

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Neulasta 6 mg oplossing voor injectie.

**2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

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

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

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

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

Hulpstoffen:

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

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

**3. FARMACEUTISCHE VORM**

Oplossing voor injectie.

Heldere, kleurloze oplossing voor injectie.

**4. KLINISCHE GEGEVENS****4.1 Therapeutische indicaties**

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

**4.2 Dosering en wijze van toediening**

Therapie met Neulasta dient te worden geïnitieerd door en plaats te vinden onder toezicht van een arts die ervaren is in de oncologie en/of hematologie.

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

Pediatrische patiënten

De ervaring bij kinderen is beperkt (zie rubriek 4.8, 5.1 en 5.2).

Nierfunctiestoornis

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

### 4.3 Contra-indicaties

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

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Granulocyt-kolonie stimulerende 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 Neulasta zijn niet onderzocht bij patiënten met een myelodysplastisch syndroom of chronische myeloïde leukemie, noch bij patiënten met secundaire acute myeloïde leukemie (AML). Daarom dient Neulasta niet te worden gebruikt bij deze patiënten. De diagnose blastentransformatie bij chronische myeloïde leukemie dient zorgvuldig te worden onderscheiden van de diagnose acute myeloïde leukemie.

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

Na toediening van G-CSF zijn soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) pulmonale bijwerkingen gerapporteerd, in het bijzonder interstitiële pneumonie. Patiënten met een recente geschiedenis van longinfiltraten of pneumonie lopen een hoger risico (zie rubriek 4.8).

Het ontstaan van pulmonale symptomen, zoals hoest, koorts en kortademigheid, die gepaard gaan met radiologische kenmerken van longinfiltraten, en verslechtering van de longfunctie samen met een stijging van het aantal neutrofielen, kunnen voortekenen zijn van “Adult Respiratory Distress Syndrome” (ARDS). In dergelijke omstandigheden dient de arts te beoordelen of de toediening van Neulasta gestaakt dient te worden en dient een gepaste behandeling te worden gegeven (zie rubriek 4.8).

Er zijn soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), maar in het algemeen asymptomatische, gevallen van miltvergroting en soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) gevallen van miltruptuur, in sommige gevallen fataal, opgetreden na toediening van pegfilgrastim (zie rubriek 4.8). Daarom dient de grootte van de milt nauwkeurig te worden gecontroleerd (bv. door klinisch onderzoek, echografie). De diagnose miltruptuur dient te worden overwogen bij patiënten die pijn rapporteren links boven in de buik of in de schouderpunt.

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

Sikkelcelcrises zijn in verband gebracht met de toediening van pegfilgrastim aan patiënten met sikkelcelziekte (zie rubriek 4.8). Daarom dienen artsen voorzichtig te zijn wanneer ze Neulasta toedienen aan patiënten met sikkelcelziekte, dienen ze de relevante klinische parameters en

laboratoriumgegevens te controleren en alert te zijn op een mogelijke associatie van Neulasta met miltvergroting en vaso-occlusieve crisis.

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

Indien een ernstige allergische reactie optreedt, dient een passende behandeling gestart te worden, waarbij de patiënt meerdere dagen nauwgezet gevolgd moet worden. Neulasta dient permanent te worden gestaakt bij patiënten die een ernstige allergische reactie op Neulasta ervaren (zie rubriek 4.8).

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

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

Een verhoogde hematopoëtische activiteit van het beenmerg als reactie op de therapie met een groeifactor is geassocieerd met 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.

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

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

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Vanwege de mogelijke gevoeligheid van sneldelende myeloïde cellen voor cytotoxische chemotherapie, dient Neulasta ongeveer 24 uur na de toediening van de cytotoxische chemotherapie te worden toegediend. In klinische onderzoeken is Neulasta veilig toegediend 14 dagen vóór de chemotherapie. Gelijktijdig gebruik van Neulasta met chemotherapeutische middelen is niet bestudeerd bij patiënten. In diermodellen bleek gelijktijdig gebruik van Neulasta en 5-fluoro-uracil (5-FU) of andere antimetabolieten 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 Neulasta is niet onderzocht bij patiënten die chemotherapie krijgen die een laat optredende myelosuppressie veroorzaakt, bijvoorbeeld nitroso-ureum.

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

#### 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van pegfilgrastim bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor de mens is niet bekend.

Neulasta mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij er een duidelijke noodzaak is.

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

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

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

#### 4.8 Bijwerkingen

##### a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

Overgevoeligheidsachtige reacties, inclusief huiduitslag, urticaria, angio-oedeem, kortademigheid, erythem, blozen en hypotensie doen zich voor bij de initiële of een volgende behandeling met Neulasta (soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )). Er kunnen soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) ernstige allergische reacties, inclusief anafylaxie, optreden bij patiënten die Neulasta krijgen (zie rubriek 4.4).

Splenomegalie, in het algemeen asymptomatisch, komt soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) voor (zie rubriek 4.4).

Miltruptuur, inclusief enkele fatale gevallen, wordt soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) gerapporteerd na toediening van pegfilgrastim (zie rubriek 4.4).

Pulmonale bijwerkingen, inclusief interstitiële pneumonie, longoedeem, longinfiltraten en longfibrose, zijn soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) gerapporteerd. Soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) leidt dit tot ademhalingsinsufficiëntie of het Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS), dat fataal kan verlopen (zie rubriek 4.4).

Bij patiënten met sikkelcelziekte zijn soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) geïsoleerde gevallen gerapporteerd van sikkelcelcrisis (zie rubriek 4.4).

##### b. Samenvatting 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.

MedDRA-systeem/orgaan klasse	Bijwerkingen				
	Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )	Vaak ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Soms ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )	Zelden ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )	Zeer zelden ( $< 1/10.000$ )
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Trombocytopenie <sup>1</sup>	Sikkelcelcrisis <sup>2</sup> ; Leukocytose <sup>1</sup>		

MedDRA-systeem/orgaan klasse	Bijwerkingen				
	Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )	Vaak ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Soms ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )	Zelden ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )	Zeer zelden ( $< 1/10.000$ )
Immuunsysteem aandoeningen			Overgevoeligheidsreacties; Anafylaxie		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Verhoogd urinezuur		
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn <sup>1</sup>				
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			Adult Respiratory Distress Syndrome <sup>2</sup> Pulmonale bijwerkingen (interstitiële pneumonie, longoedeem longinfiltraten en longfibrose)		
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid <sup>1</sup>		Splenomegalie <sup>2</sup> Miltruptuur <sup>2</sup>		
Huid- en onderhuidaandoeningen			Sweet-syndroom (acute febriele dermatose) <sup>1,2</sup> Cutane vasculitis <sup>1,2</sup>		
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Botpijn Skeletspierstelselpijn (myalgie, artralgie, pijn in ledematen, rugpijn, skeletpijn, nekpijn)				
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Reactie op de injectieplaats (inclusief pijn op de injectieplaats) <sup>1</sup>	Niet-cardiale pijn in de borst		
Onderzoeken			Verhoogd lactaatdehydrogenase en verhoogd alkalische fosfatase <sup>1</sup> Voorbijgaande verhogingen leverfunctietesten van ALAT of ASAT <sup>1</sup>		

<sup>1</sup> Zie rubriek c.

<sup>2</sup> Deze bijwerking is vastgesteld in post-marketing surveillance, maar niet waargenomen in de gerandomiseerde, gecontroleerde klinische onderzoeken bij volwassenen die gebruikt zijn ter ondersteuning van de handelsvergunning. De frequentiecategorie is vastgesteld aan de hand van een statistische berekening gebaseerd op 932 patiënten die Neulasta kregen in zeven gerandomiseerde klinische onderzoeken.

c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Het Sweetsyndroom is soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) gerapporteerd, al kunnen onderliggende hematologische maligniteiten in sommige gevallen een rol spelen.

Cutane vasculitis is soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) gerapporteerd bij patiënten behandeld met Neulasta. Het mechanisme achter vasculitis bij patiënten die Neulasta krijgen, is niet bekend.

Reacties op de injectieplaats, inclusief pijn en erytheem op de injectieplaats (vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )), zijn opgetreden bij de initiële of een volgende behandeling met Neulasta.

Leukocytose ( $WBC > 100 \times 10^9/l$ ) is soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) gerapporteerd (zie rubriek 4.4).

Een reversibele, lichte tot matige stijging van urinezuur en alkalische fosfatase, zonder geassocieerde klinische effecten, kwam soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) voor; reversibele, lichte tot matige stijgingen van lactaatdehydrogenase, zonder geassocieerde klinische effecten kwamen soms voor ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) bij patiënten die na cytotoxische chemotherapie behandeld werden met Neulasta.

Misselijkheid en hoofdpijn kwamen zeer vaak ( $\geq 1/10$ ) voor bij patiënten die met chemotherapie behandeld werden.

Bij leverfunctietesten wordt een verhoogd ALAT (alanine-aminotransferase) of ASAT (aspartaat-aminotransferase) soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) waargenomen bij patiënten die pegfilgrastim kregen na cytotoxische chemotherapie. Deze verhogingen zijn van voorbijgaande aard en keren terug naar de beginwaarde.

Trombocytopenie wordt vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) gerapporteerd.

#### d. Pediatrische patiënten

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

### **4.9 Overdosering**

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Cytokinen, ATC-code: L03AA13

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

bevorderen en vergelijkbare effecten zouden *in vitro* kunnen worden waargenomen bij sommige niet-myeloïde cellen.

In twee gerandomiseerde, dubbelblinde kernonderzoeken bij patiënten met hoog risico stadium II-IV borstkanker die myelosuppressieve chemotherapie toegediend kregen, bestaande uit doxorubicine en docetaxel, verminderde één dosis pegfilgrastim, eenmalig per cyclus toegediend, de duur van de neutropenie en de incidentie van 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 leidt 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), waar een vaste dosis van 6 mg pegfilgrastim werd gebruikt, was de gemiddelde duur van graad 4 neutropenie voor de pegfilgrastimgroep 1,8 dagen vergeleken met 1,6 dagen in de filgrastimgroep (verschil 0,23 dagen, 95% BI -0,15; 0,63). Over het gehele onderzoek was het percentage 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 dosering (100 microgram/kg) werd gebruikt, was de gemiddelde duur van graad 4 neutropenie in de pegfilgrastim groep 1,7 dagen vergeleken met 1,8 dagen in de filgrastim groep (verschil 0,03 dagen; 95% 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 placebo-gecontroleerd, dubbelblind onderzoek bij patiënten met borstkanker werd het effect van pegfilgrastim op de incidentie van febriele neutropenie geëvalueerd na een chemotherapeutisch regime geassocieerd met een febriel neutropenierisico van 10-20 % (docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> eens per 3 weken gedurende 4 cycli). 928 patiënten werden gerandomiseerd naar één dosis pegfilgrastim of placebo, ongeveer 24 uur (dag 2) na de chemotherapie in elke cyclus. De incidentie van febriele neutropenie was lager in de groep patiënten die pegfilgrastim gekregen had dan in de placebogroep (1 % versus 17 %, p<0,001). De incidentie van ziekenhuisopname en het gebruik van IV anti-infectieuze middelen geassocieerd met een klinische diagnose van febriele neutropenie was lager in de pegfilgrastimgroep dan in de placebogroep (1 % versus 14 %, p<0,001; en 2 % versus 10 %, p<0,001).

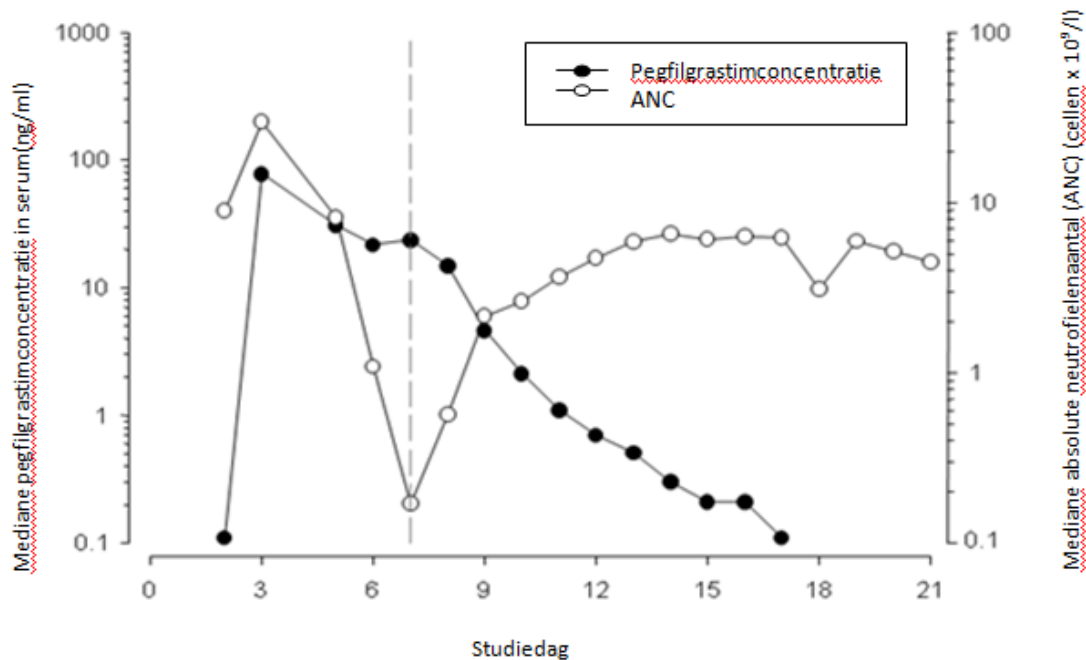
Een klein (n = 83) fase II, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek bij patiënten die chemotherapie ontvingen voor *de novo* acute myeloïde leukemie vergeleek pegfilgrastim (enkelvoudige dosis van 6 mg) met filgrastim, toegediend gedurende inductie chemotherapie. De mediane tijd tot herstel van ernstige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

In een fase II (n = 37), multicenter, gerandomiseerd, open-label onderzoek bij pediatrische patiënten met een sarcoom die met 100 µg/kg pegfilgrastim behandeld werden volgend op de eerste chemotherapie cyclus met vincristine, doxorubicine en cyclofosfamide (VAdriaC/IE), werd een langere duur van ernstige neutropenie (neutrofielen < 0,5 x 10<sup>9</sup>) waargenomen bij kinderen in de leeftijd van 0-5 jaar (8,9 dagen) dan bij kinderen in de leeftijd van 6-11 jaar en 12-21 jaar (respectievelijk 6 dagen en 3,7 dagen) en volwassenen. Tevens werd een hogere incidentie van febriele neutropenie waargenomen bij kinderen in de leeftijd van 0-5 jaar (75%) dan bij kinderen in de leeftijd van 6-11 jaar en 12-21 jaar (respectievelijk 70% en 33%) en volwassenen (zie rubriek 4.8 en 5.2).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

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



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

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

#### Pediatrische patiënten

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

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Er zijn geen bijwerkingen waargenomen bij nakomelingen van ratten die, tijdens de zwangerschap, pegfilgrastim subcutaan toegediend kregen. Bij konijnen is echter aangetoond dat pegfilgrastim bij

lage doses, subcutaan toegediend, embryonale/foetale toxiciteit (embryoverlies) veroorzaakt. In onderzoeken bij ratten is aangetoond dat pegfilgrastim de placenta kan passeren. De relevantie van deze resultaten voor mensen is niet bekend.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumacetaat\*  
Sorbitol (E420)  
Polysorbaat 20  
Water voor injecties

\* Natriumacetaat wordt gevormd door titratie van ijsazijnzuur met natriumhydroxide.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

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

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

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

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

De container in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

0,6 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (glas type I), met een rubberen stop en een roestvrijstalen naald. Verpakt per stuk, in een blisterverpakking, met of zonder een automatische naaldbeschermer of in een niet-blisterverpakking. Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

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

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

Laat de voorgevulde spuit op kamertemperatuur komen alvorens te injecteren.

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

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

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

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

EU/1/02/227/001 Blisterverpakking met 1 spuit  
EU/1/02/227/002 Niet-blisterverpakking met 1 spuit  
EU/1/02/227/004 Blisterverpakking met 1 spuit met naaldbeschermer

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

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

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

24 oktober 2011

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