zie figuur 13)

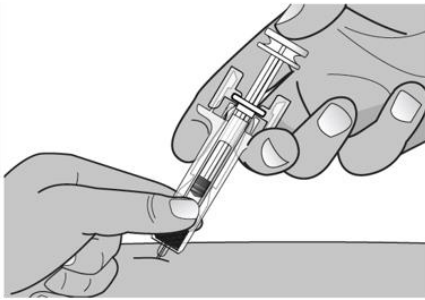


FIGUUR 13

Raak de zuigerkop **NIET** aan terwijl u de naald in de huid steekt.

C: Wanneer de naald volledig in de huid zit, laat u de samengeknepen huid los en neemt u met uw vrije hand de onderkant van de spuit goed vast.

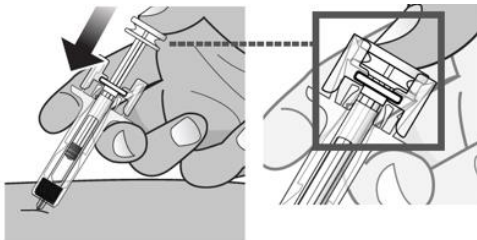
Neem dan met uw andere hand de injectiehouding aan, met de duim op de zuigerkop (zie figuur 14).



FIGUUR 14

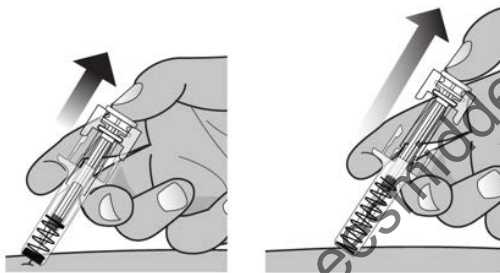
10 Druk de zuigerkop naar beneden om de dosis af te geven.

A: Druk met uw duim de zuigerkop langzaam en gelijkmatig naar beneden tot u niet meer verder kunt. Op die manier bent u zeker dat u de volledige dosis hebt gekregen (zie figuur 15).



FIGUUR 15

B: Terwijl de naald nog in de huid zit, trekt u uw duim langzaam terug waardoor de zuiger omhoogkomt. Hierdoor wordt de naald ingetrokken en veilig in de romp van de spuit opgeborgen. Beweeg vervolgens de spuit weg van de injectieplaats (zie figuur 16).



FIGUUR 16

C: Indien u bloeddruuppels op de injectieplaats ziet, druk dan zolang als nodig met een propje watten of een stukje verbandgaas op de injectieplaats.

11 Ontdoe u van de naald en behandel de injectieplaats.

Plaats onmiddellijk na de injectie de gebruikte naald in een container voor scherp afval (zie figuur 17).



FIGUUR 17

Gooi spuiten en losse naalden **NIET** bij uw huishoudelijk afval.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE IV

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
VOORWAARDEN VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor pegfilgrastim, heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Uit drie gerapporteerde gevallen bleek een causaal verband tussen de bijwerking Stevens-Johnson-syndroom en pegfilgrastim. Het aantal gevallen is klein, maar gezien de ernst van de bijwerking beveelt het PRAC aan dat de productinformatie dienovereenkomstig wordt bijgewerkt.

Het CHMP stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor pegfilgrastim is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het geneesmiddel dat pegfilgrastim bevat ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd