

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cegfila 6 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

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

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

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

Hulpstof met bekend effect

Elke voorgevulde spuit bevat 30 mg sorbitol (E 420).

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

Bijzondere populaties

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 nierfunctiestoornis

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

Wijze van toediening

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

Voor instructies over hantering van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

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

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

Granulocytkoloniestimulerende factor 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 Cegfila zijn niet onderzocht bij patiënten met een myelodysplastisch syndroom of chronische myeloïde leukemie, noch bij patiënten met secundaire AML. Daarom dient Cegfila niet te worden gebruikt bij deze patiënten. De diagnose blastentransformatie bij chronische myeloïde leukemie dient zorgvuldig te worden onderscheiden van de diagnose AML.

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

Pulmonale bijwerkingen

Na toediening van G-CSF zijn pulmonale bijwerkingen gerapporteerd, in het bijzonder interstitiële pneumonie. Patiënten met een recente geschiedenis van longinfiltraten of pneumonie lopen een hoger risico (zie rubriek 4.8). Het ontstaan van pulmonale symptomen, zoals hoest, koorts en dyspneu, die gepaard gaan met radiologische kenmerken van longinfiltraten, en verslechtering van de longfunctie samen met een stijging van het aantal neutrofielen, kunnen voortekenen zijn van *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS). In dergelijke omstandigheden dient de arts te beoordelen of de toediening van Cegfila gestaakt dient te worden en dient een gepaste behandeling te worden gegeven (zie rubriek 4.8).

Glomerulonefritis

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

Capillairleksyndroom

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

Miltvergroting en miltruptuur

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

Trombocytopenie en anemie

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

Myelodysplastisch syndroom en acute myeloïde leukemie bij borst- en longkankerpatiënten

In een observationeel post-marketingonderzoek is pegfilgrastim in combinatie met chemotherapie en/of radiotherapie in verband gebracht met de ontwikkeling van myelodysplastisch syndroom (MDS) en acute myeloïde leukemie (AML) bij borst- en longkankerpatiënten (zie rubriek 4.8). Controleer long- en borstkankerpatiënten op tekenen en symptomen van MDS/AML.

Sikkelcelanemie

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

Leukocytose

Aantallen witte bloedcellen (WBC) 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 witte bloedcellen is van voorbijgaande aard, treedt kenmerkend 24 tot 48 uur na toediening op en is consistent met de farmacodynamische effecten van dit geneesmiddel. Het aantal WBC dient tijdens de behandeling regelmatig te worden bepaald met het oog op de klinische effecten en het risico op leukocytose. Indien het aantal leukocyten na de verwachte nadir hoger is dan $50 \times 10^9/l$, dient dit geneesmiddel onmiddellijk te worden gestaakt.

Overgevoeligheid

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

Stevens-Johnson-syndroom

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

Immunogeniciteit

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

Aortitis

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

Andere waarschuwingen

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

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

Hulpstoffen

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

Dit geneesmiddel 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 snel delende myeloïde cellen voor cytotoxische chemotherapie, dient Cegfila 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 Cegfila met chemotherapeutische middelen is niet onderzocht bij patiënten. In diersmodellen bleek gelijktijdig gebruik van pegfilgrastim en 5-fluor-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 Cegfila zijn niet onderzocht bij patiënten die chemotherapie krijgen die een vertraagd optredende myelosuppressie veroorzaakt, bijvoorbeeld nitroso-ureum.

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Borstvoeding

Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van pegfilgrastim/metabolieten in de moedermelk. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Cegfila moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

Overgevoelighedsachtige reacties, waaronder huiduitslag, urticaria, angio-oedeem, dyspneu, erytheem, blozen en hypotensie, deden zich voor bij de initiële of een volgende behandeling met pegfilgrastim (soms $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$). Er kunnen ernstige allergische reacties, waaronder anafylaxie, optreden bij patiënten die pegfilgrastim krijgen (soms) (zie rubriek 4.4).

Het capillairleksyndroom, dat levensbedreigend kan zijn indien niet tijdig behandeld, is soms gerapporteerd ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) bij kankerpatiënten die chemotherapie ondergingen na toediening van granulocytkoloniestimulerende factoren; zie rubriek 4.4 en onderstaande rubriek “Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen”.

Miltvergroting, in het algemeen asymptomatisch, komt soms voor.

Miltruptuur, waaronder enkele fatale gevallen, wordt soms gerapporteerd na toediening van pegfilgrastim (zie rubriek 4.4). Pulmonale bijwerkingen, waaronder interstitiële pneumonie, longoedeem, longinfiltraten

en longfibrose, zijn soms gerapporteerd. Soms leidde dit tot ademhalingsinsufficiëntie of het *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), dat fataal kan verlopen (zie rubriek 4.4).

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

Lijst van de bijwerkingen in tabelvorm

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

Systeem/ orgaanklassen volgens MedDRA	Bijwerkingen				
	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1 000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Zeer zelden (< 1/10 000)
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)			Myelodysplastisch syndroom ¹ Acute myeloïde leukemie ¹		
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Trombocytopenie ¹ ; leukocytose ¹	Sikkelcelanemie met crisis ² ; miltvergroting ² ; miltruypuur ²		
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoelighedsreacties; anafylaxie		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Verhoogd urinezuur		
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn ¹				
Bloedvat-aandoeningen			Capillairlek-syndroom ¹	Aortitis	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			<i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i> ² ; pulmonale bijwerkingen (interstitiële pneumonie, longoedeem longinfiltraten en longfibrose); hemoptoë	Longbloeding	
Maagdarmsstelselaandoeningen	Nausea ¹				

Systeem/ orgaanklassen volgens MedDRA	Bijwerkingen				
	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1 000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Zeer zelden (< 1/10 000)
Huid- en onderhuid- aandoeningen			Syndroom van Sweet (acute febriele neutrofiele dermatose) ^{1,2} ; cutane vasculitis ^{1,2}	Stevens-Johnson -syndroom	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen	Botpijn	Skeletspierstelsel- pijn (myalgie, artralgie, pijn in ledematen, rugpijn, skeletspierpijn, nekpijn)			
Nier- en urineweg- aandoeningen			Glomerulonefritis ²		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen		Pijn op de injectieplaats; niet-cardiale pijn in de borst ¹	Reacties op de injectieplaats ²		
Onderzoeken			Verhoogd lactaatdehydro- genase en verhoogde alkalische fosfatase ¹ ; voorbijgaande verhogingen in leverfunctietesten van ALAT of ASAT ¹		

¹ Zie onderstaande rubriek “Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen”.

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

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

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

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

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

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

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

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

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

Gevallen van trombocytopenie zijn vaak gerapporteerd.

Het capillairlekssyndroom is gemeld in postmarketingssituaties bij gebruik van een granulocytkoloniestimulerende factor. Over het algemeen is dit opgetreden bij patiënten met gevorderde maligne aandoeningen, bij patiënten met sepsis, bij patiënten die meerdere chemotherapeutische geneesmiddelen toegediend kregen of bij patiënten die aferese ondergingen (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

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

Humaan granulocytkoloniestimulerende factor (G-CSF) is een glycoproteïne, dat de productie en afgifte van neutrofielen door het beenmerg reguleert. Pegfilgrastim is een covalent conjugaat van recombinant humaan G-CSF (r-metHuG-CSF) met een enkel molecuul polyethyleenglycol (PEG) van 20 kd. Pegfilgrastim is een vorm van filgrastim met een verlengde werkingsduur als gevolg van een verminderde renale klaring. Van pegfilgrastim en filgrastim is aangetoond dat zij een identiek werkingsmechanisme hebben dat binnen 24 uur een duidelijke verhoging van het aantal neutrofielen in het perifere bloed veroorzaakt, met een geringe stijging van het aantal 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, waaronder maligne cellen, bevorderen en vergelijkbare effecten zouden *in vitro* kunnen worden waargenomen bij sommige niet-myeloïde cellen.

In twee gerandomiseerde, dubbelblinde kernonderzoeken bij patiënten met hoog-risico stadium II-IV borstkanker die myelosuppressieve chemotherapie toegediend kregen, bestaande uit doxorubicine en docetaxel, verminderde één dosis pegfilgrastim, eenmalig per cyclus toegediend, de duur van neutropenie en de incidentie van febriele neutropenie in dezelfde mate als waargenomen bij dagelijkse toediening van filgrastim (mediaan van 11 dagelijkse toedieningen). Bij afwezigheid van ondersteuning met groeifactoren is gerapporteerd dat dit regime leidde tot een gemiddelde duur van graad 4 neutropenie van 5 tot 7 dagen en een incidentie van febriele neutropenie van 30-40%.

In één onderzoek (n = 157), waarin een vaste dosis van 6 mg pegfilgrastim werd gebruikt, was de gemiddelde duur van graad 4 neutropenie voor de pegfilgrastimgroep 1,8 dagen vergeleken met 1,6 dagen in de filgrastimgroep (verschil 0,23 dagen; 95%-BI -0,15; 0,63). Over het gehele onderzoek was het percentage febriele neutropenie 13% bij de patiënten behandeld met pegfilgrastim vergeleken met 20% bij de patiënten behandeld met filgrastim (verschil 7%; 95%-BI -19%; 5%). In een tweede onderzoek (n = 310), waarin een op het lichaamsgewicht afgestemde dosis (100 µg/kg) werd gebruikt, was de gemiddelde duur van graad 4 neutropenie in de pegfilgrastimgroep 1,7 dagen vergeleken met 1,8 dagen in de filgrastimgroep (verschil 0,03 dagen; 95%-BI -0,36; 0,30). Het totale percentage febriele neutropenie was 9% bij de patiënten behandeld met pegfilgrastim en 18% bij de patiënten behandeld met filgrastim (verschil 9%; 95%-BI -16,8%; -1,1%).

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

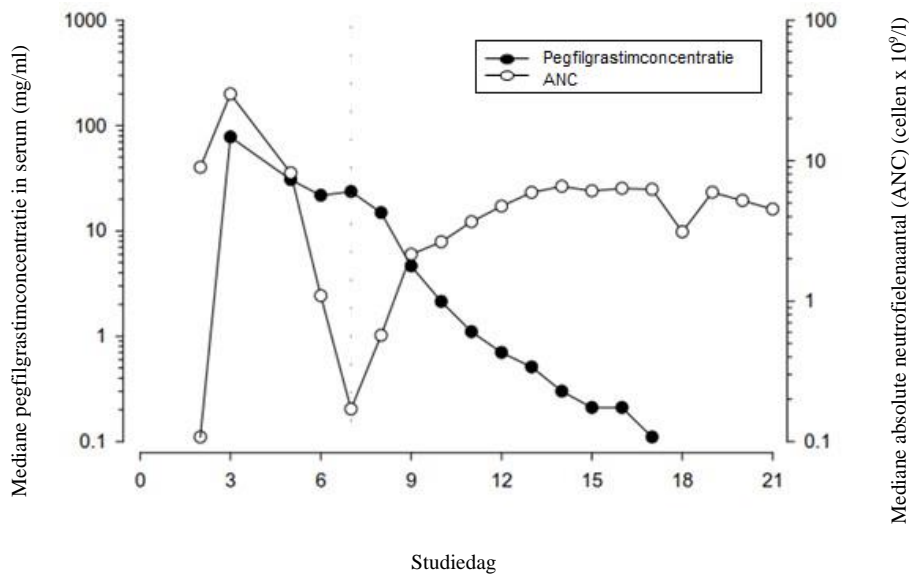
Een klein (n = 83), gerandomiseerd, dubbelblind fase II-onderzoek bij patiënten die chemotherapie ontvingen voor *de novo* acute myeloïde leukemie vergeleek pegfilgrastim (enkelvoudige dosis van 6 mg) met filgrastim, toegediend gedurende inductiechemotherapie. De mediane tijd tot herstel van ernstige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

In een multicenter, gerandomiseerd, open-label fase II-onderzoek (n = 37) bij pediatrische patiënten met een sarcoom die met 100 µg/kg pegfilgrastim behandeld werden volgens de eerste chemotherapiecycclus met vincristine, doxorubicine en cyclofosfamide (VAdriaC/IE), werd een langere duur van ernstige neutropenie (neutrofielen < 0,5 x 10⁹/L) waargenomen bij jongere kinderen in de leeftijd van 0-5 jaar (8,9 dagen) dan bij oudere kinderen in de leeftijd van 6-11 jaar en 12-21 jaar (respectievelijk 6 dagen en 3,7 dagen) en volwassenen. Tevens werd een hogere incidentie van febriele neutropenie waargenomen bij jongere kinderen in de leeftijd van 0-5 jaar (75%) dan bij oudere kinderen in de leeftijd van 6-11 jaar en 12-21 jaar (respectievelijk 70% en 33%) en volwassenen (zie rubriek 4.8 en 5.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

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



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

Ouderen

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

Pediatrische patiënten

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumacetaat*
Sorbitol (E 420)
Polysorbaat 20
Water voor injecties
Zoutzuur (voor aanpassing van de pH)
Natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH)

*Natriumacetaat wordt bereid door natriumacetaattrihydraat te mengen met azijnzuur.

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).

Cegfila mag eenmalig, maximaal 96 uur, blootgesteld worden aan kamertemperatuur (niet boven 30 °C). Cegfila dat langer dan 96 uur op kamertemperatuur is gehouden, dient te worden vernietigd.

Niet in de vriezer bewaren. Accidentele blootstelling aan vriestemperaturen gedurende twee eenmalige perioden van elk minder dan 72 uur heeft geen nadelige invloed op de houdbaarheid van Cegfila.

De container in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Voorgevulde spuit (glas type I), met een broombutyl rubberen stop en een roestvrijstalen naald met automatische naaldbeschermer.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

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

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

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

Mundipharma Corporation (Ireland) Limited,
United Drug House Magna Drive, Magna Business Park,
Citywest Road, Dublin 24,
Ierland

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

EU/1/19/1409/001

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 December 2019

Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

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

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

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

3P BIOPHARMACEUTICALS SL
C/ Mocholi 2, Poligono Industrial Mocholi
31110 Noain
Spanje

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

PharmaKorell GmbH
Georges-Köhler-Str. 2,
79539 Loerrach
Duitsland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

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

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

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

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING VOOR SPIJT IN BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cegfila 6 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
pegfilgrastim

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: natriumacetaat, sorbitol (E 420), polysorbaat 20 en water voor injecties.
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
1 voorgevulde spuit met automatische naaldbeschermer (0,6 ml).

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Voor subcutaan gebruik.
Belangrijk: Lees voor het gebruik van de voorgevulde spuit de bijsluiter.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Vermijd krachtig schudden.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
De container in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mundipharma Corporation (Ireland) Limited,
United Drug House Magna Drive, Magna Business Park,
Citywest Road, Dublin 24,
Ierland

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

EU/1/19/1409/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Cegfila

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC
SN
NN

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

BLISTERVERPAKKING MET SPIJT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cegfila 6 mg oplossing voor injectie
pegfilgrastim

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

Mundipharma

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Logo

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET SPUIT

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

Cegfila 6 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
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

Mundipharma

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Cegfila 6 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit pegfilgrastim

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 Cegfila 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 Cegfila en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

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

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

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

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

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt:

- als u een allergische reactie heeft, waaronder zwakte, daling van de bloeddruk, bemoeilijkt ademhaling, opgezwollen gezicht (anafylaxie), roodheid en blozen, huiduitslag en jeukende huidgebieden.
- als u hoest, koorts heeft en moeite heeft met ademen. Dit kan een symptoom zijn van “Acute Respiratory Distress Syndrome” (ARDS).
- als u een van de volgende bijwerkingen of een combinatie daarvan heeft:
 - zwelling of opgeblazenheid, wat in verband kan staan met minder vaak plassen, moeite met ademen, zwelling van de buik en een vol gevoel, en een algemeen gevoel van vermoeidheid.

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

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

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

Verlies van een behandelingseffect met pegfilgrastim

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

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

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

Zwangerschap en borstvoeding

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u een geneesmiddel gebruikt. Cegfila is niet getest bij zwangere vrouwen. Het is belangrijk dat u uw arts op de hoogte brengt als u:

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

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

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

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

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

Cegfila bevat sorbitol (E 420) en natriumacetaat

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

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

3. Hoe gebruikt u dit middel?

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

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. De aanbevolen dosering is één subcutane injectie (injectie onder de huid) van 6 mg toegediend door middel van een voorgevulde spuit ten minste 24 uur na uw laatste dosis chemotherapie aan het einde van elke chemotherapiecycle.

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

Zelf Cegfila toedienen

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

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u meer Cegfila 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 Cegfila vergeten heeft, dient u contact op te nemen met uw arts om te overleggen wanneer u de volgende dosis dient te injecteren.

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

4. Mogelijke bijwerkingen

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

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

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

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

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

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

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

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

- miltvergroting.
- miltruptuur. Sommige gevallen van miltruptuur waren fataal. Het is belangrijk dat u onmiddellijk contact opneemt met uw arts wanneer u pijn voelt in de linkerbovenbuik of linkerschouder, omdat dit kan verwijzen naar een probleem met uw milt.
- ademhalingsproblemen. Informeer uw arts indien u hoest, koorts en ademhalingsmoeilijkheden heeft.
- syndroom van Sweet (paars gekleurde, gezwollen, pijnlijke letsels afwijkingen aan de ledematen en soms het gezicht en de nek-hals met koorts) is voorgevallen, maar andere factoren kunnen een rol spelen.
- cutane vasculitis (ontsteking van de bloedvaten in de huid).
- schade aan de kleine filters in uw nieren (glomerulonefritis).
- roodheid op de injectieplaats.
- bloed ophoesten (hemoptoë).
- bloedaandoeningen (myelodysplastisch syndroom [MDS] of acute myeloïde leukemie [AML]).

Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 1 000 gebruikers):

- ontsteking van de aorta (het grote bloedvat dat bloed van het hart naar het lichaam voert); zie rubriek 2.
- bloeding in de longen (longbloeding).
- het Stevens-Johnson-syndroom, dat kan optreden als rode schietschijfachtige of ringvormige plekken, vaak met blaren op de romp, loslating van de huid, zweren in de mond, keel, neus, geslachtsdelen en ogen, en kan worden voorafgegaan door koorts en griepachtige klachten. Stop het gebruik van Cegfila 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 bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

U mag Cegfila uit de koelkast nemen en bewaren bij kamertemperatuur (niet boven 30 °C) gedurende een periode van maximaal 4 dagen. Wanneer een spuit uit de koelkast is gehaald en op kamertemperatuur (niet boven 30 °C) is gekomen, moet de spuit ófwel binnen 4 dagen gebruikt worden ófwel vernietigd worden.

Niet in de vriezer bewaren. Indien Cegfila per ongeluk twee enkele perioden van minder dan 72 uur elk ingevroren is geweest, mag het nog worden gebruikt.

De container in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

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

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

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is pegfilgrastim. Elke voorgevulde spuit bevat 6 mg pegfilgrastim in een oplossing van 0,6 ml.
- De andere stoffen in dit middel zijn natriumacetaat, sorbitol (E 420), polysorbaat 20 en water voor injecties. Zie rubriek 2.

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

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

Elke verpakking bevat 1 voorgevulde glazen 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

Mundipharma Corporation (Ireland) Limited,
United Drug House Magna Drive, Magna Business Park,
Citywest Road, Dublin 24,
Ierland

Fabrikant

PharmaKorell GmbH
Georges-Köhler-Str. 2,
79539 Lörrach
Duitsland

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

België/Belgique/Belgien

Mundipharma BV
Tél/Tel: +32 2 358 54 68
info@mundipharma.be

Lietuva

EGIS Pharmaceuticals PLC atstovybė
Tel.: +370 5 231 4658
info@egis.lt

България

ТП „Мундифарма Гезелшафт м.б.Х.“

Тел.: + 359 2 962 13 56

mundipharma@mundipharma.bg

Česká republika

Mundipharma Gesellschaft m.b.H.,

organizační složka

Tel: + 420 296 188 338

office@mundipharma.cz

Danmark

Mundipharma A/S

Tlf: + 45 45 17 48 00

nordics@mundipharma.dk

Deutschland

STADAPHARM GmbH

Tel: +49 6101 6030

Eesti

Medis Pharma Lithuania

Tel: +37052512550

medis.lt@medis.com

Ελλάδα

Mundipharma Corporation (Ireland) Limited

Τηλ: + 353 1 206 3800

España

Mundipharma Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 91 3821870

infomed@mundipharma.es

France

Laboratoires Biogaran

Tél: +33 (0) 800 970 109

Luxembourg/Luxemburg

Mundipharma BV

Tél/Tel: +32 2 358 54 68

info@mundipharma.be

Magyarország

Egis Gyógyszergyár Zrt.

Tel.: +36 1 803 5555

mailbox@egis.hu

Malta

Mundipharma Corporation (Ireland) Limited

Tel: +353 1 206 3800

Nederland

Mundipharma Pharmaceuticals B.V.

Tel: + 31 (0)33 450 82 70

info@mundipharma.nl

Norge

Mundipharma AS

Tlf: + 47 67 51 89 00

nordics@mundipharma.dk

Österreich

Mundipharma Gesellschaft m.b.H.

Tel: +43 (0)1 523 25 05-0

info@mundipharma.at

Polska

Mundipharma Polska Sp. z o.o.

Tel.: + (48 22) 866 87 12

biuro@mundipharma.pl

Portugal

Mundipharma Farmacêutica Lda

Tel: +351 21 901 31 62

med.info@mundipharma.pt

Hrvatska

Medis Adria d.o.o
Tel: + 385 (0) 1 230 34 46
medis.hr@medis.com

Ireland

Mundipharma Pharmaceuticals Limited
Tel: +353 1 206 3800

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000
icepharma@icepharma.is

Italia

Mundipharma Pharmaceuticals Srl
Tel: +39 02 3182881
infomedica@mundipharma.it

Κύπρος

Mundipharma Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22 815656
info@mundipharma.com.cy

Latvija

EGIS Pharmaceuticals PLC parstavniecibas
Tel: + 371 676 13 859
info@egis.lv

România

Egis Rompharma SRL
Tel: +40 21 412 00 17
office@egis.ro

Slovenija

Medis, d.o.o.
Tel: +386 158969 00
medis.si@medis.com

Slovenská republika

Mundipharma Ges.m.b.H.-o.z.
Tel: + 4212 6381 1611
mundipharma@mundipharma.sk

Suomi/Finland

Mundipharma Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 8520 2065
nordics@mundipharma.dk

Sverige

Mundipharma AB
Tel: + 46 (0)31 773 75 30
nordics@mundipharma.dk

United Kingdom (Northern Ireland)

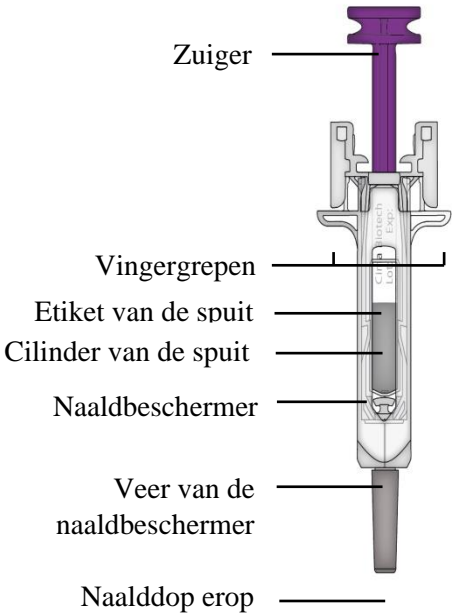
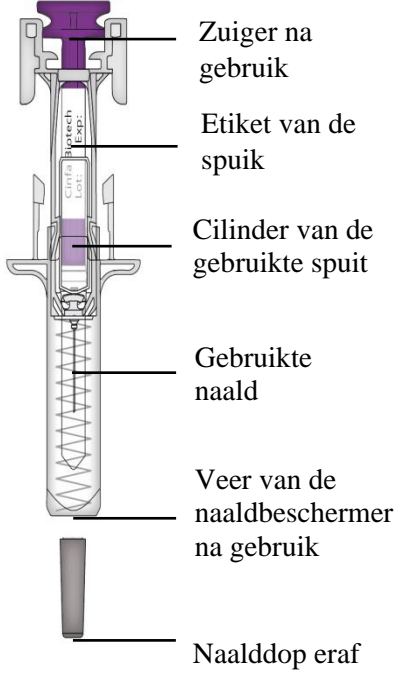
Mundipharma Pharmaceuticals Limited
Tel: +353 1 206 3800

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

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

Gebruiksaanwijzing

Verklaring van de onderdelen	
Vóór gebruik	Na gebruik
<p>Vóór gebruik</p>  <p>Zuiger</p> <p>Vingergrepen</p> <p>Etiket van de spuit</p> <p>Cilinder van de spuit</p> <p>Naaldbeschermer</p> <p>Veer van de naaldbeschermer</p> <p>Naalddop erop</p>	<p>Na gebruik</p>  <p>Zuiger na gebruik</p> <p>Etiket van de spuit</p> <p>Cilinder van de gebruikte spuit</p> <p>Gebruikte naald</p> <p>Veer van de naaldbeschermer na gebruik</p> <p>Naalddop eraf</p>


Belangrijk

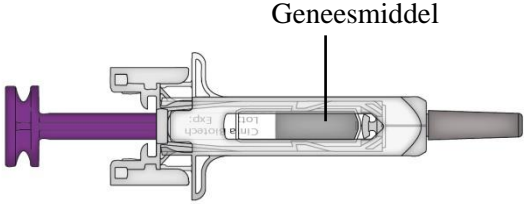
Lees eerst deze belangrijke informatie voordat u een Cegfila voorgevulde spuit met automatische naaldbeschermer gebruikt:

- Het is belangrijk dat u niet probeert uzelf te injecteren voordat uw arts of medische zorgverlener u dit heeft geleerd.
- Cegfila wordt toegediend als een injectie in het weefsel vlak onder de huid (subcutane injectie).
- ✗ **Verwijder** de naalddop van de voorgevulde spuit **niet** voordat u klaar bent om te injecteren.
- ✗ **Gebruik** de voorgevulde spuit **niet** als deze op een hard oppervlak is gevallen. Gebruik een nieuwe voorgevulde spuit en neem contact op met uw arts of medische zorgverlener.
- ✗ **Probeer niet** om de voorgevulde spuit te activeren voordat u de injectie gaat toedienen.
- ✗ **Probeer niet** om de doorzichtige naaldbeschermer van de voorgevulde spuit af te halen.
- ✗ **Probeer niet** om het afneembare etiket op de cilinder van de voorgevulde spuit te verwijderen voordat u de injectie toedient.

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

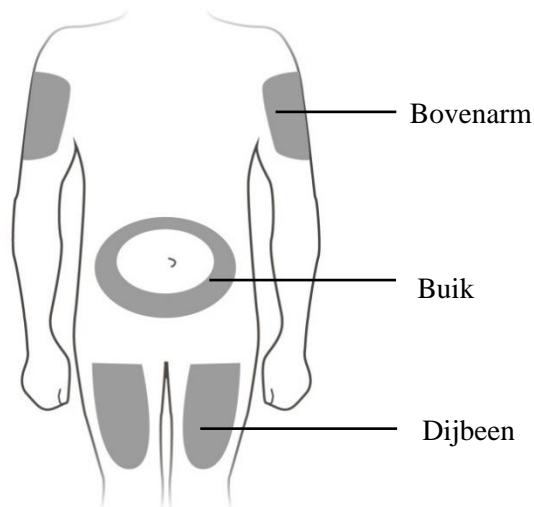
Stap 1: Voorbereiden	
A	Haal de blisterverpakking met voorgevulde spuit uit de verpakking en leg klaar wat u nodig heeft voor uw injectie: alcoholdoekjes, een watje of gaasje, een pleister en een naaldcontainer (niet inbegrepen).
<p>Laat de voorgevulde spuit vóór de injectie gedurende 30 minuten op kamertemperatuur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

B	Open de blisterverpakking door de afsluitfolie los te trekken. Pak de voorgevulde spuit op bij de naaldbeschermer om de voorgevulde spuit uit de verpakking te halen.
 <p style="text-align: center;">Hier vastpakken</p> <p>Om redenen van veiligheid:</p> <p>✗ Niet de zuiger vastpakken</p> <p>✗ Niet de naalddop vastpakken.</p>	

C	Controleer het geneesmiddel en de voorgevulde spuit.
 <p style="text-align: center;">Geneesmiddel</p>	
<p>✗ De voorgevulde spuit niet gebruiken indien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Het geneesmiddel troebel is of deeltjes bevat. Het moet helder en kleurloos zijn. • Er een onderdeel gebarsten of kapot lijkt te zijn. • De naalddop ontbreekt of niet goed vastzit. • De uiterste houdbaarheidsdatum op het etiket is verstreken tot na de laatste dag van de genoemde maand. <p>Neem in alle gevallen contact op met uw arts of medische zorgverlener.</p>	

Stap 2: Zich klaarmaken voor de injectie

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



U kunt de injectie toedienen in:

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

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

✗

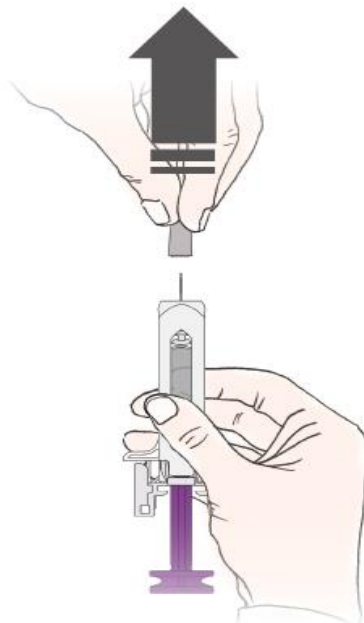
De injectieplaats **niet** meer aanraken voordat u de injectie toedient.





Niet injecteren op plaatsen waar de huid gevoelig, gekneusd, rood of hard is.

Vermijd gebieden met littekens of striae.

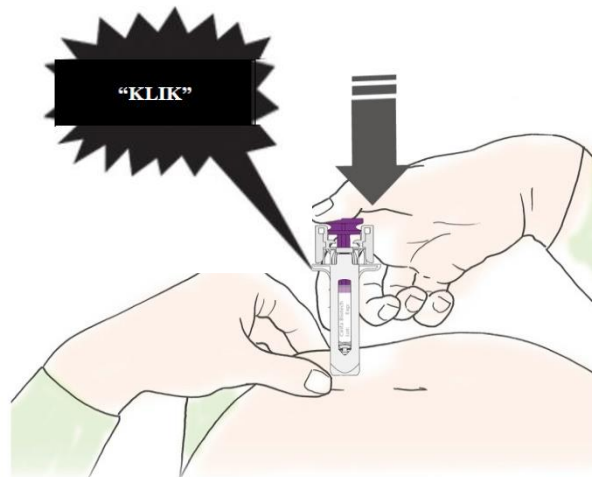
B Trek voorzichtig de naalddop recht van de naald, van het lichaam weg gericht.



C	Knijp de injectieplaats samen om een stevig oppervlak te creëren.
	
 Het is belangrijk om de huidplooi te blijven samenknijpen tijdens de injectie.	

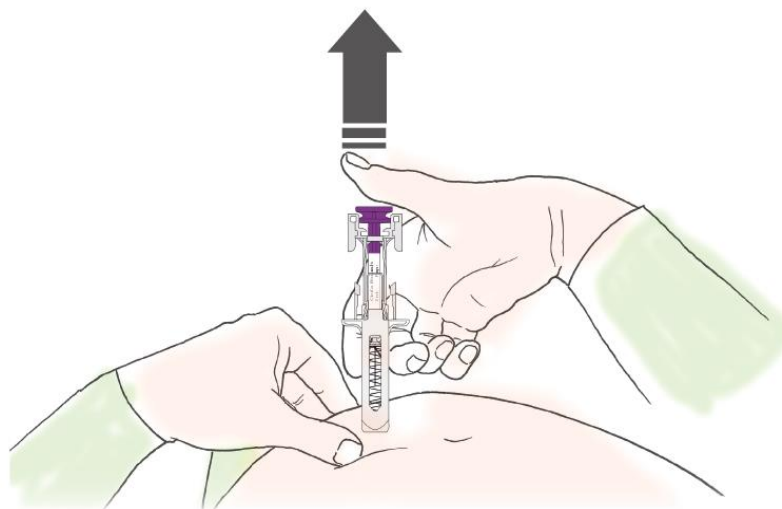
Stap 3: Injecteren	
A	Houd de huidplooi vast. STEEK de naald in de huid.
	
 Het gereinigde huidgebied hierbij niet aanraken.	

B	DUW de zuiger langzaam en met constante druk naar beneden totdat u een 'klik' voelt of hoort. Duw de zuiger helemaal naar beneden door de klik heen.
---	--



Het is belangrijk om door de 'klik' heen te duwen om de volledige dosis te injecteren.

C	LAAT uw duim los. TIL dan de spuit op, van de huid af.
---	--



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

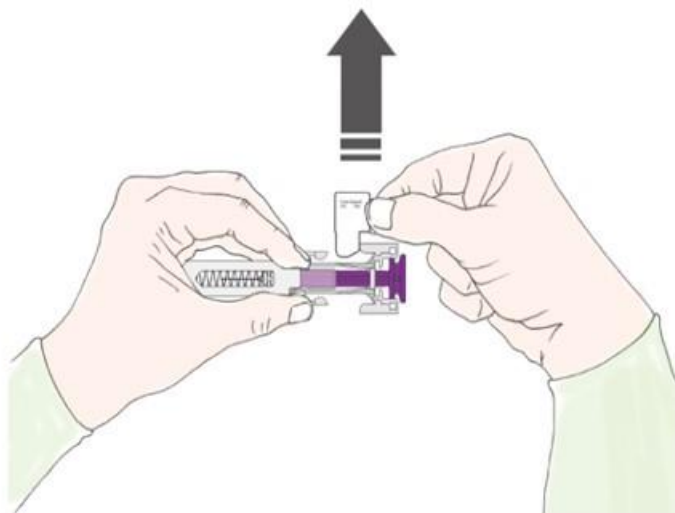


De naalddop **niet** terugplaatsen op gebruikte voorgevulde spuiten.

Alleen voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

De merknaam en het partijnummer van het toegediende product moeten duidelijk vastgelegd worden in het patiëntendossier.

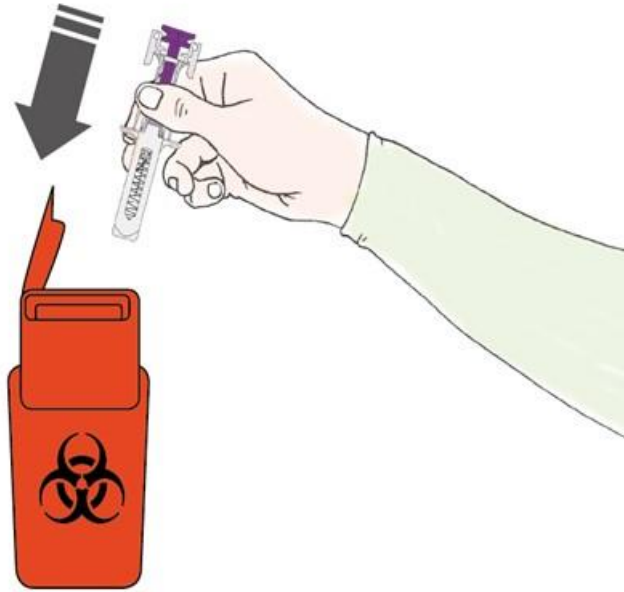
Haal het etiket van de voorgevulde spuit en bewaar dit.



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

Stap 4: Voltooien

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



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

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

- ✗ De voorgevulde spuit **niet** opnieuw gebruiken.
- ✗ Voorgevulde spuiten **niet** recyclen en niet in de vuilnisbak gooien.

B Bekijk de injectieplaats.

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