

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Neulasta 6 mg injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 6 mg pegfilgrastim* i 0,6 ml injektionsvæske, opløsning. Koncentrationen er 10 mg/ml udelukkende baseret på protein**.

* Produceret i *Escherichia coli*-celler vha. rekombinant DNA-teknologi efterfulgt af konjugation med polyethylenglykol (PEG).

** Koncentrationen er 20 mg/ml, hvis PEG-delen er inkluderet.

Dette produkts styrke bør ikke sammenlignes med et andet pegyleret eller ikke-pegyleret proteins styrke af samme terapeutiske klasse. For at få yderligere oplysninger, se pkt. 5.1.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 30 mg sorbitol (E420) (se pkt. 4.4).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektion).

Klar, farveløs injektionsvæske, opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Reduktion i varigheden af neutropeni og forekomsten af febril neutropeni hos voksne patienter behandlet med cytotoxisk kemoterapi for malignitet (med undtagelse af kronisk myeloid leukæmi og myelodysplastiske syndromer).

4.2 Dosering og administration

Neulasta-terapi skal påbegyndes og overvåges af læger, der har erfaring med onkologi og/eller hæmatologi.

Dosering

En 6 mg dosis (en fyldt injektionssprøjte) af Neulasta anbefales ved hver kemoterapi-cyklus og gives mindst 24 timer efter cytotoxisk kemoterapi.

Specielle populationer

Pædiatrisk population

Neulastas sikkerhed og virkning hos børn er endnu ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Dosisændring anbefales ikke til patienter med nedsat nyrefunktion, herunder patienter med terminal nyresygdom.

Administration

Neulasta injiceres subkutant. Injektioner skal gives i lår, abdomen eller overarm.

For instruktioner om håndtering af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af præparater indeholdende granulocytkoloni-stimulerende faktor (G-CSF) skal handelsnavnet på det administrerede præparat registreres tydeligt i patientjournalen.

Begrænsede kliniske data indikerer en lignende indvirkning på helbredelsestiden for alvorlig neutropeni for pegfilgrastim til filgrastim hos patienter med *de novo* akut myeloid leukæmi (AML) (se pkt. 5.1). Den langsigtede virkning af pegfilgrastim er dog ikke blevet fastslået ved AML, og midlet skal derfor anvendes med forsigtighed i denne patientpopulation.

G-CSF kan fremme væksten af myeloide celler *in vitro*, og lignende effekter kan ses på visse non-myeloide celler *in vitro*.

Sikkerhed og effekt af pegfilgrastim er ikke blevet undersøgt hos patienter med myelodysplastisk syndrom, kronisk myeloid leukæmi og sekundær AML. Derfor må Neulasta ikke anvendes til sådanne patienter. Der skal udvises særlig omhu for at skelne diagnosen blast-transformation af kronisk myeloid leukæmi fra AML.

Pegfilgrastims sikkerhed og virkning hos *de novo* AML-patienter < 55 år med cytogenetik t(15;17) er ikke klarlagt.

Pegfilgrastims sikkerhed og virkning er ikke blevet undersøgt hos patienter i behandling med højdosis kemoterapi. Dette lægemiddel bør ikke anvendes til at øge dosis af cytotoxisk kemoterapi udover de fastsatte dosisregimer.

Pulmonale bivirkninger

Der er rapporteret pulmonale bivirkninger, især interstitial pneumoni, efter administration af G-CSF. Patienter med nylig forekomst af pulmonale infiltrater eller pneumoni kan have større risiko (se pkt. 4.8).

Debut af pulmonale symptomer, så som hoste, feber og dyspnø i forbindelse med radiologiske fund af lungeinfiltrater og nedsat lungefunktion sammen med et forhøjet neutrofiltal, kan være begyndende tegn på acute respiratory distress syndrome (ARDS, shocklunge). I sådanne tilfælde bør behandling med pegfilgrastim afbrydes efter lægens vurdering og den rette behandling gives (se pkt. 4.8).

Glomerulonefritis

Der er indberettet glomerulonefritis hos patienter, der fik filgrastim og pegfilgrastim. Glomerulonefritis svandt generelt efter dosisreduktion eller seponering af filgrastim og pegfilgrastim. Monitorering med urinalyser anbefales.

Kapillærlækage-syndrom

Der er indberettet kapillærlækage-syndrom efter indgift af G-CSF, kendetegnet ved hypotension, hypoalbuminæmi, ødem og hæmokoncentration. Patienter, der udvikler symptomer på kapillærlækage-syndrom, bør monitoreres nøje og have symptomatisk standardbehandling, inklusive eventuel intensiv behandling efter behov (se pkt. 4.8).

Splenomegali og miltruptur

Generelt asymptomatiske tilfælde af splenomegali og tilfælde af miltruptur, herunder enkelte dødelige, er blevet rapporteret efter indgivelse af pegfilgrastim (se pkt. 4.8). Derfor bør miltstørrelsen overvåges nøje (f.eks. ved klinisk undersøgelse med ultralyd). Diagnosen miltruptur bør overvejes hos patienter, som rapporterer smerter i den øvre venstre side af abdomen eller i nederste del af skulderbladet.

Trombocytopeni og anæmi

Behandling med pegfilgrastim alene forhindrer ikke trombocytopeni og anæmi forårsaget af, at fuld dosis myelosuppressiv kemoterapi opretholdes efter foreskrevet skema. Der anbefales derfor regelmæssig kontrol af trombocytaltallet og hæmatokritværdien. Der skal udvises særlig forsigtighed ved indgift af kemoterapeutika (monoterapi eller som kombinationer), der vides at forårsage alvorlig trombocytopeni.

Myelodysplastisk syndrom og akut myeloid leukæmi hos bryst- og lungecancerpatienter

I observationsstudier efter markedsføringen er pegfilgrastim sammen med kemoterapi og/eller stråleterapi blevet forbundet med udvikling af myelodysplastisk syndrom (MDS) og akut myeloid leukæmi (AML) hos bryst- og lungecancerpatienter (se pkt. 4.8). Bryst- og lungecancerpatienter skal overvåges for tegn og symptomer på MDS/AML.

Seglcelleanæmi

Seglcellekriser er forbundet med brugen af pegfilgrastim til patienter med seglcelletræk eller seglcelleanæmi (se pkt. 4.8). Derfor skal de behandlende læger udvise forsigtighed ved ordination af pegfilgrastim til patienter med seglcelletræk eller seglcelleanæmi. Lægerne bør monitorere de passende kliniske parametre og laboratoriestatus samt være opmærksomme på den mulige sammenhæng mellem dette lægemiddel og miltforstørrelse eller vaso-okklusive kriser.

Leukocytose

Leukocytalt (WBC) på $100 \times 10^9/l$ eller højere er set hos mindre end 1% af patienter, behandlet med pegfilgrastim. Der er ikke blevet rapporteret nogen uønskede hændelser, der direkte kan tilskrives denne grad af leukocytosis. En sådan forhøjelse i leukocytter er forbigående, ses typisk 24 til 48 timer efter administration og er i overensstemmelse med de farmakodynamiske effekter af dette lægemiddel. I overensstemmelse med den kliniske effekt og risikoen for leukocytose skal WBC måles med regelmæssige intervaller under behandlingen. Dette lægemiddel skal straks seponeres, hvis leukocytaltallet overstiger $50 \times 10^9/l$ efter det forventede nadir.

Overfølsomhed

Der er rapporteret overfølsomhed, herunder anafylaktiske reaktioner, der er opstået ved den første eller efterfølgende behandlinger hos patienter, der blev behandlet med pegfilgrastim. Pegfilgrastim skal

seponeres permanent hos patienter med klinisk signifikant overfølsomhed. Pegfilgrastim må ikke administreres til patienter med overfølsomhed over for pegfilgrastim eller filgrastim i anamnesen. Hvis der opstår en alvorlig allergisk reaktion, skal passende behandling institueres med nøje patientopfølgning i flere dage.

Stevens-Johnsons syndrom

Stevens-Johnsons syndrom (SJS), som kan være livstruende eller letalt, er blevet rapporteret med hyppigheden sjældent i forbindelse med behandling med pegfilgrastim. Hvis patienten udvikler SJS under brug af pegfilgrastim, må behandlingen med pegfilgrastim ikke genoptages hos denne patient på noget tidspunkt.

Immunogenicitet

Som ved alle terapeutiske proteiner er der mulighed for immunogenicitet. Raterne for dannelse af antistoffer mod pegfilgrastim er generelt lave. Der opstår dog bindende antistoffer, som det er tilfældet med alle biologiske lægemidler. Aktuelt har de dog ikke været forbundet med neutraliserende aktivitet.

Aortitis

Der er indberettet aortitis efter administration af G-CSF hos raske forsøgspersoner og kræftpatienter. Symptomerne omfattede feber, mavesmerter, utilpashed, rygsmerter og øgede inflammationsmarkører (f.eks. øget C-reaktivt protein og øget antal hvide blodlegemer). Aortitis blev i de fleste tilfælde konstateret ved hjælp af CT-scanning og fortog sig generelt efter seponering af G-CSF. Se også pkt. 4.8.

Andre advarsler

Sikkerhed og effekt af Neulasta til mobilisering af blod stamceller er ikke blevet tilstrækkeligt undersøgt hos patienter eller raske donorer.

Nålehætten til den fyldte injektionssprøjte indeholder tørt naturgummi (et derivat af latex), som kan forårsage allergiske reaktioner.

Øget hæmatopoietisk aktivitet i knoglemarven som følge af vækstfaktorbehandling er forbundet med forbigående positive knogleskanningsfund. Dette bør tages i betragtning ved analyse af knogleskanningsresultater.

Sorbitol

Den additive virkning af samtidigt administrerede produkter indeholdende sorbitol (eller fructose) og indtagelse af sorbitol (eller fructose) i kosten bør tages i betragtning.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 6 mg dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

På grund af den potentielle sensitivitet af hurtigt delende myeloide celler overfor cytotoxisk kemoterapi bør pegfilgrastim administreres mindst 24 timer efter cytotoxisk kemoterapi. I kliniske studier er Neulasta blevet givet uden risiko 14 dage før kemoterapi. Samtidig anvendelse af Neulasta og et kemoterapeutisk middel er ikke blevet vurderet hos patienter. I dyremodeller er samtidig administration af Neulasta og 5-fluoruracil (5-FU) eller andre antimetabolitter blevet vist at øge myelosuppression.

Mulige interaktioner med andre hæmatopoietiske vækstfaktorer og cytokiner er ikke blevet specifikt undersøgt i kliniske studier.

Muligheden for interaktion med lithium, som også øger frisætningen af neutrofile granulocytter, er ikke blevet specifikt undersøgt. Der er intet, som tyder på, at sådan interaktion vil være skadelig.

Sikkerhed og effekt af Neulasta er ikke blevet vurderet hos patienter, der modtager kemoterapi forbundet med forsinket myelosuppression for eksempel nitrosourea.

Der er ikke udført specifikke interaktions- eller metabolismestudier. Kliniske studier har imidlertid ikke indikeret interaktioner mellem Neulasta og andre medicinalprodukter.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af pegfilgrastim til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Pegfilgrastim bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Amning

Data for udskillelse af pegfilgrastim/metabolitter i human mælk er utilstrækkelige. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal beslattes, om amning eller behandling med pegfilgrastim skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Pegfilgrastim påvirkede ikke reproduktionsevnen eller fertiliteten hos han- og hunrotter ved kumulative ugentlige doser, der var cirka 6-9 gange højere end den anbefalede dosis til mennesker (baseret på legemsoverfladeareal) (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Pegfilgrastim påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger var knoglesmerter (meget almindelig $\geq 1/10$) og muskuloskeletale smerter (almindelig $\geq 1/100$ til $< 1/10$). Knoglesmerte var generelt af let til moderat sværhedsgrad, forbigående og kunne kontrolleres med standardanalgetika hos de fleste patienter.

Overfølsomhedslignende reaktioner, herunder hududslæt, urticaria, angioødem, åndenød, erytem, flushing og hypotension, optrådte initialt og under vedligeholdelsesbehandling med pegfilgrastim (ikke almindelig $\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$). Der kan opstå alvorlige allergiske reaktioner, herunder anafylaksi, hos patienter, der får pegfilgrastim (ikke almindelig) (se pkt. 4.4).

Der er indberettet kapillærlækage-syndrom hos cancerpatienter, der fik kemoterapi efter indgift af G-CSF'er, med frekvensen "ikke almindelig" ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$). Kapillærlækage-syndrom kan være livstruende, hvis behandlingen heraf bliver forsinket; se pkt. 4.4 og afsnittet "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger" nedenfor.

Splenomegali, generelt asymptomatisk, er ikke almindelig.

Miltruptur, herunder letale tilfælde, er indberettet som en ikke almindelig bivirkning efter indgift af pegfilgrastim (se pkt. 4.4).

Der er indberettet pulmonale bivirkninger (frekvens ”ikke almindelige”) herunder interstitiel pneumoni, lungeødem, lungeinfiltrater og lungefibrose. I visse tilfælde (frekvens ”ikke almindelig”) har det medført respirationsinsufficiens eller ARDS, der kan være dødelig (se pkt. 4.4).

Der er indberettet isolerede tilfælde af seglcellekrise hos patienter med seglcelletræk eller seglcellesygdom (frekvens ”ikke almindelig” hos seglcellepatienter) (se pkt. 4.4).

Tabel over bivirkninger

Nedenstående tabel beskriver bivirkninger, der er indberettet fra kliniske studier og ved spontan rapportering. Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

MedDRA systemorganklasse	Bivirkninger			
	Meget almindelig (≥ 1/10)	Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)	Ikke almindelig (≥ 1/1 000 til < 1/100)	Sjælden (≥ 1/10 000 til < 1/1 000)
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)			Myelodysplastisk syndrom ¹ Akut myeloid leukæmi ¹	
Blod og lymfesystem		Trombocytopeni ¹ Leukocytose ¹	Seglcelleanæmi med krise ² Splenomegali ² Miltruptur ²	
Immunsystemet			Overfølsomheds-reaktioner Anafylaksi	
Metabolisme og ernæring			Stigning i urinsyre	
Nervesystemet	Hovedpine ¹			
Vaskulære sygdomme			Kapillærlækage-syndrom ¹	Aortitis
Luftveje, thorax og mediastinum			Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) ² Pulmonale bivirkninger (interstitiel pneumoni, lungeødem, lungeinfiltrater og lungefibrose) Hæmoptyse	Pulmonal blødning
Mave-tarm-kanalen	Kvalme ¹			
Hud og subkutane væv			Sweets syndrom (akut febril neutrofil dermatose) ^{1,2} Kutan vasculitis ^{1,2}	Stevens-Johnsons syndrom
Knogler, led, muskler og bindevæv	Knoglesmerter	Muskuloskeletale smerter (myalgi, artralgi, ekstremitets-smerter, rygsmerter, nakkesmerter)		

MedDRA systemorganklasse	Bivirkninger			
	Meget almindelig (≥ 1/10)	Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)	Ikke almindelig (≥ 1/1 000 til < 1/100)	Sjælden (≥ 1/10 000 til < 1/1 000)
Nyrer og urinveje			Glomerulonefritis ²	
Almene symptomer og reaktioner på administrations- stedet		Smerter på injektionsstedet ¹ Ikke-hjerterelaterede brystsmerter	Reaktioner på injektionsstedet ²	
Undersøgelser			Forhøjet laktatdehydrogenase og alkalisk fosfatase ¹ Forbigående stigning i leverfunktionstest ALAT og ASAT ¹	

¹ Se afsnittet "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger" nedenfor.

² Denne bivirkning er påvist i forbindelse med overvågning efter markedsføring, men ikke observeret i de randomiserede, kontrollerede kliniske studier hos voksne. Frekvensen blev estimeret ud fra en statistisk beregning baseret på 1 576 patienter, der fik Neulasta i ni randomiserede kliniske studier.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Der er indberettet ikke almindelige tilfælde af Sweets syndrom, omend underliggende maligne hæmatologiske sygdomme i nogle tilfælde kan spille en rolle.

Der er indberettet ikke almindelige tilfælde af kutan vasculitis hos patienter, der blev behandlet med pegfilgrastim. Mekanismen bag vasculitis hos patienter, der får pegfilgrastim, kendes ikke.

Reaktioner på injektionsstedet, herunder erytem (ikke almindelig) og smerter (almindelig) er set ved første behandling eller efterfølgende behandlinger med pegfilgrastim.

Der er indberettet leukocytose ($WBC > 100 \times 10^9/l$) (almindelig) (se pkt. 4.4).

Reversible, lette til moderate forhøjelser i urinsyre og alkalisk fosfatase uden tilknyttede kliniske effekter var ikke almindelige. Reversible, lette til moderate forhøjelser i lactat dehydrogenase uden tilknyttede kliniske effekter var ikke almindelige hos patienter, som fik Neulasta efter cytotoxisk kemoterapi.

Kvalme og hovedpine blev observeret som meget almindelige bivirkninger hos patienter, der fik kemoterapi.

Ikke almindelige tilfælde af forhøjet alanin-aminotransferase (ALAT) eller aspartat-aminotransferase (ASAT) er observeret hos patienter, der var i behandling med pegfilgrastim efter cytotoxisk kemoterapi. De forhøjede værdier er forbigående og aftager til baselineniveauerne.

Der er observeret øget risiko for MDS/AML efter behandling med Neulasta sammen med kemoterapi og/eller stråleterapi i et epidemiologisk studie med bryst- og lungecancerpatienter (se pkt. 4.4).

Der er indberettet almindelige tilfælde af trombocytopeni.

Efter markedsføring af produktet er der indberettet tilfælde af kapillærlækage-syndrom i forbindelse med anvendelse af G-CSF. Generelt er disse opstået i forbindelse med fremskredne maligne sygdomme eller sepsis hos patienter, der har fået flere kemoterapeutika, eller som har gennemgået aferese (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Der er kun begrænset erfaring med anvendelse til børn. Der er observeret øget hyppighed af alvorlige bivirkninger hos mindre børn i alderen 0-5 år (92%) sammenlignet med større børn på henholdsvis 6-11 og 12-21 år (80% og 67%) og voksne. Den almindeligste indberettede bivirkning var knoglesmerter (se pkt. 5.1 og 5.2).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er indgivet enkelt doser på 300 mikrog/kg subkutan til et begrænset antal raske frivillige og patienter med ikke-småcellet lungecancer uden alvorlige bivirkninger. Bivirkningerne svarede til bivirkningerne hos forsøgsdeltagere, der fik lavere doser af pegfilgrastim.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunstimulerende midler, kolonistimulerende faktor; ATC-kode: L03AA13

Human granulocytkolonistimulerende faktor (G-CSF) er et glykoprotein, der regulerer produktionen og afgivelsen af neutrofile granulocytter fra knoglemarven. Pegfilgrastim er et kovalent konjugat af rekombinant-methionyl humant G-CSF (r-metHuG-CSF) med et enkelt 20 kDa polyethylen glykol (PEG) molekyle. Pegfilgrastim er en form af filgrastim med forlænget varighed på grund af nedsat renal clearance. Pegfilgrastim og filgrastim er blevet vist at have identiske virkningsmekanismer. De forårsager en udtalt stigning i perifere neutrofile granulocytter indenfor 24 timer med mindre stigninger i monocytter og/eller lymfocytter. På samme måde som med filgrastim, viser neutrofile granulocytter, der er dannet som reaktion på pegfilgrastim, normal eller forstærket funktion påvist via test af den kemotaksiske og fagocyterende funktion. Som med andre hæmatopoietiske vækstfaktorer har G-CSF *in vitro* vist stimulerende egenskaber på humane endotelceller. G-CSF kan fremme vækst af myeloide celler, også maligne celler, *in vitro*, og lignende effekter kan ses på nogle ikke-myeloide celler *in vitro*.

I to randomiserede, dobbelt-blinde, pivotale studier hos patienter med brystkræft i højrisikogrupperne II-IV, der fik myelosuppressiv kemoterapi bestående af doxorubicin og docetaxel, reducerede brug af pegfilgrastim, ved dosering en gang pr. cyklus, varigheden af neutropeni, og incidensen af febril neutropeni på samme måde som blev observeret med daglig administration af filgrastim (median på 11 daglige administrationer). Ved fravær af vækstfaktorstøtte har det været rapporteret, at regimet resulterede i gennemsnitlig varighed af grad 4 neutropeni på 5-7 dage, og en incidens for febril neutropeni på 30-40%. I et studie (n = 157), hvor der blev brugt en 6 mg fast dosis pegfilgrastim, var den gennemsnitlige varighed af grad 4 neutropeni 1,8 dage for pegfilgrastim gruppen sammenlignet med 1,6 dage for filgrastim gruppen (forskul på 0,23 dage, 95% CI -0,15; 0,63). Gennem hele studiet var forekomsten af febril neutropeni 13% af patienterne behandlet med pegfilgrastim sammenlignet med 20% af patienterne behandlet med filgrastim (forskul på 7%, 95% CI -19%; 5%). I et andet studie (n = 310), hvor der benyttedes en vægtjusteret dosis (100 mikrog/kg), var den gennemsnitlige varighed af grad 4 neutropeni 1,7 dage for pegfilgrastim gruppen, sammenlignet med 1,8 dage for filgrastim gruppen (forskul på 0,03 dage, 95% CI -0,36; 0,30). Den samlede forekomst af febril neutropeni var 9% af patienterne behandlet med pegfilgrastim og 18% af patienterne behandlet med filgrastim (forskul på 9%, 95% CI -16,8%; -1,1%).

I et placebokontrolleret dobbeltblindet studie hos patienter med brystkræft blev virkningen af pegfilgrastim på incidensen af febril neutropeni evalueret efter administration af et kemoterapiprogram, som er forbundet med en incidens af febril neutropeni på 10-20% (100 mg/m² docetaxel hver 3. uge i 4 cykler). 928 patienter blev randomiseret til at modtage enten en enkelt dosis af pegfilgrastim eller placebo ca. 24 timer (dag 2) efter kemoterapibehandlingen i hver cyklus. Incidensen af febril neutropeni var lavere hos patienter, som var randomiseret til at få pegfilgrastim, end hos patienter i placebogruppen (1% imod 17%, $p < 0,001$). Incidensen af hospitalsindlæggelse og brugen af i.v. infektionshæmmende midler forbundet med en klinisk diagnose af febril neutropeni var lavere i den gruppe, som fik pegfilgrastim, end i placebogruppen (1% kontra 14%, $p < 0,001$, og 2% kontra 10%, $p < 0,001$).

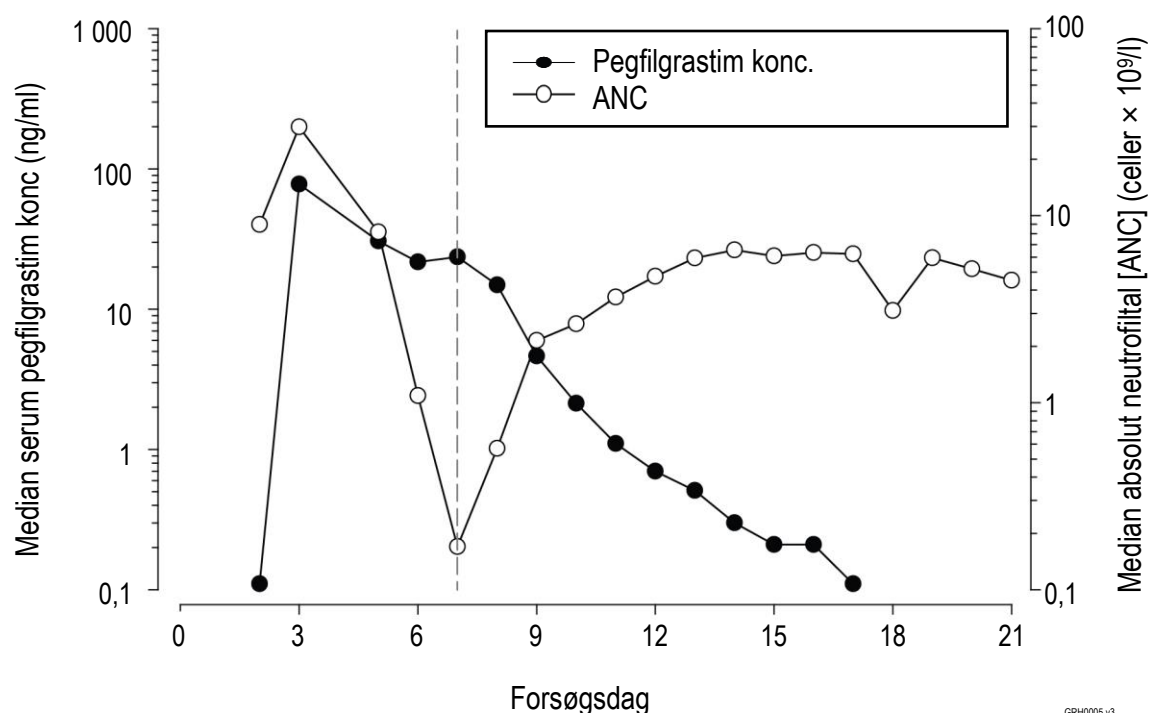
Et lille ($n = 83$) fase II randomiseret dobbeltblindet studie hos patienter, der blev behandlet med kemoterapi for *de novo* akut myeloid leukæmi, sammenlignede pegfilgrastim (enkelt dosis på 6 mg) med filgrastim, som blev administreret under induktionskemoterapi. Mediantiden til helbredelse fra alvorlig neutropeni blev vurderet til 22 dage i begge behandlingsgrupper. Det langsigtede resultat blev ikke undersøgt (se pkt. 4.4).

I et randomiseret, åbent, fase II multicenterstudie ($n = 37$) med pædiatriske patienter med sarkom, som fik 100 mikrog pegfilgrastim/kg efter cyklus 1 kemoterapi med vincristin, doxorubicin og cyclophosphamid (VAdriaC/IE), blev der observeret længere varighed af svær neutropeni (neutrofiler $< 0,5 \times 10^9/l$) hos mindre børn i alderen 0-5 år (8,9 dage) sammenlignet med større børn i alderen 6-11 år og 12-21 år (henholdsvis 6 dage og 3,7 dage) og voksne. Desuden blev der observeret øget forekomst af febril neutropeni hos mindre børn i alderen 0-5 år (75%) sammenlignet med større børn 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 egenskaber

Efter en enkelt subkutan dosis af pegfilgrastim forekommer den maksimale serumkoncentration af pegfilgrastim 16 til 120 timer efter dosering, og serumkoncentrationer af pegfilgrastim opretholdes gennem perioden med neutropeni efter myelosuppressiv kemoterapi. Eliminationen af pegfilgrastim er ikke-lineær med hensyn til dosis; serumclearance af pegfilgrastim falder med stigende dosis. Pegfilgrastim bliver tilsyneladende hovedsagligt elimineret ved neutrofilmedieret clearance, som bliver mættet ved højere doser. I overensstemmelse med en selvregulerende clearancemekanisme falder serumkoncentrationen af pegfilgrastim hurtigt ved begyndelsen af neutrofil gendannelse (se Figur 1).

Figur 1. Profil over median pegfilgrastim serumkoncentration og absolut neutrofilal (ANC) i kemoterapi-behandlede patienter efter en enkelt 6 mg injektion



På grund af den neutrofil-medierede clearancemekanisme forventes farmakokinetikken for pegfilgrastim ikke at blive påvirket af renal eller hepatisk svækkelse. I et åbent enkeltdosisforsøg (n = 31) havde forskellige stadier af nedsat nyrefunktion, herunder terminal nyresygdom, ingen virkning på pegfilgrastims farmakokinetik.

Ældre

Begrænsede data indikerer, at farmakokinetikken for pegfilgrastim hos ældre forsøgspersoner (> 65 år) er tilsvarende den hos voksne.

Pædiatrisk population

Farmakokinetikken for pegfilgrastim blev undersøgt hos 37 pædiatriske patienter med sarkom, som fik 100 mikrog pegfilgrastim/kg efter VAdriaC/IE-kemoterapi. Den yngste aldersgruppe (0-5 år) havde en højere middeleksponering for pegfilgrastim (AUC) ($\pm$ standarddeviation) ($47,9 \pm 22,5$ mikrog·t/ml) end ældre børn 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). Bortset fra den yngste aldersgruppe (0-5 år) var middeleksponeringen for pegfilgrastim (AUC) hos pædiatriske patienter den samme som for voksne patienter med højrisiko-brystcancer stadie II-IV, der fik 100 mikrog pegfilgrastim/kg efter kemoterapi med doxorubicin/docetaxel (se pkt. 4.8 og 5.1).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data fra konventionelle studier med gentaget dosistoksicitet viste de forventede farmakologiske effekter inklusive stigning i leukocyttallet, myeloid hyperplasi i knoglemarven, ekstramedullær hæmatopoiese og forstørrelse af milten.

Der blev ikke observeret nogen negative virkninger hos afkommet fra drægtige rotter, som har fået pegfilgrastim subkutant, men hos kaniner er pegfilgrastim vist at medføre embryo/føtal toksicitet (tab af embryo) ved kumulative doser, der var cirka 4 gange højere end den anbefalede dosis til mennesker.

Embryo/føtal toksicitet blev ikke observeret hos drægtige kaniner, der var blevet eksponeret for doser, der svarer til den anbefalede dosis til mennesker. I rottestudier er det blevet vist, at pegfilgrastim kan passere placenta. Rottestudier viste, at reproduktionsevne, fertilitet, brunstcyklus, dage mellem pardannelse og coitus samt intrauterin overlevelse var upåvirket af pegfilgrastim, der blev indgivet subkutant. Relevansen af disse observationer for mennesker er ikke kendt.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumacetat*
Sorbitol (E420)
Polysorbat 20
Vand til injektionsvæsker

*Natriumacetat er dannet ved titrering af koncentret eddikesyre med natriumhydroxid.

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler, især ikke med natriumchloridopløsninger.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Neulasta kan udsættes for stuetemperatur (ikke over 30 °C) i maksimalt en enkelt periode på op til 72 timer. Neulasta, der opbevares ved stuetemperatur i mere end 72 timer, skal kasseres.

Må ikke nedfryses. Tilfældig udsættelse for frostgrader i en enkelt periode på mindre end 24 timer har ikke nogen skadelig indvirkning på stabiliteten af Neulasta.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Fyldt injektionssprøjte (type I-glas) med en gummiprop, kanylen af rustfrit stål og en nålehætte med eller uden automatisk kanylebeskyttelse.

Nålehætten til den fyldte sprøjte indeholder tørt naturgummi (et derivat af latex) (se pkt. 4.4).

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 0,6 ml injektionsvæske, opløsning. Pakningsstørrelse på 1 stk. fyldt injektionssprøjte, enten i blisterpakning eller uden blisterpakning.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Før anvendelse bør Neulasta injektionsvæsken undersøges visuelt for partikler. Kun en væske, der er klar og farveløs, bør injiceres.

Voldsom omrystning kan medføre, at pegfilgrastim aggregerer og dermed bliver biologisk inaktivt.

Lad den fyldte injektionssprøjte få stuetemperatur i 30 minutter, inden injektionen.

Ikke anvendt lægemidler samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/02/227/001 - 1-pakning med injektionssprøjte (med blisterpakning)
EU/1/02/227/002 - 1-pakning med injektionssprøjte (uden blisterpakning)
EU/1/02/227/004 - 1-pakning med injektionssprøjte (med blisterpakning) med automatisk
kanylebeskyttelse

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 22. august 2002

Dato for seneste fornyelse: 16. juli 2007

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs
hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN
TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstillerne af det biologisk aktive stof

Amgen Inc.
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks
CA 91320
USA

Amgen Manufacturing Limited LLC
Road 31 km. 24.6
Juncos
Puerto Rico 00777
USA

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irland

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgien

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON TIL INJEKTIONSSPRØJTE I BLISTERPAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Neulasta 6 mg injektionsvæske, opløsning
pegfilgrastim

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 6 mg pegfilgrastim i 0,6 ml (10 mg/ml) injektionsvæske, opløsning.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: natriumacetat, sorbitol (E420), polysorbat 20, vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning i en fyldt injektionssprøjte til engangsbrug (0,6 ml).
Injektionsvæske, opløsning i en fyldt injektionssprøjte til engangsbrug med automatisk
kanylebeskyttelse (0,6 ml).
Pakningsstørrelse 1 stk.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

Vigtigt: Læs indlægssedlen inden håndtering af den fyldte injektionssprøjte.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Undgå voldsom omrystning.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/02/227/001 - 1-pakning

EU/1/02/227/004 - 1-pakning med automatisk kanylebeskyttelse

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Neulasta

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC

SN

NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

**BLISTERPAKNING TIL INJEKTIONSSPRØJTE MED AUTOMATISK
KANYLEBESKYTTELSE**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Neulasta 6 mg injektionsvæske
pegfilgrastim

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Amgen Europe B.V.

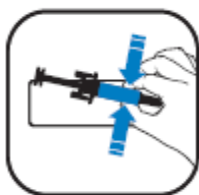
3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET



MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**INJEKTIONSSPRØJTEETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Neulasta 6 mg
Pegfilgrastim
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

0,6 ml

6. ANDET

Amgen Europe B.V.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON TIL INJEKTIONSSPRØJTE UDEN BLISTERPAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Neulasta 6 mg injektionsvæske, opløsning
pegfilgrastim

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 6 mg pegfilgrastim i 0,6 ml (10 mg/ml) injektionsvæske, opløsning.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumacetat, sorbitol (E420), polysorbat 20, vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning i en fyldt injektionssprøjte til engangsbrug (0,6 ml).
Pakningsstørrelse 1 stk.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Undgå voldsom omrystning.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/02/227/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Neulasta

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**INJEKTIONSSPRØJTEETIKET (UDEN BLISTERPAKNING)****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Neulasta 6 mg injektionsvæske
pegfilgrastim
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

0,6 ml

6. ANDET

Amgen Europe B.V.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Neulasta 6 mg injektionsvæske, opløsning pegfilgrastim

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Neulasta til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme tegn på sygdom, som De har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at bruge Neulasta
3. Sådan skal De bruge Neulasta
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Neulasta indeholder det aktive stof pegfilgrastim. Pegfilgrastim er et protein, der produceres ved hjælp af bioteknologi i bakterier, der kaldes for *E. coli*. Det tilhører en gruppe proteiner, der hedder cytokiner, og ligner meget et naturligt protein (granulocyt-koloni-stimulerende faktor), som kroppen selv producerer.

Neulasta anvendes til at reducere varigheden af neutropeni (få hvide blodlegemer) og forekomsten af febergivende neutropeni (få hvide blodlegemer og feber), der kan forårsages af anvendelsen af cytotoxisk kemoterapi (lægemiddel der ødelægger hurtigt voksende celler). Hvide blodlegemer er vigtige, idet de hjælper Deres krop med at bekæmpe infektion. Disse celler er meget modtagelige for effekterne af kemoterapi, hvilket kan medføre, at antallet af disse celler i Deres krop minsker. Hvis antallet af hvide blodlegemer falder til et lavt niveau, er der risiko for, at der ikke er nok celler tilbage i kroppen til at bekæmpe bakterier, og De kan have en øget risiko for infektion.

Deres læge har ordineret Neulasta til Dem for at støtte Deres knoglemarv (hvor blodceller dannes) til at producere flere hvide blodlegemer, der hjælper Deres krop med at bekæmpe infektion.

2. Det skal De vide, før De begynder at bruge Neulasta

Brug ikke Neulasta

- hvis De er allergisk over for pegfilgrastim, filgrastim eller et af de øvrige indholdsstoffer i Neulasta.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før De bruger Neulasta, hvis De:

- får en allergisk reaktion, herunder svaghedsfølelse, blodtryksfald, åndedrætsbesvær, hævelse i ansigtet (anafylaksi), rødme, hududslæt og kløende områder på huden.
- er allergisk over for latex. Nålehætten på den fyldte injektionssprøjte indeholder et derivat af latex og kan medføre alvorlige allergiske reaktioner.
- får hoste, feber og åndedrætsbesvær. Det kan være et tegn på shocklunge (ARDS).
- får en eller flere af følgende bivirkninger eller en kombination af disse bivirkninger:
 - hævelse eller oppustethed, som kan være forbundet med sjældnere vandladning, åndedrætsbesvær, oppustet mave og mæthedfølelse samt en generel følelse af træthed. Dette kan være symptomer på en tilstand, der kaldes for "kapillær lækage-syndrom", som får blodet til at lække fra de små blodkar ud i kroppen. Se afsnit 4.
- får smerter øverst i maveregionen eller smerter yderst på skulderen. Det kan være tegn på problemer med milten (forstørret milt).
- for nylig har haft en alvorlig lungebetændelse (pneumoni), væske i lungerne (lungeødem), inflammation (betændelseslignende reaktion) i lungerne (interstitiel lungesygdom) eller fået taget røntgenbilleder af brystet, der viste unormale forhold (lungeinfiltration).
- er klar over, at De har ændrede blodtal (for eksempel en stigning i hvide blodlegemer eller anæmi) eller fald i antallet af blodplader, hvilket reducerer blodets evne til at størkne (trombocytopeni). Deres læge vil muligvis overvåge Dem nøjere.
- har seglcelleanæmi. Deres læge vil muligvis overvåge Deres tilstand nøjere.
- er patient med bryst- eller lungekræft, da Neulasta i kombination med kemoterapi og/eller stråleterapi kan øge Deres risiko for en blodsygdom, som er et forstadium til kræft, og som kaldes myelodysplastisk syndrom (MDS), eller en form for blodkræft, som kaldes akut myeloid leukæmi (AML). Symptomerne kan omfatte træthed, feber og tendens til blå mærker eller blødning.
- pludselig får symptomer på allergi, for eksempel udslæt, kløe eller nældefeber på huden, hævelse i ansigt, læber, tunge eller andre dele af kroppen, stakåndethed, hvæsende vejrtrækning eller vejrtrækningsbesvær, kan det være tegn på en alvorlig allergisk reaktion.
- har symptomer på betændelse i aorta (den store pulsåre, der transporterer blodet fra hjertet ud i kroppen). Der er indberettet sjældne tilfælde af dette hos kræftpatienter og raske donorer. Symptomerne kan omfatte feber, mavesmerter, utilpashed, rygsmerter og øgede betændelsesmarkører. Fortæl det til lægen, hvis De oplever disse symptomer.

Deres læge vil regelmæssigt kontrollere Deres blod og urin, da Neulasta kan beskadige de bittesmå filtre i nyrene (glomerulonefritis).

Der er rapporteret om alvorlige hudreaktioner (Stevens-Johnsons syndrom) ved brug af Neulasta. Hold op med at bruge Neulasta, og søg øjeblikkeligt lægehjælp, hvis De bemærker et eller flere af de symptomer, der er beskrevet i afsnit 4.

Tal med Deres læge om risikoen for at udvikle kræft i blodet. Hvis De udvikler kræft i blodet, eller det er sandsynligt, at De vil gøre det, bør De ikke bruge Neulasta, medmindre Deres læge sagt, at De skal gøre det.

Manglende virkning af pegfilgrastim

Hvis De oplever tab af virkningen af pegfilgrastim, eller hvis virkningen ikke opretholdes, vil Deres læge undersøge grunden til det, for eksempel om De har udviklet antistoffer, der kan neutralisere pegfilgrastims aktivitet.

Brug af anden medicin sammen med Neulasta

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis De bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Graviditet og amning

Spørg Deres læge eller apotekspersonalet til råds, før De bruger nogen form for medicin. Neulasta er ikke blevet testet på gravide kvinder. Det er vigtigt at fortælle Deres læge, hvis De:

- er gravid,
- tror De er gravid, eller
- planlægger at blive gravid.

Medmindre Deres læge har sagt andet, skal De holde op med at amme, hvis De bruger Neulasta.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Neulasta har ingen eller kun ubetydelig virkning på evnen til at køre bil og betjene maskiner.

Neulasta indeholder sorbitol (E420) og natrium

Dette lægemiddel indeholder 30 mg sorbitol pr. fyldt sprøjte, svarende til 50 mg/ml. Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 6 mg dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal De bruge Neulasta

Neulasta er beregnet til voksne fra 18 år og opefter.

Brug altid Neulasta nøjagtigt efter lægens anvisning. De bør konsultere Deres læge eller apotek, hvis De er usikker. Den normale dosis er én 6 mg subkutan indsprøjtning (indsprøjtning under huden). Indsprøjtningen bør gives mindst 24 timer efter Deres sidste dosis kemoterapi ved afslutningen af hver kemoterapi-cyklus.

Hvis De selv skal foretage indsprøjtning med Neulasta

Deres læge kan beslutte, at det vil være praktisk for Dem, hvis De selv indsprøjter Neulasta. Deres læge eller sygeplejerske vil vise Dem, hvordan De tager en indsprøjtning. Prøv ikke selv at indsprøjte, hvis De ikke er blevet undervist heri.

Læs sidste pkt. i denne indlægsseddel for at få yderligere vejledning i, hvordan De selv indsprøjter Neulasta.

Ryst ikke Neulasta kraftigt, da dette kan have negativ indflydelse på dets virkning.

Hvis De har brugt for meget Neulasta

Kontakt Deres læge, sygeplejerske eller apotek hvis De har taget mere Neulasta, end De skal.

Hvis De har glemt at bruge Neulasta

Hvis De selv foretager injektionerne og har glemt en dosis Neulasta, kontakt da Deres læge for at aftale, hvornår De skal tage den næste dosis.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl det straks til Deres læge, hvis De får en eller flere af følgende bivirkninger:

- hævelse eller oppustethed, som kan være forbundet med sjældnere vandladning, åndedrætsbesvær, oppustet mave og mæthedfølelse samt en generel følelse af træthed Disse symptomer opstår generelt hurtigt.

Det kan være symptomer på en ikke almindelig tilstand (kan ramme op til 1 ud af 100 personer), der kaldes for "kapillærlækage-syndrom", som medfører, at der siver blod fra de små blodkar ud i kroppen. Denne tilstand kræver øjeblikkelig behandling.

Meget almindelige bivirkninger (kan ramme flere end 1 ud af 10 personer):

- smerter i knoglerne. Deres læge vil fortælle Dem, hvad De kan tage for at lindre knoglesmerterne.
- kvalme og hovedpine.

Almindelige bivirkninger (kan ramme op til 1 ud af 10 personer):

- smerte ved injektionsstedet.
- generel ømhed og smerter i led og muskler.
- der kan forekomme forandringer i blodet, men de vil blive opdaget ved de rutinemæssige blodprøver. Antallet af hvide blodlegemer kan blive kortvarigt forøget. Antallet af blodplader kan blive reduceret, hvilket kan medføre blå mærker.

Ikke almindelige bivirkninger (kan ramme op til 1 ud af 100 personer):

- allergi-lignende reaktioner, herunder rødmen, hududslæt og kløende hævelser af huden.
- alvorlige allergiske reaktioner, herunder anafylaksi (svaghed, blodtryksfald, åndedrætsbesvær, hævelse i ansigtet).
- forstørret milt.
- bristet milt (miltruptyr). Nogle tilfælde af miltruptyr var dødelige. Det er vigtigt, at De kontakter lægen med det samme, hvis De får smerter i den øverste venstre side af maven eller op mod venstre skulder, da dette kan skyldes problemer med milten.
- åndedrætsproblemer. Hvis De får hoste, feber og åndedrætsbesvær, skal De kontakte lægen.
- Sweet's syndrom (blommefarvede, hævede og smertefulde læsioner på lemmer og nogle gange i ansigtet og på halsen i forbindelse med feber) er forekommet, men kan være forårsaget af andre faktorer.
- kutan vaskulitis (irritation eller betændelse i blodkarrene i huden).
- beskadigelse af de bittesmå filtre i nyrerne (glomerulonefritis).
- rødme på injektionsstedet.
- ophostning af blod (hæmoptyse).
- blodsygdomme (myelodysplastisk syndrom [MDS] eller akut myeloid leukæmi [AML]).

Sjældne bivirkninger (kan ramme op til 1 ud af 1 000 personer):

- betændelse i aorta (den store pulsåre, der transporterer blod fra hjertet ud i kroppen). Se afsnit 2.
- blødning i lungerne (pulmonal blødning).
- Stevens-Johnsons syndrom, som kan vise sig som rødlige pletter, der ligner målskiver eller cirkler og ofte har blærer i midten, hudafskalning, sår i munden, svælget, næsen, øjnene eller på kønsorganerne, og som eventuelt starter med feber eller influenzalignende symptomer. Hold op med at bruge Neulasta, hvis De udvikler disse symptomer, og søg øjeblikkeligt lægehjælp eller kontakt Deres læge. Se også afsnit 2.

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelsstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen og på injektionssprøjtens etiket efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

De må tage Neulasta ud af køleskabet og opbevare det ved stuetemperatur (ikke over 30 °C) i højst 3 dage. I det øjeblik en injektionssprøjte tages ud af køleskabet, og har nået stuetemperatur (ikke over 30 °C), skal den anvendes indenfor 3 dage eller bortskaffes.

Må ikke nedfryses. Neulasta kan anvendes, hvis det ved et uheld har været nedfrosset en enkelt gang i mindre end 24 timer.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Brug ikke lægemidlet, hvis De bemærker, at det er grumset eller at der er partikler i det.

Spørg apotekspersonalet, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Neulasta indeholder:

- Aktivt stof: pegfilgrastim. Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 6 mg pegfilgrastim i 0,6 ml opløsning.
- Øvrige indholdsstoffer: natriumacetat, sorbitol (E420), polysorbat 20 og vand til injektionsvæsker. Se afsnit 2.

Udseende og pakningsstørrelser

Neulasta er en klar, farveløs injektionsvæske, opløsning i en fyldt injektionssprøjte (6 mg/0,6 ml).

Hver pakning indeholder 1 fyldt injektionssprøjte af glas med en påsat kanyle af rustfrit stål og nålehætte.

Den fyldte injektionssprøjte (med eller uden blisterpakning) kan også fås med en automatisk kanylebeskyttelse.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irland

Fremstiller

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgien

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

България

Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Magyarország

Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf: +45 39617500

Malta

Amgen S.r.l.
Italy
Tel: +39 02 6241121

Deutschland

Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Nederland

Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ: +30 210 3447000

Österreich

Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 422 0606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom (Northern Ireland)

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Denne indlægsseddel blev senest ændret.

Andre informationskilder

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Instruktioner til injektion med den fyldte injektionssprøjte med Neulasta

Dette pkt. giver information om, hvordan De selv kan foretage indsprøjtning med Neulasta. Det er vigtigt, at De ikke forsøger at give Dem selv indsprøjtningen, med mindre De har modtaget speciel undervisning fra Deres læge eller sygeplejerske eller fra apoteket. Hvis De ikke er sikker på, hvordan De skal foretage indsprøjtningen, så spørg Deres læge, sygeplejerske eller apoteket om hjælp.

Hvordan skal jeg selv eller en anden bruge den fyldte injektionssprøjte med Neulasta?

De skal foretage indsprøjtningen i vævet lige under huden. Dette betegnes som en subkutan indsprøjtning.

Udstyr De skal bruge

For at foretage en subkutan indsprøjtning skal De bruge:

- en fyldt injektionssprøjte med Neulasta, og
- afspritningsservietter eller lignende.

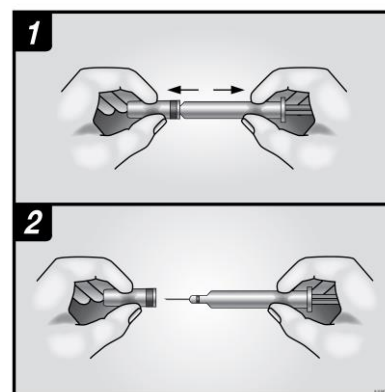
Hvad skal jeg gøre, før jeg selv foretager subkutan indsprøjtning med Neulasta?

1. Tag den fyldte injektionssprøjte ud af køleskabet.
2. Ryst ikke den fyldte injektionssprøjte.
3. Fjern **ikke** nålehætten fra injektionssprøjten, før De er klar til at indsprøjte.
4. Kontroller udløbsdatoen på den fyldte injektionssprøjtes etiket (EXP). Brug ikke sprøjten, hvis den sidste dag i den påtrykte måned er passeret.
5. Kontroller udseendet af Neulasta. Det skal være en klar og farveløs væske. Hvis der er partikler i, må De ikke bruge den.
6. For at gøre indsprøjtningen mere behagelig kan De lade den fyldte injektionssprøjte ligge i 30 minutter og lade den få stuetemperatur, eller De kan holde den fyldte injektionssprøjte forsigtigt i Deres hånd i et par minutter. Opvarm **ikke** Neulasta på nogen anden måde (De bør for eksempel ikke opvarme den i mikrobølgeovn eller i varmt vand).
7. **Vask Deres hænder grundigt.**
8. Find et behageligt, godt oplyst sted og læg alt, hvad De skal bruge i Deres nærhed.

Hvordan forbereder jeg min Neulasta-insprøjtning?

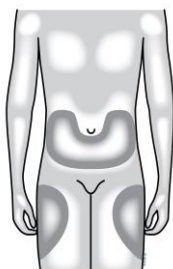
Før De indsprøjter Neulasta, skal De gøre følgende:

1. Hold på injektionssprøjtes cylinder, og fjern forsigtigt kanylehætten uden at vride. Træk lige som vist på billederne 1 og 2. Rør ikke ved kanylen, og skub ikke til stemplet.



2. Man kan se en lille luftboble i den fyldte sprøjte. De behøver ikke fjerne luftboblen inden indsprøjtningen. Det er ikke farligt at indsprøjte opløsningen med luftboblen.
3. Den fyldte injektionssprøjte er nu klar til brug.

Hvor skal jeg foretage indsprøjtningen?



De bedste steder at give indsprøjtningen er:

- højt oppe på låret, og
- mave regionen, undtagen området omkring navlen.

Hvis en anden person giver Dem indsprøjtningen, kan bagsiden af Deres arme desuden benyttes.

Hvordan foretager jeg selv indsprøjtningen?

1. Rengør Deres hud ved at benytte en afspritningsserviet.
2. Tag fast i huden (uden at klemme) med tommelfinger og pegefinger. Stik kanylen ind i huden.
3. Tryk stemplet ned med et langsomt, konstant tryk. Tryk stemplet helt i bund for at injicere al væsken.
4. Efter indsprøjtning af væsken fjernes kanylen, og huden slippes.
5. Hvis De bemærker blod på injektionsstedet, duppes med en tot vat eller serviet. Gnid ikke på injektionsstedet. De kan om nødvendigt dække injektionsstedet med et plaster.
6. Anvend ikke eventuel resterende Neulasta i injektionssprøjten.

Husk

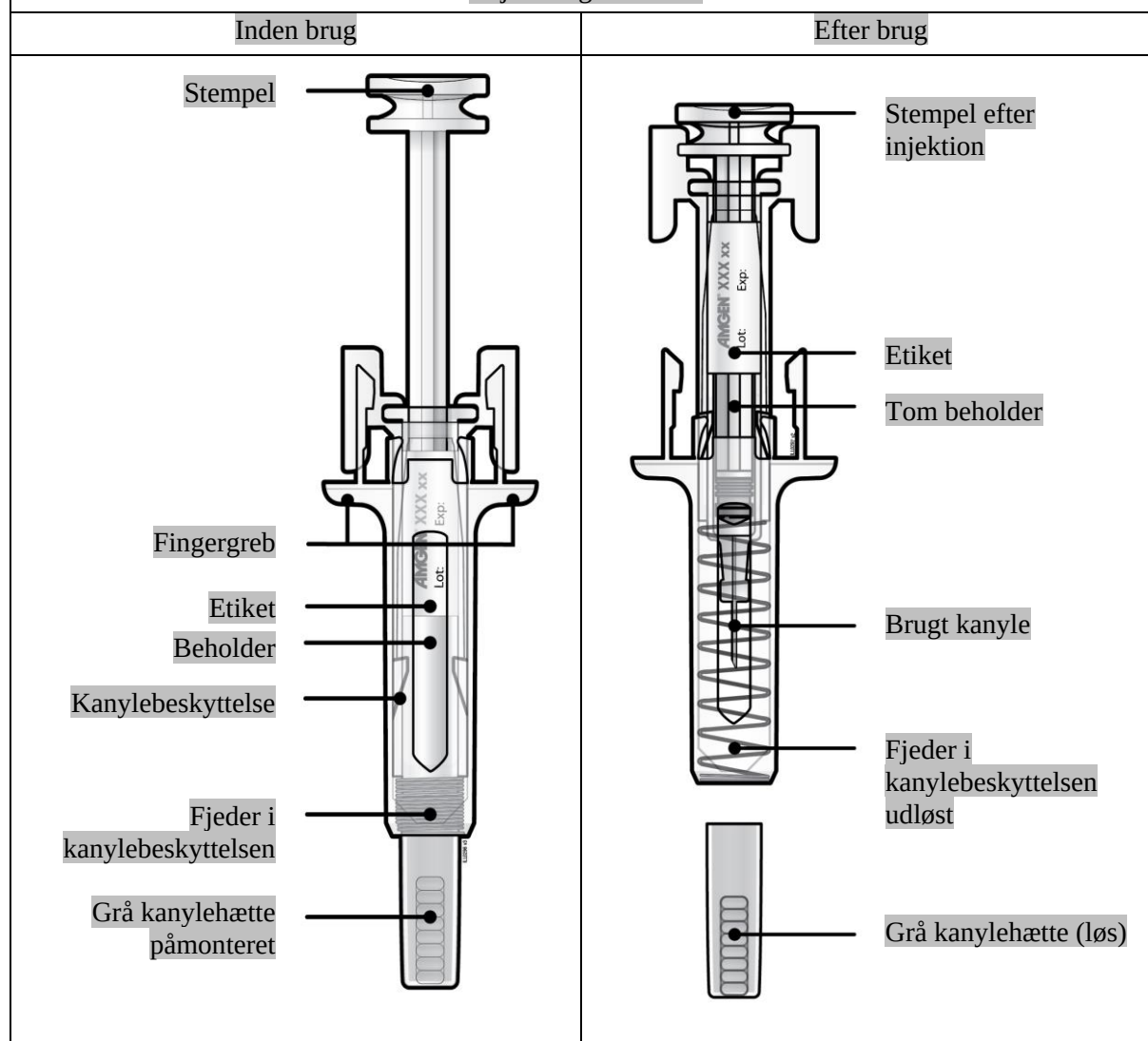
Anvend kun hver injektionssprøjte til én indsprøjtning. Hvis De har problemer, spørg Deres læge eller sygeplejerske om hjælp og råd.

Bortskaffelse af brugte sprøjter

- Sæt ikke nålehætten tilbage på brugte kanyler.
 - Opbevar de brugte sprøjter utilgængeligt for børn.
 - Bortskaf den brugte sprøjte i overensstemmelse med de lokale bestemmelser. Spørg på apoteket, hvordan De skal aflevere medicinrester. Disse forholdsregler er med til at beskytte miljøet.
-

Brugervejledning:

Vejledning til delene



Vigtigt

Læs disse vigtige informationer, inden De tager den fyldte Neulasta -injektionssprøjte med automatisk kanylebeskyttelse i brug:

- Det er vigtigt, at De ikke forsøger at give Dem selv injektionen, medmindre De har fået instruktioner af Deres læge eller sundhedspersonalet.
- Neulasta gives som en injektion i vævet lige under huden (subkutan injektion).
- Fortæl det til Deres læge, hvis De er allergisk over for latex. Nålehætten på den fyldte injektionssprøjte indeholder et derivat af latex og kan medføre alvorlige allergiske reaktioner.
- ✗ Tag **ikke** den grå kanylehætte af den fyldte injektionssprøjte, før De er klar til at tage injektionen.
- ✗ Brug **ikke** den fyldte injektionssprøjte, hvis De har tabt den på en hård overflade. Brug en ny fyldt injektionssprøjte og kontakt Deres læge eller sundhedspersonalet.
- ✗ Forsøg **ikke** at aktivere den fyldte injektionssprøjte inden injektionen.
- ✗ Forsøg **ikke** at tage den gennemsigtige kanylebeskyttelse af den fyldte injektionssprøjte.
- ✗ Forsøg **ikke** at fjerne den aftagelige etiket på den fyldte beholder, inden injektionen gives.

Kontakt Deres læge eller sundhedspersonalet, hvis De har spørgsmål.

Trin 1: Forberedelse

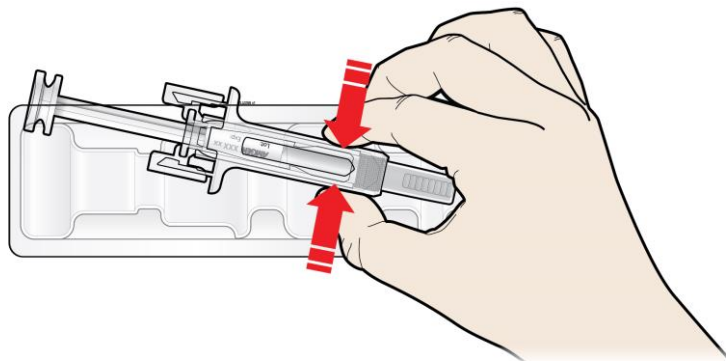
- A Tag bakken med den fyldte injektionssprøjte ud af pakningen og saml de ting sammen, der skal bruges til injektionen: afsprøjtningsservietter, vat eller gaze kompresser, plaster og en kanylebøtte (følger ikke med).

Lad den fyldte injektionssprøjte ligge ved stuetemperatur i cirka 30 minutter. Det vil gøre injektionen mere behagelig. Vask Deres hænder grundigt med vand og sæbe.

Anbring den fyldte injektionssprøjte og de øvrige materialer på en ren overflade, hvor lyset er godt.

- ✗ Opvarm **ikke** den fyldte injektionssprøjte i varmt vand eller mikrobølgeovn.
- ✗ Lad **ikke** den fyldte injektionssprøjte ligge i direkte sollys.
- ✗ Ryst **ikke** den fyldte injektionssprøjte.
- **Opbevar de fyldte injektionssprøjter utilgængeligt for børn.**

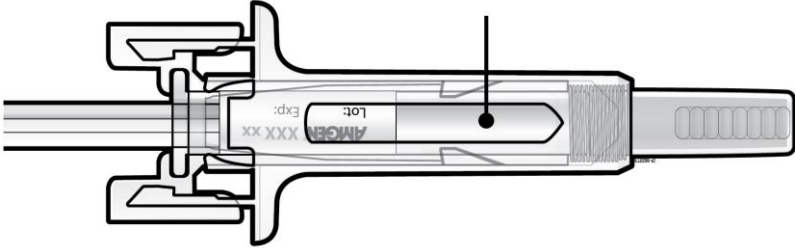
- B Åbn bakken og træk emballagen af. Tag fat i injektionssprøjtes kanylebeskyttelse og tag den fyldte injektionssprøjte ud af bakken.

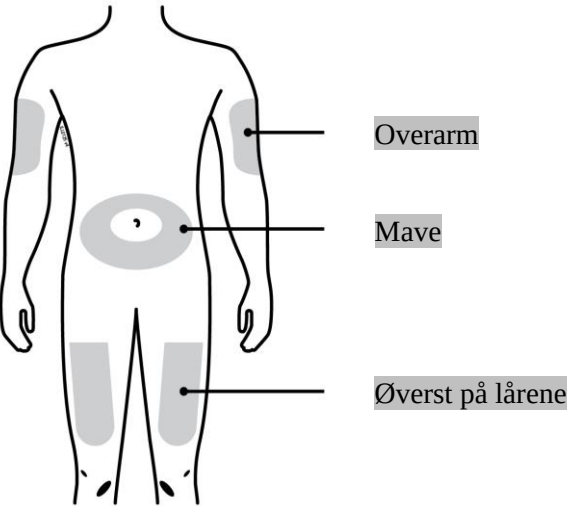


Tag fat her

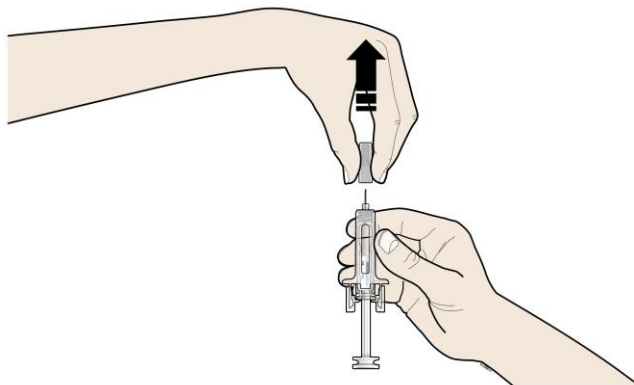
Af sikkerhedsmæssige grunde:

- ✗ Hold **ikke** på stemplet
- ✗ Hold **ikke** på den grå kanylehætte

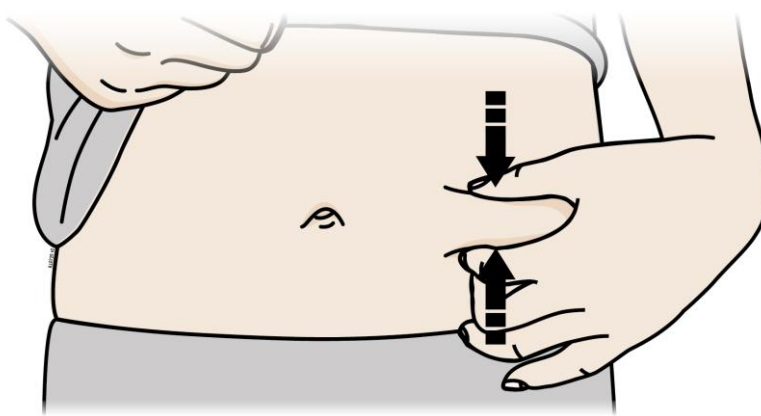
C	Kontrollér medicinen og den fyldte injektionssprøjte.
	Medicin 
X	Brug ikke den fyldte injektionssprøjte, hvis: • Medicinen er grumset, eller der er partikler i den. Det skal være en klar og farveløs væske. • Der er dele, som ser ud til at være revnede eller ødelagte. • Den grå kanylehætte mangler eller ikke er sat ordentligt på. • Udløbsdatoen, der er trykt på etiketten, er overskredet (den sidste dag i den viste måned er passeret). Hvis noget af ovenstående er tilfældet, skal De kontakte Deres læge eller sundhedspersonalet.

	Trin 2: Klargøring
A	Vask Deres hænder grundigt. Klargør og afrens injektionsstedet.
	
	De kan bruge: • et sted på den øverste del af lårene • maven, bortset fra et område på 5 cm omkring navlen • forsiden af overarmen (kun, hvis en anden person giver Dem injektionen) Afrens injektionsstedet med en afspritningsserviet. Lad huden tørre. X Rør ikke ved injektionsstedet inden injektionen  Giv ikke injektionen på steder, hvor huden er øm, ødelagt, rød eller hård. Undgå at injicere på steder, hvor der er ar eller strækmærker.

B Træk forsigtigt den grå kanylehætte af i en lige bevægelse væk fra kroppen.



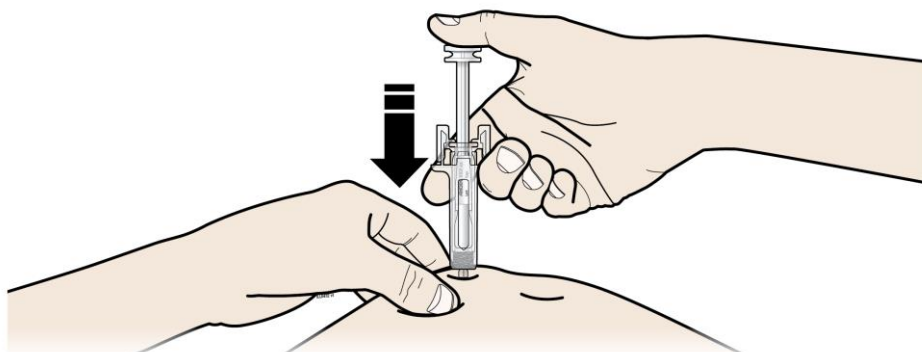
C Tag fat i huden på injektionsstedet, så der dannes en fast fold.



Det er vigtigt, at huden også klemmes sammen under injektionen.

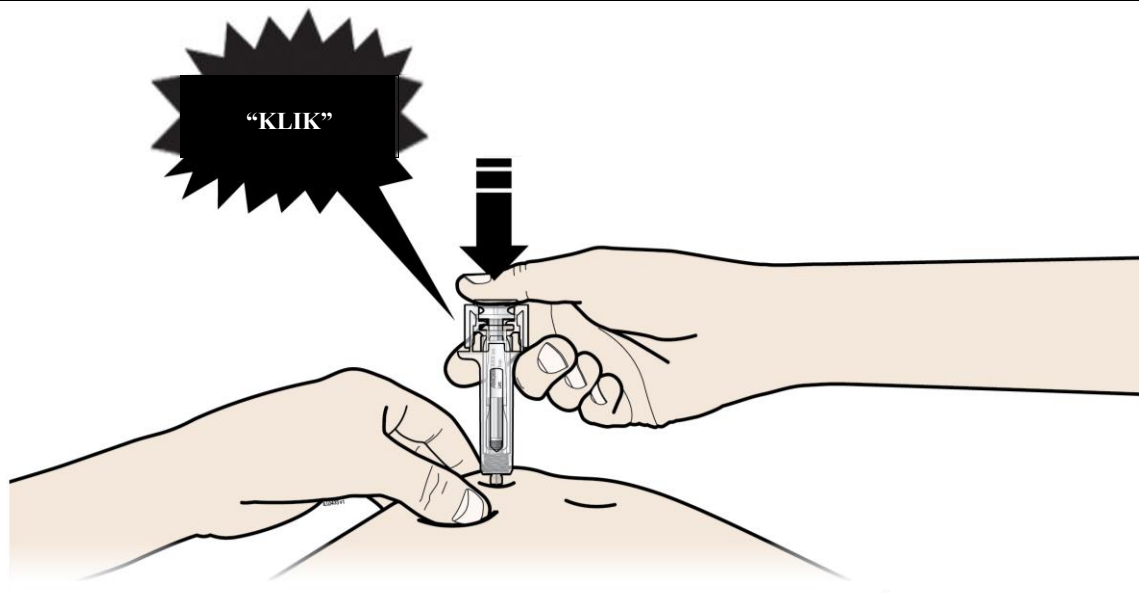
Trin 3: Injektion

A Bliv ved med at holde sammen på huden. STIK kanylen ind i huden.



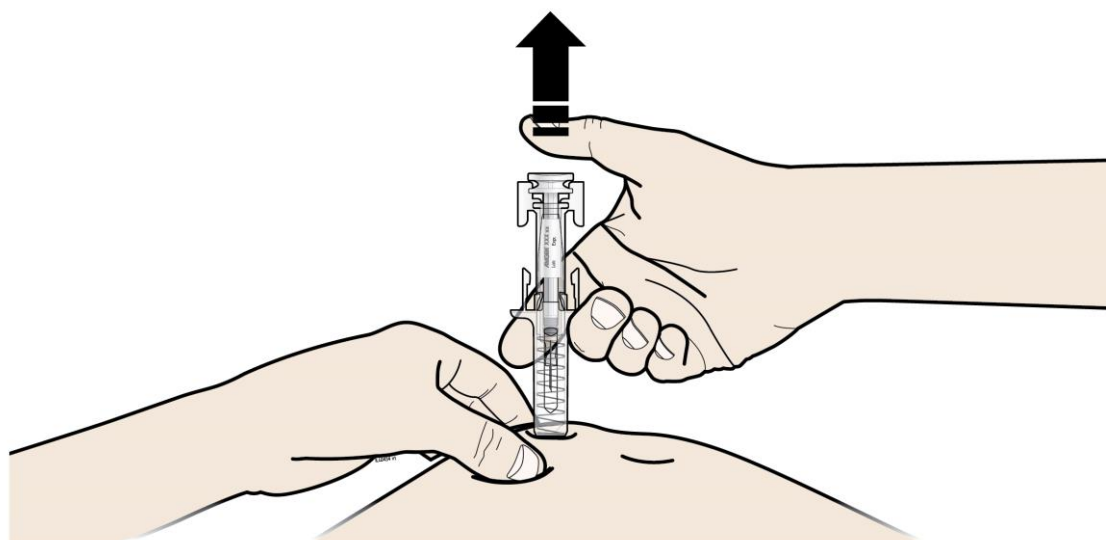
Rør **ikke** ved det afrensedede område af huden

B PRES stemplet ned med et langsomt og konstant tryk, indtil De mærker eller hører et “klik”. Pres hele vejen ned gennem “klikket”.



For at tilføre hele dosen er det vigtigt, at De trykker ned gennem “klikket”.

C GIV SLIP med tommelfingeren. LØFT derefter sprøjten væk fra huden.



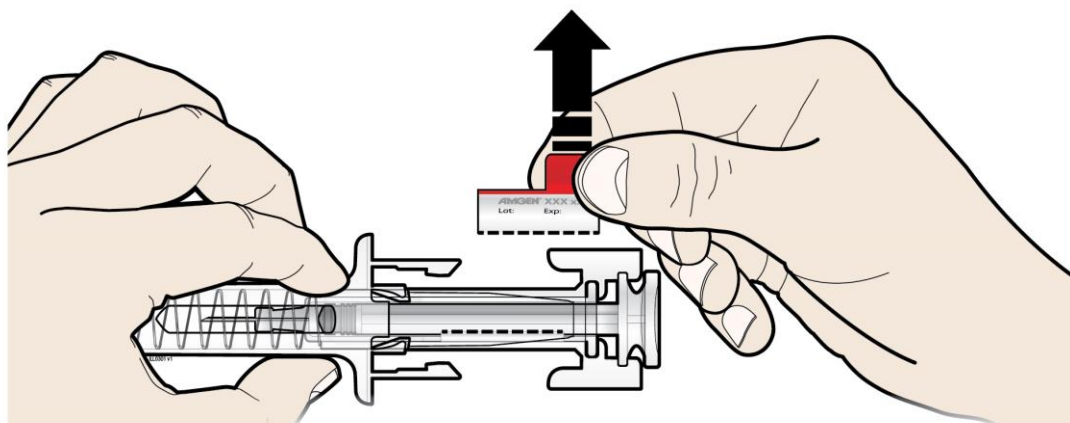
Injektionssprøjtens kanylebeskyttelse vil dække kanylen, når stemplet slippes.

✗ Sæt **ikke** den grå kanylehætte på igen på en brugt injektionssprøjte.

Kun for læger og sundhedspersonale

Handelsnavnet på det administrerede præparat skal registreres tydeligt i patientjournalen.

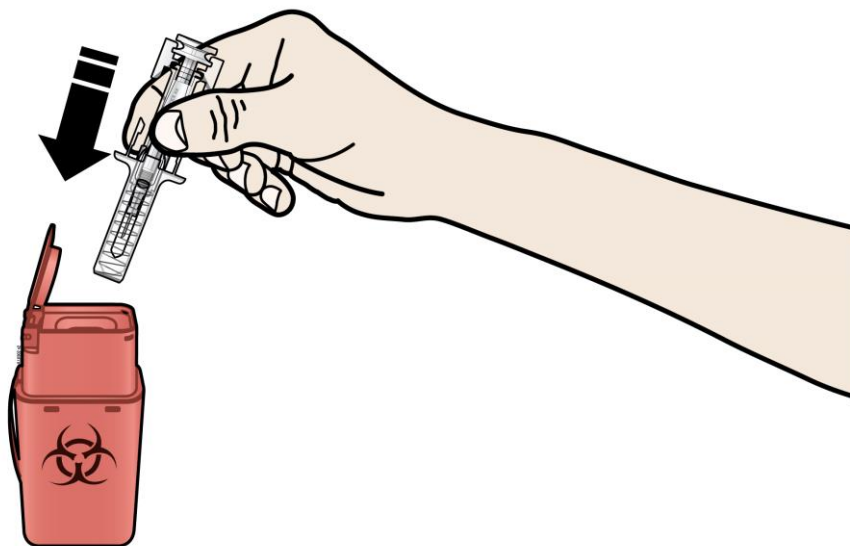
Tag etiketten på den fyldte injektionssprøjte af og gem den.



Drej på stemplet for at få etiketten i en position, hvor den kan tages af.

Trin 4: Afslut

A Kassér den brugte injektionssprøjte og andre materialer i en kanylebøtte.



Medicin skal bortskaffes i overensstemmelse med lokale retningslinjer. Spørg på apoteket, hvordan De skal aflevere medicinrester. Disse forholdsregler er med til at beskytte miljøet.

Opbevar injektionssprøjter og kanylebøtte utilgængeligt for børn.

- ✗ Den fyldte injektionssprøjte må **ikke** genbruges
- ✗ Brugte injektionssprøjter må **ikke** smides til genbrug eller kasseres sammen med husholdningsaffaldet

B Undersøg injektionsstedet.

Tryk en tot vat eller et gazekompres ned på injektionsstedet, hvis det bløder. Gnid **ikke** på injektionsstedet. Sæt om nødvendigt et plaster på.