

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

Utgått markedsføringstillatelse

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

UDENYCA 6 mg injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 6 mg pegfilgrastim* i 0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning. Konsentrasjonen er 10 mg/ml basert kun på proteininnholdet**.

*Virkestoffet er et kovalent konjugat av filgrastim som blir produsert i *Escherichia coli*-celler ved rekombinant DNA-teknologi og polyetylenglykol (PEG).

**Konsentrasjonen er 20 mg/ml dersom PEG-enheten er inkludert.

Dette legemidlets potens bør ikke sammenlignes med potensen til andre pegylerte eller ikke-pegylerte proteiner av samme terapeutiske klasse. For nærmere informasjon, se pkt. 5.1.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 30 mg sorbitol

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs injeksjonsvæske, oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Reduksjon i varigheten av nøytropeni og forekomsten av febril nøytropeni hos voksne pasienter behandlet med cytotoksisk kjemoterapi for malignitet (med unntak av kronisk myelogen leukemi og myelodysplastiske syndromer).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med pegfilgrastim skal startes opp og overvåkes av lege med erfaring innen onkologi og/eller hematologi.

Dosering

En 6 mg dose (én ferdigfylt sprøyte) av pegfilgrastim anbefales for hver kjemoterapisyklus, gitt minst 24 timer etter cytotoksisk kjemoterapi.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av pegfilgrastim hos barn har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Ingen doseendring anbefales hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, inkludert pasienter med terminal nyresvikt.

Administrasjonsmåte

Pegfilgrastim injiseres subkutant. Injeksjonene skal gis i lår, mage eller overarm. For instruksjoner om håndtering av legemidlet før administrasjon, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller noen av hjelpestoffene.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal handelsnavnet til det administrerte legemidlet angis tydelig i pasientens journal.

Begrensede kliniske data indikerer en sammenlignbar effekt på tid til bedring for alvorlig nøytropeni fra pegfilgrastim til filgrastim hos pasienter med *de novo* akutt myelogen leukemi (AML) (se pkt. 5.1). De langvarige effektene av pegfilgrastim er imidlertid ikke fastslått for AML, og derfor skal legemidlet brukes med forsiktighet i denne pasientgruppen.

Granulocyt-kolonistimulerende faktorer (G-CSF) kan fremme vekst av myeloide celler *in vitro*, og lignende effekt kan ses på enkelte ikke-myeloide celler *in vitro*.

Sikkerhet og effekt av pegfilgrastim er ikke undersøkt hos pasienter med myelodysplastisk syndrom, kronisk myelogen leukemi og hos pasienter med sekundær AML. Legemidlet skal derfor ikke brukes til disse pasientene. Spesiell forsiktighet må utvises for å skille diagnosen blast-celle-transformasjon ved kronisk myelogen leukemi fra akutt myelogen leukemi.

Sikkerhet og effekt ved administrering av pegfilgrastim til pasienter med *de novo* AML i alder < 55 år med cytogenetikk t(15;17) er ikke fastslått.

Sikkerhet og effekt av pegfilgrastim er ikke undersøkt hos pasienter som mottar høydose-kjemoterapi. Dette legemidlet skal ikke benyttes til å øke dosen av cytotoksisk kjemoterapi utover fastslått doseringsregime.

Sikkerhet og effekt av pegfilgrastim ved mobilisering av progenitorceller i blodet hos pasienter eller friske donorer er ikke tilstrekkelig evaluert.

Økt hematopoetisk aktivitet i beinmargen som følge av behandling med vekstfaktor har vært forbundet med forbigående positive bildediagnostiske funn i skjelettet. Dette må tas med i betraktningen når man tolker bildediagnostiske funn av skjelettet.

Pulmonale bivirkninger

Det er rapportert om pulmonale bivirkninger, særlig interstitiell pneumoni, etter administrasjon av G-CSF. Pasienter som nylig har hatt lungeinfiltrater eller lungebetennelse, kan være utsatt for høyere risiko (se pkt. 4.8).

Lungesyntomer som hoste, feber og dyspné i forbindelse med radiologiske tegn på lungeinfiltrater og svekkelse av lungefunksjon sammen med økt nøytrofilitall kan være tidlige tegn på akutt lungesviktsyndrom (Acute Respiratory Distress Syndrome - ARDS). I slike tilfeller bør pegfilgrastim seponeres i samsvar med legens vurdering og passende behandling gis (se pkt. 4.8).

Glomerulonefritt

Det har vært rapportert om glomerulonefritt hos pasienter som har fått filgrastim og pegfilgrastim. Generelt sett opphørte glomerulonefritthendelsene etter dosereduksjon eller seponering av filgrastim og pegfilgrastim. Overvåking av urinalyse anbefales.

Kapillærlekkasjesyndrom

Det er rapportert om kapillærlekkasjesyndrom etter administrasjon av G-CSF, som kjennetegnes ved hypotensjon, hypoalbuminemi, ødem og hemokonsentrasjon. Pasienter som utvikler symptomer på kapillærlekkasjesyndrom, må overvåkes nøye og motta standard symptomatisk behandling, som kan inkludere behov for intensiv behandling (se pkt. 4.8).

Aortitt

Aortitt har vært rapportert etter administrasjon av G-CSF til friske individer og til kreftpasienter. Symptomene som ble rapportert omfattet feber, magesmerter, uvelhet, ryggsmarter og økt nivå av betennelsemarkører (f.eks. C-reaktivt protein og hvite blodceller). I de fleste tilfellene ble aortitt diagnostisert ved CT-scanning og opphørte stort sett etter seponering av G-CSF (se også pkt. 4.8).

Splenomegali og miltruftur

Mindre vanlige og generelt asymptomatiske tilfeller av splenomegali og mindre vanlige tilfeller av miltruftur, inkludert tilfeller med dødelig utgang, har vært rapportert etter administrasjon av pegfilgrastim (se pkt. 4.8). Miltstørrelsen må derfor overvåkes nøye (f.eks. ved klinisk undersøkelse, ultralyd). En miltruftur-diagnose bør vurderes hos pasienter som rapporterer om smerter i øvre del av venstre mageregion eller smerter ytterst i skulderen.

Trombocytopeni og anemi

Behandling med pegfilgrastim alene utelukker ikke trombocytopeni og anemi fordi full dose myelosuppressiv kjemoterapi opprettholdes i henhold til foreskrevet regime. Regelmessig overvåking av blodplatetallet og hematokrit anbefales. Det bør utvises varsomhet ved administrering av enkeltstående eller kombinerte kjemoterapimidler som er kjent for å forårsake alvorlig trombocytopeni.

Sigdcelleanemi

Sigdcellekrise har vært forbundet med bruk av pegfilgrastim hos pasienter med heterozygote tilstander uten anemi (sickle-cell trait) eller sigdcelleanemi (se pkt. 4.8). Leger skal derfor utvise forsiktighet når pegfilgrastim forskrives til pasienter med heterozygote tilstander uten anemi (sickle-cell trait) eller sigdcelleanemi. De skal overvåke relevante kliniske parametre og laboratoriestatus og være oppmerksom på en mulig sammenheng mellom dette legemidlet og forstørrelse av milten og vaso-okklusjon.

Leukocytose

Leukocyttall på $100 \times 10^9/l$ eller mer har vært observert hos mindre enn 1 % av de pasientene som får pegfilgrastim. Det har ikke vært rapportert bivirkninger som direkte kan tilskrives denne graden av leukocytose. En slik økning i leukocyter er forbigående, blir vanligvis observert 24 til 48 timer etter administrasjon og stemmer overens med de farmakodynamiske effektene av dette legemidlet. I tråd med de kliniske effektene og risiko for leukocytose bør leukocyttallet måles regelmessig under behandlingen. Dersom leukocyttallet overstiger $50 \times 10^9/l$ etter det forventet laveste punktet (nadir), skal dette legemidlet seponeres straks.

Overfølsomhet

Det er rapportert om overfølsomhet, herunder anafylaktiske reaksjoner, som har inntruffet ved innledende eller påfølgende behandling hos pasienter behandlet med pegfilgrastim. Pegfilgrastim må seponeres permanent hos pasienter med klinisk signifikant overfølsomhet. Ikke administrer pegfilgrastim til pasienter med kjent overfølsomhet for pegfilgrastim eller filgrastim. Ved alvorlige allergiske reaksjoner må det gis egnet terapi, med tett oppfølging av pasienten over flere dager.

Stevens-Johnson-syndrom

Stevens-Johnson-syndrom (SJS), som kan være livstruende eller dødelig, har i sjeldne tilfeller blitt rapportert ved behandling med pegfilgrastim. Hvis pasienten har utviklet SJS etter bruk av pegfilgrastim, må behandling med pegfilgrastim ikke på noe tidspunkt startes opp igjen hos denne pasienten.

Immunogenisitet

Som med alle terapeutiske proteiner er det et potensial for immunogenisitet. Hastigheten for generering av antistoffer mot pegfilgrastim er generelt lav. Binding av antistoffer forekommer som forventet ved alle biologiske midler, men de har pr. i dag ikke vært forbundet med nøytraliserende aktivitet.

Hjelpestoffer

Pegfilgrastim inneholder sorbitol. Pasienter med medfødt fruktoseintoleranse skal ikke bli gitt dette legemidlet.

Pegfilgrastim inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium pr. 6 mg dose, dvs. tilnærmet natriumfritt.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

På grunn av den potensielle sensitiviteten som myeloide celler med rask celledeling har overfor cytotoxisk kjemoterapi, skal pegfilgrastim gis minst 24 timer etter administrasjon av cytotoxisk kjemoterapi. I kliniske forsøk har pegfilgrastim trygt blitt gitt 14 dager før kjemoterapi. Samtidig bruk av pegfilgrastim og et cytostatikum har ikke vært evaluert hos pasienter. I dyremodeller er det påvist at samtidig bruk av pegfilgrastim og 5-fluorouracil (5-FU) eller andre antimetabolitter vist seg å forsterke myelosuppresjon.

Mulige interaksjoner med andre hematopoetiske vekstfaktorer og cytokiner er ikke spesifikt undersøkt i kliniske forsøk.

Muligheten for interaksjon med litium, som også fremmer frigjøring av nøytrofile celler, er ikke spesifikt undersøkt. Det foreligger ingen bevis for at en slik interaksjon skal være farlig.

Sikkerhet og effekt av pegfilgrastim er ikke vurdert hos pasienter som får kjemoterapi som er forbundet med forsinket myelosuppresjon, f.eks. nitrosoureaforbindelser.

Spesifikke interaksjons- og metabolismestudier er ikke utført, men kliniske forsøk har imidlertid ikke indikert noen interaksjon mellom pegfilgrastim og andre legemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrensede data på bruk av pegfilgrastim hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). UDENYCA anbefales ikke under graviditet og til fertile kvinner som ikke benytter prevensjon.

Amming

Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om utskillelse av pegfilgrastim/metabolitter i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spebarn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med UDENYCA skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Pegfilgrastim påvirket ikke reproduksjonsevnen eller fertiliteten hos hann- eller hunnrotter ved kumulative ukentlige doser som var omkring 6 til 9 ganger høyere enn anbefalt human dose (basert på kroppsareal) (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

UDENYCA har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene var skjelettsmerter (svært vanlige) og muskel-/ skjelettsmerter (vanlige). Skjelettsmerten var vanligvis mild til moderat i alvorlighetsgrad, forbigående og kunne hos de fleste pasientene kontrolleres med vanlige analgetika.

Hypersensitivitetsreaksjoner, inkludert hudutslett, urtikaria, angioødem, dyspné, erytem, rødming og hypotensjon har oppstått både ved innledende behandling og vedlikeholdsbehandling med pegfilgrastim (mindre vanlige). Alvorlige allergiske reaksjoner, deriblant anafylaksi, kan oppstå hos pasienter som får pegfilgrastim (mindre vanlige) (se pkt. 4.4).

Kapillærlekkasjesyndrom, som kan være livstruende hvis behandling forsinkes, har vært rapportert som mindre vanlig hos kreftpasienter som fikk kjemoterapi etter administrasjon av G-CFS: se pkt. 4.4 og avsnittet "Beskrivelse av utvalgte bivirkninger" nedenfor.

Aortitt (sjeldne) (se pkt. 4.4).

Splenomegali, vanligvis asymptomatisk, er mindre vanlig.

Miltruatur, inkludert enkelte tilfeller med dødelig utgang, har vært rapportert som mindre vanlig etter administrering av pegfilgrastim (se pkt. 4.4).

Mindre vanlige pulmonale bivirkninger, inkludert interstitiell pneumoni, lungeødem, lungeinfiltrater og lungefibrose, er blitt rapportert. I mindre vanlig grad har slike tilfeller ført til respirasjonssvikt eller lungesviktsyndrom (ARDS), som kan være dødelig (se pkt. 4.4).

Isolerte tilfeller av sigdcellekrise har vært rapportert hos pasienter med heterozygote tilstander uten anemi (sickle-cell trait) eller sigdcelleanemi (mindre vanlig hos pasienter med sigdcelleanemi) (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Dataene i tabellen nedenfor beskriver bivirkninger rapportert i klinisk utprøving og ved spontan rapportering. Bivirkningene rangeres etter hyppighet med bruk av følgende konvensjoner: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) samt ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver hyppighetsgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

MedDRA Organklasse	Bivirkninger				
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Trombocytopeni ¹ Leukocytose ¹	Sigdcellekrise ² ; Splenomegali ² ; Miltrupty ²		
Forstyrrelser i immunsystemet			Hypersensitivitetsreaksjoner; Anafylaksi		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			Forhøyet urinsyre		
Nevrologiske sykdommer	Hodepine ¹				
Karsykdommer			Kapillærlekkasjesyndrom ¹	Aortitt ²	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Lungesviktsyndrom ² ; Pulmonale bivirkninger (interstitiell pneumoni, lungeødem, lungeinfiltrater og lungefibrose) Hemoptyse	Lungeblødning ²	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme ¹				
Hud- og underhudssykdommer			Sweets syndrom (akutt febril dermatose) ^{1,2} ; Kutan vaskulitt ^{1,2} ;	Stevens-Johnson-syndrom	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Skjelettsmerter	Muskel-/skjelettsmerter (myalgi, artralgi, smerter i ekstremiteter, ryggsmerte, muskel-/skjelettsmerter, nakkesmerter)			
Sykdommer i nyre og urinveier			Glomerulonefritt ²		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Smerte på injeksjonsstedet ¹ Brystsmerter, ikke hjerte-relaterte	Reaksjoner ved injeksjonsstedet ²		
Undersøkelser			Forhøyet verdier for laktatdehydrogenase og alkalisk fosfatase ¹ ; Forbigående forhøyet verdier for LFT-er for ALAT or ASAT ¹		

¹ Se avsnittet “Beskrivelse av utvalgte bivirkninger” nedenfor.

² Denne bivirkningen ble identifisert gjennom overvåkning etter markedsføring, men ikke observert i randomiserte, kontrollerte kliniske studier hos voksne. Frekvenskategorien er anslått ut fra en statistisk beregning basert på 1576 pasienter som fikk pegfilgrastim i ni randomiserte kliniske forsøk.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Mindre vanlige tilfeller av Sweets syndrom har vært rapportert, selv om underliggende hematologiske maligniteter kan spille en rolle i noen tilfeller.

Det har vært rapportert om mindre vanlige tilfeller av kutan vaskulitt hos pasienter behandlet med pegfilgrastim. Mekanismen bak utvikling av vaskulitt hos pasienter behandlet med pegfilgrastim er ikke kjent.

Reaksjoner på injeksjonsstedet, deriblant erytem på injeksjonsstedet (mindre vanlige) og smerter på injeksjonsstedet (vanlige), har forekommet ved innledende behandling eller vedlikeholdsbehandling med pegfilgrastim.

Vanlige tilfeller av leukocytose (leukocyttall $> 100 \times 10^9/l$) har vært rapportert (se pkt. 4.4).

Reversibel, mild til moderat økning i urinsyre og alkalisk fosfatase, uten tilknyttede kliniske effekter, forekom mindre vanlig. Reversibel, mild til moderat økning i laktatdehydrogenase, uten tilknyttede kliniske effekter, forekom mindre vanlig hos pasienter som fikk pegfilgrastim etter cytotoxisk kjemoterapi.

Kvalme og hodepine ble svært vanlig observert hos pasienter som fikk kjemoterapi.

Mindre vanlige tilfeller av forhøyede leverfunksjonstester (LFT) for alaninaminotransferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT) er observert hos pasienter som hadde fått pegfilgrastim etter cytotoxisk kjemoterapi. Disse forhøyningene er forbigående, og verdiene går tilbake til baseline.

Vanlige tilfeller av trombocytopeni er rapportert.

Tilfeller av kapillærlekkasjesyndrom er rapportert etter oppstart av markedsføring ved bruk av G-CSF. Disse har generelt oppstått hos pasienter med fremskredne, ondartede sykdommer, sepsis, som bruker flere kjemoterapeutiske legemidler eller gjennomgår aferese (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Erfaringer hos barn er begrenset. Det er observert en høyere frekvens av alvorlige bivirkninger hos yngre barn, alder 0–5 år (92 %), sammenlignet med eldre barn på henholdsvis 6–11 år og 12–21 år (80 % og 67 %) og voksne. Den vanligste bivirkningen som ble rapportert, var skjelettsmerte (se pkt. 5.1 og 5.2).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Enkeldoser på 300 mikrog/kg er blitt administrert subkutant til et begrenset antall friske frivillige og pasienter med ikke-småcellet lungekreft uten alvorlige bivirkninger. Bivirkningene lignet dem som ble observert hos forsøkspersoner som fikk lavere doser av pegfilgrastim.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: immunstimulerende midler, kolonistimulerende faktorer. ATC-kode: L03AA13

G-CSF er et glykoprotein som regulerer produksjonen og frigjøringen av nøytrofile fra benmargen. Pegfilgrastim er et kovalent konjugat av rekombinant humant G-CSF (r-metHuG-CSF) med et enkelt 20 kD polyetylen glykol (PEG)-molekyl. Pegfilgrastim er en form av filgrastim som gir en forlenget frisetting på grunn av nedsatt clearance via nyrene. Pegfilgrastim og filgrastim er vist å ha identiske virkningsmekanismer. De gir en markert økning av nøytrofiltall i perifert blod innen 24 timer, med små økninger i monocytter og/eller lymfocytter. I likhet med filgrastim viser nøytrofile som er produsert som respons på pegfilgrastim, normal eller økt funksjon ved tester av kjemotaktisk og fagocytisk funksjon. I likhet med andre hematopoetiske vekstfaktorer har G-CSF vist *in vitro*-stimulerende egenskaper på humane endotelceller. G-CSF kan fremme vekst av myeloide celler, inkludert maligne celler, *in vitro*, lignende effekt kan ses på enkelte ikke-myeloide celler *in vitro*.

I to randomiserte, dobbeltblinde, pivotale studier med pasienter med høyrisiko brystkreft i stadium II-IV som fikk myelosuppressiv kjemoterapi bestående av doksorubicin og docetaxel, reduserte bruk av pegfilgrastim, gitt som én enkelt dose per syklus, både varigheten av nøytropeni og forekomsten av febril nøytropeni i tilsvarende grad som det som ble observert ved daglig administrasjon av filgrastim (en median på 11 daglige administrasjoner). Ved fravær av vekstfaktorstøtte er dette regimet rapportert å resultere i gjennomsnittlig varighet av nøytropeni grad 4 på 5 til 7 dager og 30-40 % forekomst av febril nøytropeni. I en studie (n = 157) der det ble anvendt 6 mg fast dose av pegfilgrastim, var gjennomsnittlig varighet av grad 4 nøytropeni i pegfilgrastimgruppen 1,8 dager sammenlignet med 1,6 dager for filgrastimgruppen (forskjell på 0,23 dager, 95 % KI (konfidensintervall) 0,15; 0,63). For hele studien var hyppigheten av febril nøytropeni 13 % hos pegfilgrastim-behandlede pasienter sammenlignet med 20 % hos filgrastim-behandlede pasienter (forskjell på 7 %, 95 % KI på -19 %, 5 %). I en annen studie (n = 310) der det ble anvendt en vektjustert dose (100 mikrog/kg), var gjennomsnittlig varighet av grad 4 nøytropeni i pegfilgrastimgruppen 1,7 dager sammenlignet med 1,8 dager for filgrastimgruppen (forskjell på 0,03 dager, 95 % KI (konfidensintervall) -0,36, 0,30). Total forekomst av febril nøytropeni var 9 % blant pasientene behandlet med pegfilgrastim, og 18 % blant pasientene behandlet med filgrastim (forskjell på 9 %, 95 % KI på 16,8 %, -1,1 %).

I en placebokontrollert, dobbeltblind studie av pasienter med brystkreft ble effekten av pegfilgrastim på forekomsten av febril nøytropeni evaluert etter administrasjon av et kjemoterapiregime forbundet med en hyppighet av febril nøytropeni på 10 - 20% (docetaxel 100 mg/m² hver 3. uke i 4 sykluser). 928 pasienter ble randomisert til å motta én enkelt dose av enten pegfilgrastim eller placebo ca. 24 timer (dag 2) etter kjemoterapi i hver syklus. Forekomsten av febril nøytropeni var lavere for pasienter randomisert til å motta pegfilgrastim sammenlignet med placebo (1 % versus 17 %, p < 0,001). Forekomsten av sykehusinnleggelse og bruk av intravenøs infeksjonsbehandling i tilknytning til en klinisk diagnose med febril nøytropeni var lavere i pegfilgrastimgruppen sammenlignet med placebo (1 % versus 14 %, p < 0,001; og 2 % versus 10 %, p < 0,001).

I en mindre (n = 83), randomisert, dobbeltblind fase II-studie av pasienter som fikk kjemoterapi for *de novo* akutt myelogen leukemi, ble pegfilgrastim (enkelt dose på 6 mg) sammenlignet med filgrastim, administrert under induksjon med kjemoterapi. Median tid til bedring fra alvorlig nøytropeni ble anslått til 22 dager i begge behandlingsgruppene. Langtidsutfallet ble ikke undersøkt (se pkt. 4.4).

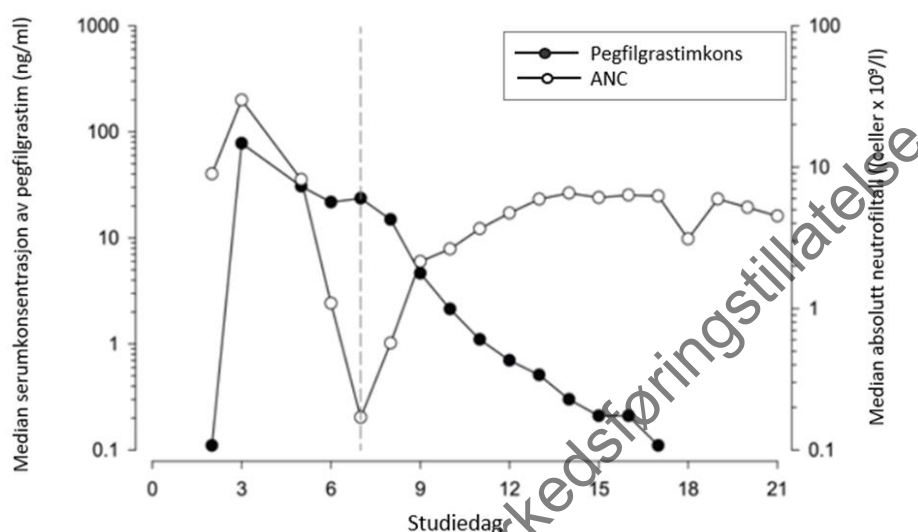
I en (n = 37) multisenter, randomisert, åpen fase II-studie av pediatriske pasienter med sarkom, som fikk 100 mikrog/kg pegfilgrastim etter syklus 1 med kjemoterapi med vinkristin, doksorubicin og syklofosamid (VAdriaC/IE), ble det observert alvorlig nøytropeni (nøytrofile < 0,5 x 10⁹) av lengre varighet blant yngre barn i alderen 0–5 år (8,9 dager) sammenlignet med blant eldre barn i alder 6–11 år og 12–21 år (henholdsvis 6 dager og 3,7 dager) og voksne. I tillegg ble det observert en høyere

forekomst av febril nøyтроpeni hos yngre barn i alderen 0 - 5 år (75 %) sammenlignet med eldre barn i alderen 6 - 11 år og 12–21 år (henholdsvis 70 % og 33 %) og voksne (se pkt. 4.8 og 5.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Maksimal serumkonsentrasjon av pegfilgrastim oppnås 16 til 120 timer etter dosering med én enkelt subkutan dose av pegfilgrastim, og serumkonsentrasjonene av pegfilgrastim opprettholdes gjennom perioden med nøyтроpeni etter myelosuppressiv kjemoterapi. Elimineringen av pegfilgrastim er ikke-lineær med hensyn til dose. Serumclearance av pegfilgrastim synker med økende dose. Pegfilgrastim ser ut til hovedsakelig å elimineres via nøyтроfilmediert clearance. Denne blir mettet ved høyere doser. Serumkonsentrasjonen av pegfilgrastim synker raskt når man får en stigning i antall nøyтроfile granulocytter, noe som er i samsvar med en selvregulerende clearancemekanisme (se figur 1).

Figur 1. Profil for median pegfilgrastimkonsentrasjon i serum og absolutt nøyтроfilitall (ANC) hos pasienter behandlet med kjemoterapi etter én enkelt 6 mg injeksjon



På grunn av mekanismen for nøyтроfilmediert clearance er det ikke forventet at farmakokinetikken for pegfilgrastim påvirkes av nedsatt nyre- eller leverfunksjon. En åpen enkeltdosestudie (n = 31) viste at nedsatt nyrefunksjon på ulike stadier, inkludert terminal nyresykdom, ikke hadde noen påvirkning på pegfilgrastims farmakokinetikk.

Eldre

Begrensede data tyder på at farmakokinetikken for pegfilgrastim hos eldre individer (> 65 år) ligner den hos voksne.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til pegfilgrastim ble undersøkt hos 37 pediatriske pasienter med sarkom, som fikk 100 mikrog/kg pegfilgrastim etter fullført VAdriaC/IE-kjemoterapi. Den yngste aldersgruppen (0 - 5 år) hadde en høyere gjennomsnittlig eksponering for pegfilgrastim (AUC) ($\pm$ standardavvik) ($47,9 \pm 22,5$ mikrog·t/ml) enn eldre barn i alderen 6–11 år og 12–21 år (henholdsvis $22,0 \pm 13,1$ mikrog·t/ml og $29,3 \pm 23,2$ mikrog·t/ml) (se pkt. 5.1). Med unntak av den yngste aldersgruppen (0 - 5 år) så det ut til at gjennomsnittlig AUC hos de pediatriske forsøkspersonene lignet på det hos voksne pasienter med høyrisiko brystkreft i stadium II–IV, som fikk 100 mikrog/kg pegfilgrastim etter fullført behandling med doksorubicin/docetaxel (se pkt. 4.8 og 5.1).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data fra konvensjonelle studier av toksisitet etter gjentatt dosering avslørte forventede farmakologiske effekter inkludert økning i leukocytall, myeloid hyperplasi i benmarg, ekstramedullær hematopoese og forstørret milt.

Det ble ikke observert bivirkninger hos avkom av drektige rotter som fikk pegfilgrastim subkutan, men hos kaniner er pegfilgrastim påvist å forårsake embryotoksisitet / føtal toksisitet (tap av foster) ved kumulative doser på omkring 4 ganger anbefalt human dose, noe som ikke ble sett da drektige kaniner ble eksponert for anbefalt human dose. I rotte-studier ble det vist at pegfilgrastim kan gå over i placenta. Studier på rotter har vist at reproduksjonsevne, fertilitet, østrussyklus, dager mellom parring og coitus og intrauterin overlevelse ikke ble påvirket av subkutan administrert pegfilgrastim. Det er ikke kjent hvilken betydning disse funnene har for mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumacetattrihydrat (for justering av pH)
Eddiksyre (for justering av pH)
Sorbitol (E420)
Polysorbat 20
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler, og spesielt ikke natriumkloridoppløsninger.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelse

Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C).

UDENYCA kan utsettes for romtemperatur (høyst 30 °C) i maksimalt én enkelt periode på opptil 72 timer. Etter oppbevaring i romtemperatur i mer enn 72 timer, skal det kastes.

Skal ikke fryses. Tilfeldig eksponering for frysetemperaturer for én enkelt periode på mindre enn 24 timer påvirker ikke stabiliteten til pegfilgrastim negativt.

Oppbevar beholderen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ferdigfylt sprøyte med en belagt bromobutyl gummipropp og nål i rustfritt stål med automatisk nålebeskyttelse.

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning.

Pakningsstørrelse: Hver kartong inneholder 1 ferdigfylt sprøyte med en automatisk nålebeskyttelse i en blisterpakning.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Før bruk må legemidlet kontrolleres visuelt med tanke på synlige partikler. Kun klar og fargeløs oppløsning skal injiseres.

Kraftig risting kan føre til at pegfilgrastim aggregerer og dermed blir biologisk inaktivt.

La den ferdigfylte sprøyten nå romtemperatur før injeksjonen foretas.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall skal destrueres i samsvar med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1303/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. september 2018

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

KBI Biopharma, Inc.
2500 Central Avenue
Boulder
Colorado
80301
USA

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I: Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringstillatelse

A. MERKING

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

UDENYCA 6 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
pegfilgrastim

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 6 mg pegfilgrastim i 0,6 ml, oppløsning.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumacetat, sorbitol (E420), polysorbat 20, vann til injeksjonsvæsker. For nærmere informasjon, se pakningsvedlegget.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte (0,6 ml)

1 ferdigfylt sprøyte med automatisk nålebeskyttelse, til engangsbruk.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Viktig: Les pakningsvedlegget før bruk / før du håndterer den ferdigfylte sprøyten.
Til subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Unngå kraftig risting.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Den ferdigfylte sprøyten oppbevares i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

ERA Consulting GmbH
Lange Strasse 70
29664 Walsrode
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/18/1303/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

UDENYCA

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

ETIKETT PÅ BRETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

UDENYCA 6 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
pegfilgrastim

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ERA Consulting GmbH
Lange Strasse 70
29664 Walsrode
Tyskland

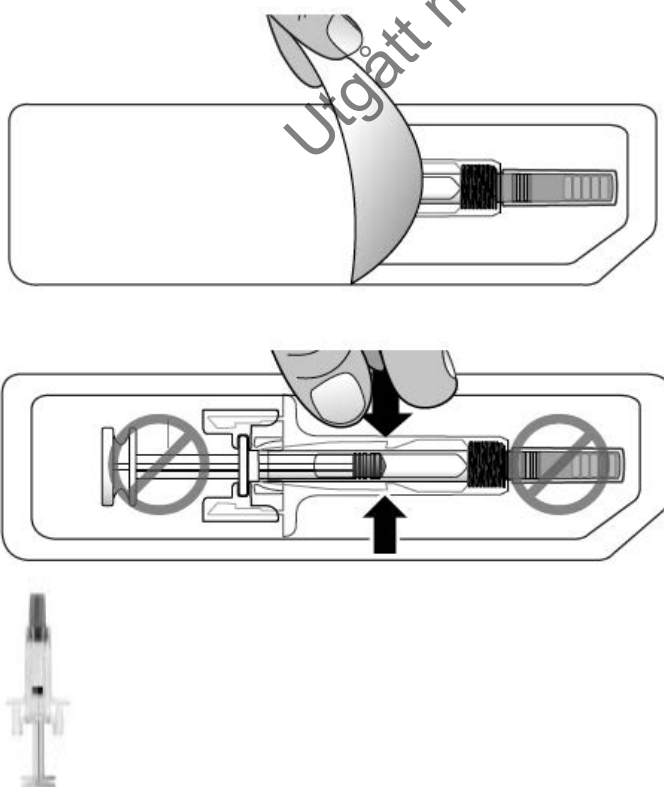
3. UTLØPSDATO

Utløpsdato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET



**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT TIL SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

UDENYCA 6 mg
pegfilgrastim
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

Utløpsdato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,6 ml

6. ANNET

ERA, GmbH - Tyskland

Utgått markedsføringstillatelse

B. PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringstillatelse

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

UDENYCA 6 mg injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte pegfilgrastim

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva UDENYCA er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker UDENYCA
3. Hvordan du bruker UDENYCA
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer UDENYCA
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva UDENYCA er og hva det brukes mot

UDENYCA inneholder virkestoffet pegfilgrastim. Pegfilgrastim er et protein som produseres ved bioteknologi i en bakterie som kalles *E. coli* etterfulgt av konjugering med polyetylen glykol (PEG). Det tilhører en gruppe proteiner som kalles cytokiner. Proteindelen ligner veldig på naturlige proteiner som produseres av kroppen selv.

Legemidlet brukes til å forkorte varigheten av nøytropeni (for få hvite blodceller) og redusere forekomsten av febril nøytropeni (for få hvite blodceller og feber), som kan oppstå ved bruk av cytotoxisk kjemoterapi (legemidler som ødelegger raskt voksende celler). Hvite blodceller er viktige da de er med på å bekjempe infeksjoner. Disse cellene er veldig følsomme overfor effekten av kjemoterapi, som kan medføre at antallet slike celler i kroppen reduseres. Dersom nivået av hvite blodceller synker til et lavt nivå, kan det hende at det ikke er nok igjen i kroppen til å bekjempe bakterier, og du kan ha økt risiko for infeksjon.

Legen din har gitt deg UDENYCA for å hjelpe benmargen (del av skjelettet som lager blodceller) til å produsere flere hvite blodceller som hjelper kroppen med å bekjempe infeksjoner.

2. Hva du må vite før du bruker UDENYCA

Bruk ikke UDENYCA

- dersom du er allergisk overfor pegfilgrastim, filgrastim eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker UDENYCA dersom du:

- får en allergisk reaksjon, herunder svakhetsfølelse, blodtrykksfall, pustevansker, opphovning i ansiktet (anafylakse), rødhet og rødming, hudutslett og kløende hudområder.
- får hoste, feber og problemer med å puste. Dette kan være et tegn på akutt lungesviktsyndrom (ARDS).
- får en eller flere av disse bivirkningene, eller en kombinasjon av dem:
 - hevelse eller oppblåsthet, som kan være forbundet med sjeldnere vannlating, problemer med å puste, oppblåst mage og metthetsfølelse og en generell følelse av tretthet
 Dette kan være symptomer på en tilstand som kalles "kapillært lekkasjesyndrom", som medfører at blod lekker ut i kroppen fra de små blodkarene. Se avsnitt 4.
- får smerter i øvre del av magen på venstre side eller smerter ytterst i skulderen. Dette kan være et tegn på et problem med milten (splenomegali).
- nylig har hatt en alvorlig lungeinfeksjon (pneumoni), væske i lungene (lungeødem), betennelse i lungene (interstitiell lungesykdom) eller et unormalt resultat ved røntgenbilde av brystet (lungeinfiltrasjon).
- vet at du har endringer i antall blodlegemer (f.eks. økning i antall hvite blodlegemer eller anemi) eller redusert antall blodplater, som reduserer blodets evne til å levre seg (trombocytopeni). Legen kan ønske å kontrollere dette oftere enn vanlig.
- har sigdcelleanemi. Legen kan ønske å overvåke tilstanden din tettere enn vanlig.
- dersom du får plutselige tegn på allergi, som hudutslett, kløe eller blemmer i huden, hevelser i ansikt, lepper, tunge eller andre deler av kroppen, kortpustethet, hvesende pust eller pusteproblemer. Dette kan være tegn på en alvorlig allergisk reaksjon.
- betennelse i aorta (den store blodåren som transporterer blodet fra hjertet til kroppen) har vært rapportert i sjeldne tilfeller hos kreftpasienter og friske donorer. Symptomene kan omfatte feber, magesmerter, uvelhet, ryggsmarter og økte verdier for betennelsesmarkører. Gi beskjed til legen dersom du får slike symptomer.

Legen vil regelmessig ta blod- og urinprøver av deg fordi UDENYCA kan skade de små filtrene i nyrene (glomerulonefritt).

Det har blitt rapportert alvorlige hudreaksjoner (Stevens-Johnson-syndrom) ved bruk av UDENYCA. Stopp å bruke UDENYCA og oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart, hvis du får noen av symptomene som er beskrevet i pkt. 4.

Rådfør deg med legen når det gjelder risikoen for å utvikle blodkreft. Dersom du utvikler eller har høy risiko for å utvikle blodkreft, skal du ikke bruke UDENYCA, med mindre legen gir deg beskjed om det.

Manglende respons på pegfilgrastim

Hvis du opplever manglende respons eller at du får dårligere respons på behandlingen med pegfilgrastim, vil legen undersøke årsakene til dette, og også se på om du har utviklet antistoffer som nøytraliserer aktiviteten til pegfilgrastim.

Andre legemidler og UDENYCA

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet.

UDENYCA har ikke blitt utprøvd hos gravide kvinner. Det er viktig at du forteller legen dersom du:

- er gravid
- tror du er gravid
- planlegger å bli gravid

Informert legen dersom du blir gravid under behandling med UDENYCA.

Dersom ikke legen gir deg beskjed om noe annet, må du slutte å amme dersom du bruker UDENYCA.

Kjøring og bruk av maskiner

UDENYCA har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

UDENYCA inneholder sorbitol (E420) og natriumacetat

UDENYCA inneholder sorbitol (en type sukker). Sorbitol er en kilde til fruktose. Hvis legen har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, eller du har fått diagnosen medfødt fruktoseintoleranse, en sjelden, arvelig sykdom som gjør at du ikke kan bryte ned fruktose, må du snakke med legen din før du tar dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium pr. 6 mg dose, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker UDENYCA

UDENYCA kan brukes av voksne fra 18 år og oppover.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Dosering

Den vanlige dosen er 6 mg subkutan injeksjon (injeksjon under huden) med en ferdigfylt sprøyte. Den skal gis minst 24 timer etter siste dose med kjemoterapi på slutten av hver behandlingsrunde.

Ikke rist UDENYCA kraftig, da dette kan påvirke legemidlets virkning.

Injeksjon av UDENYCA på egenhånd

Legen kan bestemme at det er mest praktisk for deg å injisere UDENYCA selv. Legen eller en sykepleier vil vise deg hvordan du injiserer på deg selv. Du må ikke prøve å injisere selv dersom du ikke har fått opplæring.

Ytterligere informasjon om hvordan du selv injiserer UDENYCA, finner du i den siste delen av dette pakningsvedlegget.

Dersom du tar for mye UDENYCA

Dersom du bruker for mye UDENYCA, må du kontakte lege, apotek eller sykepleier.

Dersom du har glemt å ta UDENYCA

Dersom du har glemt å ta en dose UDENYCA, må du kontakte legen for å diskutere når du skal injisere neste dose.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Gi beskjed til legen øyeblikkelig dersom du får noen av følgende eller en kombinasjon av følgende bivirkninger:

- hevelse eller oppblåsthet, som kan være forbundet med sjeldnere vannlating, problemer med å puste, oppblåst mage og metthetsfølelse og en generell følelse av tretthet. Disse symptomene utvikler seg generelt raskt.

Dette kan være symptomer på en mindre vanlig tilstand som kalles “kapillærlekkasjesyndrom”, som fører til at det lekker blod ut i kroppen fra de mindre blodkarene, og krever øyeblikkelig legehjelp.

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- skjelettsmerter. Legen vil fortelle deg hva du kan bruke for å lindre skjelettsmertene
- kvalme og hodepine

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- smerter på injeksjonsstedet
- generelle smerter og verk i ledd og muskler
- det kan oppstå en del endringer i blodet, men disse vil bli oppdaget ved rutinemessige blodprøver
Antallet hvite blodceller kan bli høyere i en kort periode. Du kan få redusert blodplatetall, noe som gjør at du lettere får blåmerker

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- allergilignende reaksjoner, inkludert rødhet og rødming, hudutslett og kløende hevelser i huden
- alvorlige allergiske reaksjoner, deriblant anafylaksi (slapphet, blodtrykksfall, vanskeligheter med å puste, hevelse i ansiktet)
- forstørret milt
- miltruftur Noen tilfeller av miltruftur har hatt dødelig utgang. Det er viktig at du kontakter legen umiddelbart hvis du føler smerter i øvre venstre side av mageregionen eller smerter i venstre skulder, ettersom dette kan ha forbindelse med problemer med milten
- pustevansker Hvis du har hoste, feber eller pustevansker, må du gi legen beskjed om dette
- Sweets syndrom (plommefargede, smertefulle hevelser på armer og ben, og noen ganger i ansiktet og på halsen, kombinert med feber) har forekommet, men andre faktorer kan spille en rolle her
- kutan vaskulitt (betennelse i blodårene i huden)
- skade på de små filterne i nyrene (glomerulonefritt)
- rødhet på injeksjonsstedet
- hoste opp blod (hemoptyse)

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer):

- betennelse i aorta (hovedpulsåren), se avsnitt 2
- blødning i lungene
- Stevens-Johnson-syndrom, kan vises på kroppen som røde, målskivelignende eller runde flekker, ofte med blemmer i midten, hudavskalling og sår i munn, hals, nese og øyne samt på kjønnsorganer. Slike alvorlige hudutslett innledes ofte med feber og influensalignende symptomer. Stopp å bruke UDENYCA hvis du får slike symptomer, og ta kontakt med lege eller oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart. Se også pkt. 2.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også rapportere bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer UDENYCA

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og sprøytetiketten etter utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).

Du kan ta UDENYCA ut av kjøleskapet og oppbevare den i romtemperatur (høyst 30 °C) i høyst 72 timer. Så snart en sprøyte er tatt ut av kjøleskapet og har nådd romtemperatur (høyst 30 °C), må den enten brukes i løpet av 72 timer eller kastes.

Skal ikke fryses. UDENYCA kan brukes hvis den har vært tilfeldig frosset i én enkelt periode på mindre enn 24 timer.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Bruk ikke dette legemidlet hvis innholdet er uklart eller du ser partikler.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetningen av UDENYCA

- Virkestoff er pegfilgrastim. Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 6 mg pegfilgrastim i 0,6 ml oppløsning.
- Andre innholdsstoffer er eddiksyre og natriumacetat (for pH-justering), sorbitol (E420), polysorbat 20 og vann til injeksjonsvæsker. Se avsnitt 2.

Hvordan UDENYCA ser ut og innholdet i pakningen

UDENYCA er en klar, fargeløs injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte (6 mg/0,6 ml).

Hver pakning inneholder 1 ferdigfylt sprøyte av glass med påsatt nål i rustfritt stål og nålehet. Sprøytene er utstyrt med automatisk nålebeskyttelse.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert i

Andre kilder til informasjon

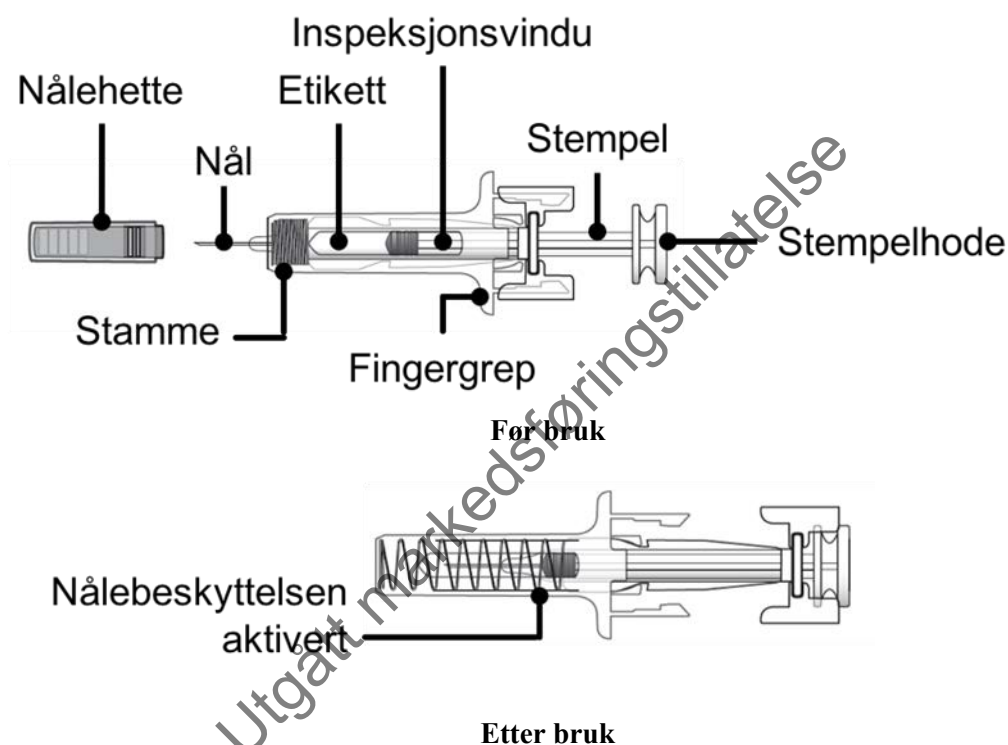
Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Bruksanvisning:

Denne delen inneholder informasjon om hvordan du skal utføre en injeksjon med UDENYCA på egenhånd. Det er viktig at du ikke prøver dette selv med mindre du har fått opplæring fra lege, sykepleier eller apotek. Hvis du har spørsmål om hvordan du skal gjøre det, spør om hjelp hos lege, sykepleier eller apotek.

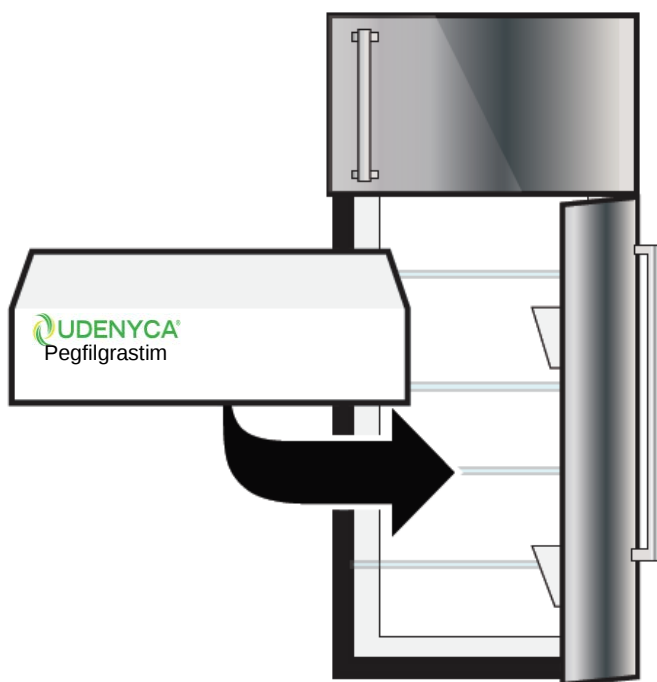
Beskrivelse av den ferdigfylte sprøyten med automatisk nålebeskyttelse

- Det er viktig at du leser instruksjonene før du bruker sprøyten slik at du forstår hvordan du skal utføre injeksjonen.
- Dette legemidlet leveres som en ferdigfylt sprøyte til engangsbruk, som inneholder en enkeltdose. Sprøyten må kastes etter at injeksjonen er satt.
- Sprøyten har en automatisk nålebeskyttelse som dekker nålen etter at legemidlet er injisert og som er utformet for å forhindre skader fra nålestikk.



Informasjon om oppbevaring

- De ferdigfylte sprøytene skal oppbevares i kjøleskap mellom 2°C til 8°C i den originale emballasjen.



Den ferdigfylte sprøyten **SKAL IKKE** fryses eller ristes. Hvis den er frosset skal den tines i kjøleskapet før administrasjon. Sprøyten skal kastes hvis den har vært frosset mer enn én gang.

- Den ferdigfylte sprøyten skal oppbevares i den originale emballasjen for å beskytte den mot lys helt til du er klar til å bruke den.

Den ferdigfylte sprøyten **SKAL IKKE** brukes hvis den har vært i romtemperatur i mer enn 72 timer.

Den ferdigfylte sprøyten **SKAL IKKE** ristes. Hvis den ristes kraftig, kan det dannes skum i oppløsningen og den ferdigfylte sprøyten skal da ikke brukes.

Dette legemidlet **SKAL IKKE** brukes hvis du er:

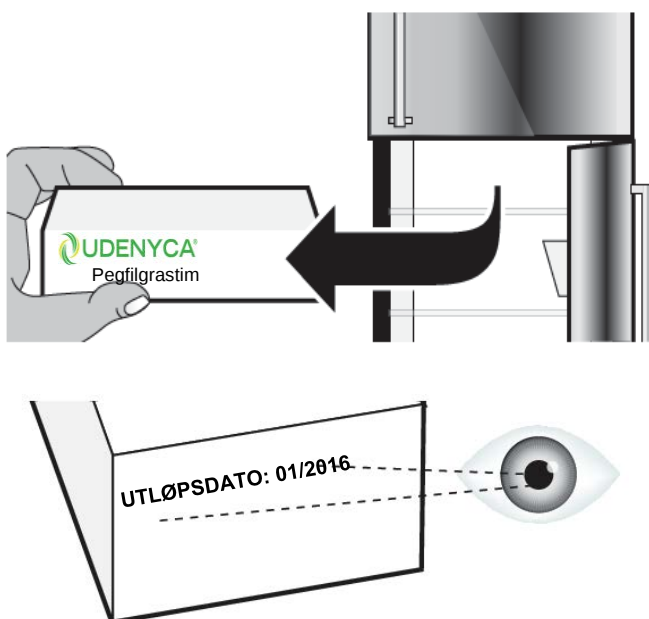
- Allergisk mot pegfilgrastim eller noen av de andre innholdsstoffene.

Forberedelse før injeksjon

1 Ta kartongen ut av kjøleskapet og kontroller utløpsdatoen.

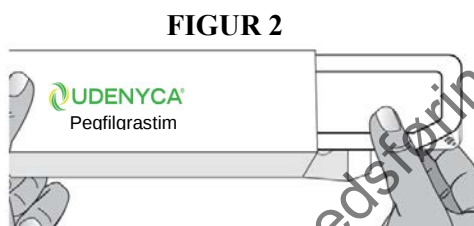
A: Ta kartongen ut av kjøleskapet og kontroller utløpsdatoen på kartongen (se figur 1).

SKAL IKKE brukes hvis utløpsdatoen er passert. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.



FIGUR 1

B: Åpne kartongen og ta ut den forseglede blisterpakningen med sprøyten (se figur 2).



FIGUR 2

2 La legemidlet nå romtemperatur og finn fram utstyr.

A: Plasser blisterpakningen med sprøyten på en flat, ren overflate og la det stå i romtemperatur i minst 30 minutter (se figur 3).



FIGUR 3

IKKE forsøk å varme opp sprøyten på noen annen måte, som f.eks. i mikrobølgeovn, varmt vann eller direkte sollys.

B: Samle sammen følgende utstyr (se figur 4).



FIGUR 4

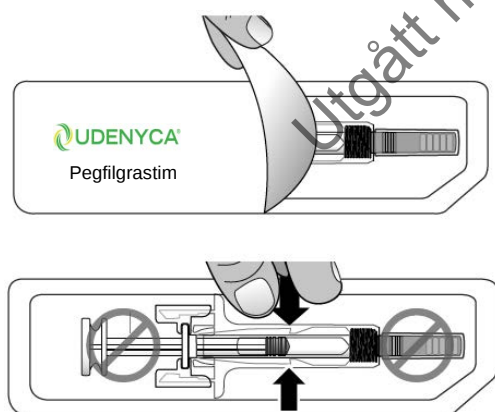
3 Vask hendene godt og ta sprøyten opp fra blisterpakningen.

A: Vask hendene godt med såpe og varmt vann (se figur 5)



FIGUR 5

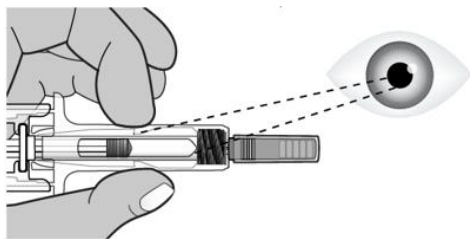
B: Ta sprøyten opp av den forseglede blisterpakningen på følgende måte: Ta av folien på pakningen, ta opp sprøyten ved å ta tak midt på sprøyten, ved fingergrepet (se figur 6). Sprøyten **SKAL IKKE** håndteres ved å ta tak i stampelet, stempelhodet eller nåleheten.



FIGUR 6

4 Inspiser sprøyten og oppløsningen.

Kontroller oppløsningen gjennom inspeksjonsvinduet. Oppløsningen skal være klar og fargeløs. Det er vanlig å kunne se en eller flere luftbobler i sprøyten. Det er ikke behov for å fjerne luften (se figur 7).



FIGUR 7

SKAL IKKE brukes hvis oppløsningen er misfarget eller grumsete.

SKAL IKKE brukes hvis oppløsningen inneholder klumper, flak eller partikler.

Sprøyten **SKAL IKKE** brukes hvis den ser brukt eller skadet ut.

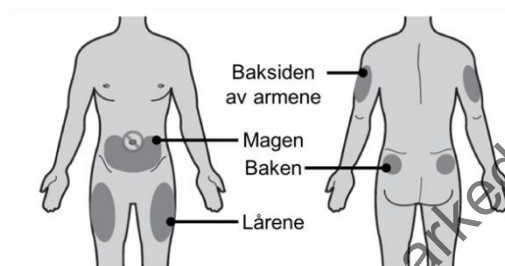
Velg og rengjør injeksjonssted

5 Velg injeksjonssted.

Anbefalte injeksjonssteder til subkutan injeksjon er:

- Magen (unntatt området på 5 cm rundt navlen)
- Lårene
- Baksidene av armene
- Baken

(Se figur 8)



FIGUR 8

IKKE SETT injeksjonen i føflekker, arr, fødselsmerker eller områder hvor huden er øm, har blåmerker, er rød eller hard.

6 Rengjør injeksjonsstedet.

Rengjør injeksjonsstedet med en spritserviett (se figur 9).

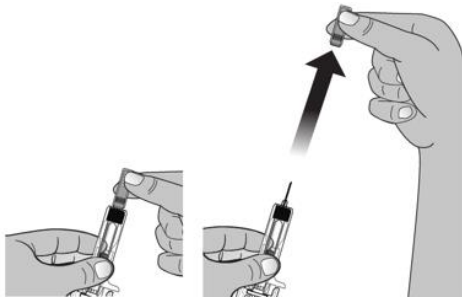


FIGUR 9

Injisér dosen

7 Ta av nåleheten.

Trekk nåleheten rett opp (se figur 10).



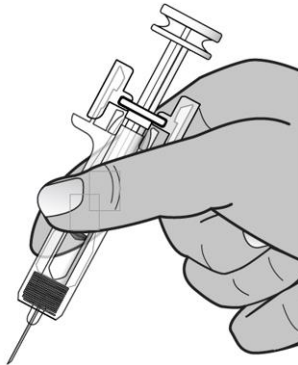
FIGUR 10

Hetten **SKAL IKKE** settes på sprøyten igjen.

IKKE bruk den ferdigfylte sprøyten hvis den er mistet og nålehetten er tatt av.

8 Sett fingrene i riktig posisjon.

Ta tak i sprøytestammen som en kastepil (like nedenfor fingergrepet) med tommelen og pekefingeren (se figur 11).



FIGUR 11

Stempelet **SKAL IKKE** berøres og ta ikke tak i sprøyten ovenfor fingergrepet.

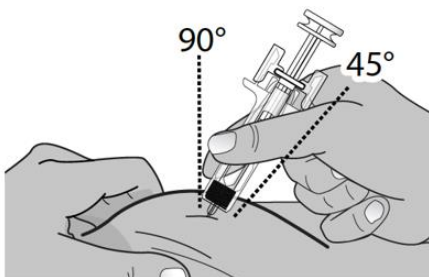
9 Klyp huden sammen og sett inn nålen.

A: Bruk den ledige hånden til å klype huden forsiktig sammen rundt injeksjonsstedet (se figur 12).



FIGUR 12

B: Sett nålen inn i 45 til 90 graders vinkel i hudområdet som er kløpet sammen (se figur 13)



FIGUR 13

Stempelhodet **SKAL IKKE** berøres mens nålen settes inn i huden.

C: Etter å ha satt nålen helt inn, slipp huden som er kløpet sammen og bruk den ledige hånden til å stabilisere bunnen av sprøyten.

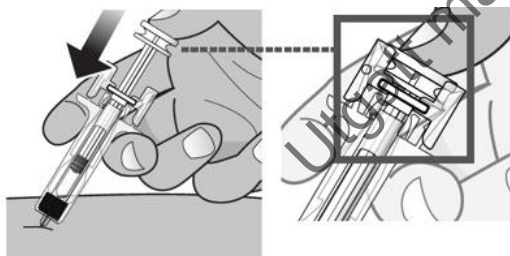
Flytt deretter den andre hånden til injeksjonsposisjon med tommelen på stempelhodet (se figur 14).



FIGUR 14

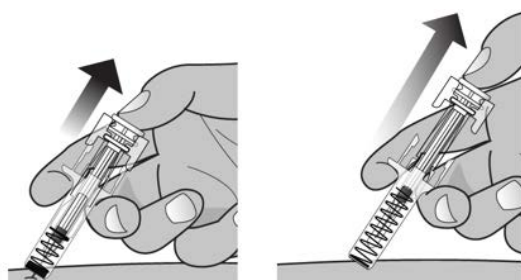
10 Skyv stempelhodet nedover for å sette inn dosen.

A: Skyv stempelhodet med tommelen langsomt og stødig nedover til det ikke går lenger. Slik vil du sikre at du har fått injisert hele dosen (se figur 15).



FIGUR 15

B: Mens nålen fortsatt sitter inne, trekker du tommelen langsomt bakover, slik at stampelet løftes. Slik vil nålen trekkes tilbake og sikre den inne i sprøytestammen. Deretter tar du sprøyten vekk fra injeksjonsstedet (se figur 16).

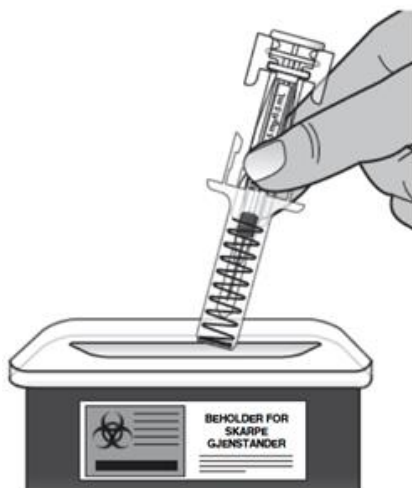


FIGUR 16

C: Hvis du ser bloddråper ved injeksjonsstedet, behandles dette ved å presse en bomullsdott eller gasbindbit mot stedet etter behov.

11 Sprøyten kasseres og injeksjonsstedet behandles.

Umiddelbart etter injeksjonen skal sprøyten kastes i en beholder for skarpe gjenstander (se figur 17).



FIGUR 17

IKKE kast løse nåler og sprøyter sammen med husholdningsavfall.

Utgått markedsføringstillatelse

VEDLEGG IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Utgått markedsføringstillatelse

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for pegfilgrastim har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

Tre rapporterte tilfeller viser en årsakssammenheng mellom bivirkningen av legemiddelet, Stevens-Johnson-syndrom, og pegfilgrastim. Det er snakk om få tilfeller, men på grunn av alvorlighetsgraden av bivirkningen av legemiddelet anbefaler PRAC at produktinformasjonen oppdateres i samsvar med dette.

CHMP støtter PRACs vitenskapelig konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for pegfilgrastim mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder pegfilgrastim er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).

Utgått markedsføringstillatelse