BILAG I

PRODUKTRESUMÉ

▼Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nylaspeg 6 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte

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 lægemiddels 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 0,024 mg polysorbat 20 (E432) og 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 cytotoksisk kemoterapi for malignitet (med undtagelse af kronisk myeloid leukæmi og myelodysplastiske syndromer).

4.2 Dosering og administration

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

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

Særlige populationer

Pædiatrisk population

Pegfilgrastims 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.

Nedsat nyrefunktion

Dosisændring frarådes til patienter med nedsat nyrefunktion, herunder patienter med terminal nyresygdom.

Administration

Nylaspeg 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 virkninger kan ses på visse non-myeloide celler *in vitro*.

Pegfilgrastims sikkerhed og virkning er ikke blevet undersøgt hos patienter med myelodysplastisk syndrom, kronisk myeloid leukæmi og sekundær AML. Derfor må Nylaspeg 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 cytotoksisk kemoterapi udover de fastsatte dosisregimer.

Pulmonale bivirkninger

Der er rapporteret pulmonale bivirkninger, især interstitiel 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, choklunge). 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 urinanalyser 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 trombocyttallet 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

Leukocyttal (WBC) på 100×10^9/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 leukocytose. En sådan forhøjelse i leukocytter er forbigående, ses typisk 24 til 48 timer efter administration og er i overensstemmelse med de farmakodynamiske virkninger af dette lægemiddel. I overensstemmelse med den kliniske virkning og risikoen for leukocytose, skal WBC måles med regelmæssige intervaller under behandlingen. Dette lægemiddel skal straks seponeres, hvis leukocyttallet overstiger 50×10^9/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 sjælden 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 aortisis 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

Pegfilgrastims sikkerhed og virkning til mobilisering af blodstamceller er ikke blevet tilstrækkeligt undersøgt hos patienter eller raske donorer.

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

Hjælpestoffer

Sorbitol (E420)

Dette lægemiddel indeholder 30 mg sorbitol pr. fyldt injektionssprøjte, svarende til 50 mg/ml. 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. fyldt injektionssprøjte, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Polysorbat 20 (E432)

Dette lægemiddel indeholder 0,024 mg polysorbat 20 (E432) pr. fyldt injektionssprøjte, svarende til 0,04 mg/ml. Polysorbat(er) kan forårsage allergiske reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

På grund af den potentielle sensivitet af hurtigt delende myeloide celler overfor cytotoksisk kemoterapi bør pegfilgrastim administreres mindst 24 timer efter cytotoksisk kemoterapi. I kliniske studier er pegfilgrastim givet uden risiko 14 dage før kemoterapi. Samtidig anvendelse af pegfilgrastim og et kemoterapeutisk middel er ikke blevet vurderet hos patienter. I dyremodeller er samtidig administration af pegfilgrastim 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 litium, som også øger frisætningen af neutrofile granulocytter, er ikke blevet specifikt undersøgt. Der er intet, som tyder på, at sådan interaktion vil være skadelig.

Pegfilgrastims sikkerhed og virkning 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 pegfilgrastim og andre lægemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

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).

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 besluttes, 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.

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 [≥ 1/10]) og muskuloskeletale smerter (almindelig [≥ 1/100 til < 1/10]). Knoglesmerter 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 [≥ 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 hyppigheden "ikke almindelig" (≥ 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 dødelige tilfælde, er indberettet som en ikke almindelig bivirkning efter administration af pegfilgrastim (se pkt. 4.4).

Der er indberettet pulmonale bivirkninger (hyppighed "ikke almindelige") herunder interstitiel pneumoni, lungeødem, lungeinfiltrater og lungefibrose. I visse tilfælde (hyppighed "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 (hyppighed "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 hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter sværhedsgrad. 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			Overfølsomhedsreaktioner 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)		
Nyrer og urinveje			Glomerulonefritis[2]	

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)**
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 nedenstående afsnit "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger".

2 Denne bivirkning er påvist i forbindelse med overvågning efter markedsføring, men ikke observeret i de randomiserede, kontrollerede kliniske studier hos voksne. Hyppigheden blev estimeret ud fra en statistisk beregning baseret på 1.576 patienter, der fik pegfilgrastim 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 vaskulitis hos patienter, der blev behandlet med pegfilgrastim. Mekanismen bag vaskulitis 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 × 10^9/l) (almindelig) (se pkt. 4.4).

Reversible, lette til moderate forhøjelser i urinsyre og alkalisk fosfatase uden tilknyttede kliniske virkninger var ikke almindelige. Reversible, lette til moderate forhøjelser i laktat dehydrogenase uden tilknyttede kliniske virkninger var ikke almindelige hos patienter, som fik pegfilgrastim efter cytotoksisk 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 cytotoksisk kemoterapi. De forhøjede værdier er forbigående og aftager til baselineniveauerne.

Der er observeret øget risiko for MDS/AML efter behandling med pegfilgrastim 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 subkutant 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

Nylaspeg er et biosimilært lægemiddel. Yderligere oplysninger findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside https://www.ema.europa.eu

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 virkninger 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 (forskel 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 (forskel 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 (forskel 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 (forskel 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/m^2 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 %, $p < 0,001$).

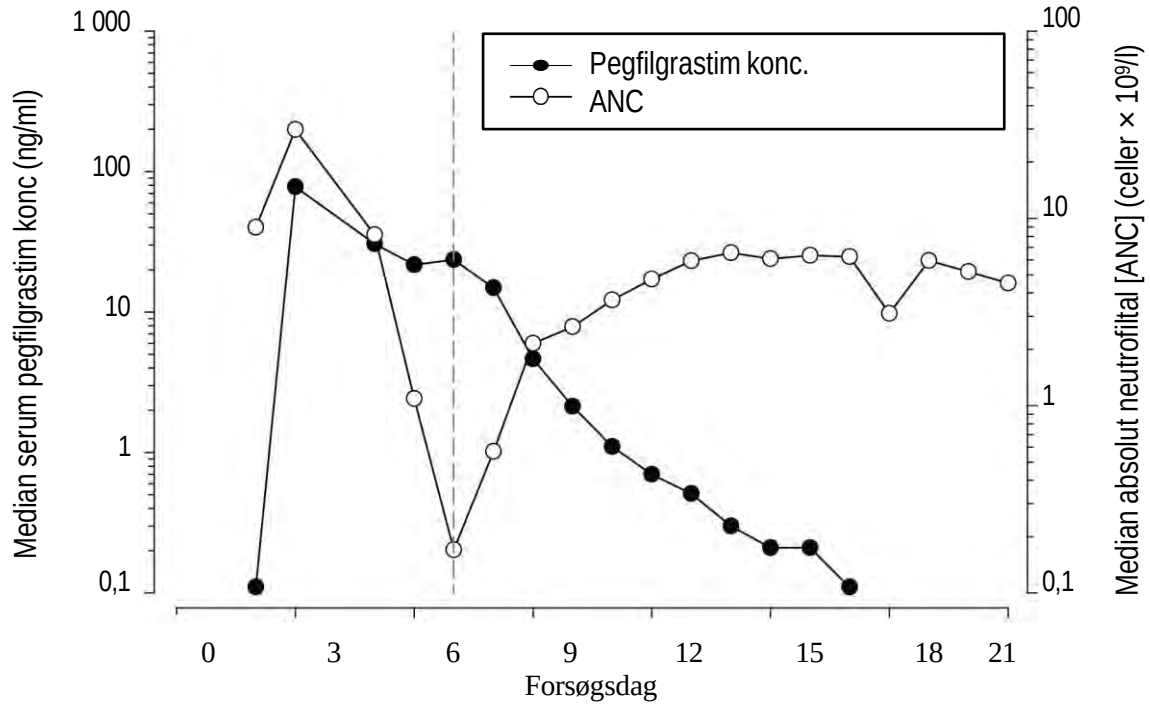
Et lille (n = 83) fase II randomiseret dobbeltblindet studie hos patienter, der blev behandlet med kemoterapi for *de novo* akut myeloid leukæmi, sammenlignede pegfilgrastim (enkelt dosis på 6 mg) med filgrastim, som blev administreret under induktionskemoterapi. Mediantiden til helbredelse fra alvorlig 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 hovedsageligt 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 neutrofiltal (ANC) i kemoterapi-behandlede patienter efter en enkelt 6 mg injektion



På grund af den neutrofil-medierede clearance-mekanisme 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) (± standarddeviation) (47,9 ± 22,5 mikrog·t/ml) end ældre børn i alderen 6-11 år og 12-21 år (henholdsvis 22,0 ± 13,1 mikrog·t/ml og 29,3 ± 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 virkninger 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 Hjælpestoffer

Iseddikesyre
Sorbitol (E420)
Polysorbat 20 (E432)
Natriumhydroxid
Vand til injektionsvæsker

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).

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

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

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i yderkartonen for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Fyldt injektionssprøjte (type I-glas), forseglet med en Fluorotec-stempelprop og udstyret med BD Ultrasafe^{TM} passiv kanylebeskyttelse og grøn stempelstang, pakket i en blisterbakke, der er forseglet med en øvre dækfolie.

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 0,6 ml injektionsvæske, opløsning.

Pakningsstørrelse på 1 stk. fyldt injektionssprøjte i en blisterpakning.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Før anvendelse bør Nylaspeg 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

QILU PHARMA SPAIN S.L.
Paseo de la Castellana 40,
Planta 8, 28046 Madrid,
Spanien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/26/2051/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

BILAG II

A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) 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. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det (de) biologisk aktive stof(fer)

Qilu Pharmaceutical Co., Ltd.
8888 Lvyou Road, High Tech Zone,
Jinan Shandong, 250104
Kina

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Kymos S.L.
Ronda de Can Fatjó,
7B (Parque Tecnológico del Vallès),
Cerdanyola del Vallès
Barcelona, 08290
Spanien

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

YDERKARTON TIL INJEKTIONSSPRØJTE I BLISTERPAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nylaspeg 6 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte
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: Iseddikesyre, sorbitol (E420), polysorbat 20 (E432), vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

1 fyldt injektionssprøjte med kanylebeskyttelse (0,6 ml).

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 yderkartonen 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

QILU PHARMA SPAIN S.L.
Paseo de la Castellana 40,
Planta 8, 28046 Madrid,
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/26/2051/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Nylaspeg

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

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nylaspeg 6 mg injektionsvæske
Pegfilgrastim
s.c.

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

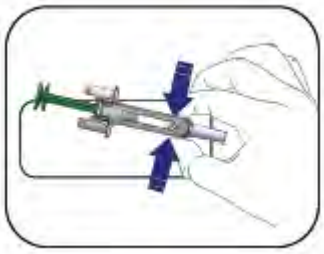
3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET



QILU
PHARMA SPAIN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL INJEKTIONSSPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Nylaspeg 6 mg injektionsvæske
pegfilgrastim
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Nylaspeg 6 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte
pegfilgrastim

▼Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.
- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Nylaspeg til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du 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 Nylaspeg
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Nylaspeg
3. Sådan skal du bruge Nylaspeg
4. Bivirkninger
5. Opbevaring Nylaspeg
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Nylaspeg 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 (granulocytkoloni-stimulerende faktor), som kroppen selv producerer.

Nylaspeg anvendes til at nedsætte varigheden af neutropeni (få hvide blodlegemer) og forekomsten af febergivende neutropeni (få hvide blodlegemer og feber), der kan forårsages af anvendelsen af cytotoksisk kemoterapi (lægemiddel der ødelægger hurtigtvoksende celler). Hvide blodlegemer er vigtige, idet de hjælper din krop med at bekæmpe infektion. Disse celler er meget modtagelige for virkningen af kemoterapi, hvilket kan medføre, at antallet af disse celler i din krop mindsker. 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 du kan have en øget risiko for infektion.

Din læge har ordineret Nylaspeg til dig for at støtte din knoglemarv (hvor blodceller dannes) til at producere flere hvide blodlegemer, der hjælper din krop med at bekæmpe infektion.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Nylaspeg

Brug ikke Nylaspeg
- hvis du er allergisk over for pegfilgrastim, filgrastim eller et af de øvrige indholdsstoffer i Nylaspeg (angivet i afsnit 6).

Advarsler og forsigtighedsregler
Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger Nylaspeg, hvis du:

- får en allergisk reaktion, herunder svaghedsfølelse, blodtryksfald, åndedrætsbesvær, hævelse i ansigtet (anafylaksi), rødme, hududslæt og kløende områder på huden.
- får hoste, feber og åndedrætsbesvær. Det kan være et tegn på choklunge (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 mæthedsfølelse 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 du 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). Din læge vil muligvis overvåge dig nøjere.
- har seglcelleanæmi. Din læge vil muligvis overvåge din tilstand nøjere.
- er patient med bryst-eller lungekræft, da Nylaspeg i kombination med kemoterapi og/eller stråleterapi kan øge din risiko for en blodsygdom, som er et forstadie 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 du oplever disse symptomer.

Din læge vil regelmæssigt kontrollere dit blod og din urin, da Nylaspeg kan beskadige de bittesmå filtre i nyrerne (glomerulonefritis).

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

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

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

Brug af andre lægemidler sammen med Nylaspeg
Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

Graviditet og amning
Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel. Nylaspeg er ikke blevet testet på gravide kvinder. Det er vigtigt at fortælle din læge, hvis du:
- er gravid,
- tror du er gravid, eller

- planlægger at blive gravid.

Medmindre din læge har sagt andet, skal du holde op med at amme, hvis du bruger Nylaspeg.

Trafik- og arbejdssikkerhed
Nylaspeg har ingen eller kun ubetydelig virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Nylaspeg indeholder sorbitol (E420)
Dette lægemiddel indeholder 30 mg sorbitol pr. fyldt sprøjte, svarende til 50 mg/ml.

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

Nylaspeg indeholder polysorbat 20 (E432)
Dette lægemiddel indeholder 0,024 mg polysorbat 20 (E432) pr. fyldt injektionssprøjte, svarende til 0,04 mg/ml. Polysorbat(er) kan forårsage allergiske reaktioner. Kontakt din læge, hvis du har nogen kendte allergier.

3. Sådan skal du bruge Nylaspeg

Nylaspeg er beregnet til voksne fra 18 år og opefter.

Brug altid Nylaspeg nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den normale dosis er én 6 mg subkutan indsprøjtning (indsprøjtning under huden).
Indsprøjtningen bør gives mindst 24 timer efter din sidste dosis kemoterapi ved afslutningen af hver kemoterapi-cyklus.

Hvis du selv skal foretage indsprøjtning med Nylaspeg
Din læge kan beslutte, at det vil være praktisk for dig, hvis du selv indsprøjter Nylaspeg. Lægen eller sygeplejersken vil vise dig, hvordan du giver dig selv en indsprøjtning. Prøv ikke selv at indsprøjte, hvis du ikke er blevet oplært heri.

Læs sidste punkt i denne indlægsseddel for at få yderligere vejledning i, hvordan du selv indsprøjter Nylaspeg.

Nylaspeg må ikke omrystes kraftigt, da dette kan have negativ indflydelse på dets virkning.

Hvis du har brugt for meget Nylaspeg
Kontakt din læge, sygeplejersken eller apotekspersonalet, hvis du har taget mere Nylaspeg, end du skal.

Hvis du har glemt at bruge Nylaspeg
Hvis du selv foretager injektionerne og har glemt en dosis Nylaspeg, kontakt da din læge for at aftale, hvornår du skal tage den næste dosis.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du 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 mæthedsfølelse samt en generel følelse af træthed. Disse

symptomer opstår generelt hurtigt.

Dette kan være symptomer på en ikke almindelig tilstand (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter), 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 forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter):
- smerter i knoglerne. Din læge vil fortælle dig, hvad du kan tage for at lindre knoglesmerterne.
- kvalme og hovedpine.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):
- 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 nedsat, hvilket kan medføre blå mærker.

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):
- 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 (miltruptur). Nogle tilfælde af miltruptur var dødelige. Det er vigtigt, at du kontakter lægen med det samme, hvis du får smerter i den øverste venstre side af maven eller op mod venstre skulder, da dette kan skyldes problemer med milten.
- åndedrætsproblemer. Hvis du får hoste, feber og åndedrætsbesvær, skal du 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 forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter):
- 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. Stop med at bruge Nylaspeg, hvis du udvikler disse symptomer, og søg øjeblikkeligt lægehjælp eller kontakt din læge. Se også afsnit 2.

Indberetning af bivirkninger
Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du 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).

Du kan tage Nylaspeg ud af køleskabet og opbevare det ved stuetemperatur (ikke over 30 °C) i højst 72 timer. Når injektionssprøjten er taget ud af køleskabet og har nået stuetemperatur (ikke over 30 °C), skal den anvendes indenfor 72 timer eller bortskaffes.

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

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i yderkartonen for at beskytte mod lys.

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

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

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Nylaspeg indeholder:

- Aktivt stof: pegfilgrastim. Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 6 mg pegfilgrastim i 0,6 ml opløsning.
- Øvrige indholdsstoffer: iseddikesyre, sorbitol (E420), polysorbat 20 (E432), natriumhydroxid og vand til injektionsvæsker. Se afsnit 2.

Udseende og pakningsstørrelser

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

Fyldt injektionssprøjte (type I-glas), forseglet med en Fluorotec-stempelprop og udstyret med BD Ultrasafe™ passiv kanylebeskyttelse og grøn stempelstang, pakket i en blisterbakke, der er forseglet med en øvre dækfolie.

Den fyldte injektionssprøjte er forsynet med BD Ultrasafe™ passiv kanylebeskyttelse.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

QILU PHARMA SPAIN S.L.
Paseo de la Castellana 40,
Planta 8, 28046 Madrid,
Spanien

Fremstiller

KYMOS, S.L.
Ronda De Can Fatjo 7 B,
Parc Tecnologic Del Valles,
Cerdanyola Del Valles,
Barcelona, 08290,
Spanien

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

België/Belgique/Belgien
Qilu Pharma Spain S.L.
Tél/Tel: + 34 911 841 918

Lietuva
Qilu Pharma Spain S.L.
Tél/Tel: + 34 911 841 918

България
Qilu Pharma Spain S.L.
Тел.: + 34 911 841 918

Luxembourg/Luxemburg
Qilu Pharma Spain S.L.
Tél/Tel: + 34 911 841 918

Česká republika
Qilu Pharma Spain S.L.
Tel: +34 911 841 918

Magyarország
Qilu Pharma Spain S.L.
Tel: +34 911 841 918

Danmark
Qilu Pharma Spain S.L.
Tél/Tel: + 34 911 841 918

Malta
Qilu Pharma Spain S.L.
Tel: +34 911 841 918

Deutschland
Orion Pharma GmbH
Tel: +49 40 899 689-0

Nederland
Qilu Pharma Spain S.L.
Tél/Tel: + 34 911 841 918

Eesti
Qilu Pharma Spain S.L.
Tél/Tel: + 34 911 841 918

Norge
Qilu Pharma Spain S.L.
Tél/Tel: + 34 911 841 918

Ελλάδα
Orion Pharma Hellas M.E.Π.E
Τηλ: + 30 210 980 3355

Österreich
Qilu Pharma Spain S.L.
Tel: +34 911 841 918

España
Qilu Pharma Spain S.L.
Tél/Tel: + 34 911 841 918

Polska
Orion Pharma Poland Sp. z o. o.
Tel.: + 48 22 833 31 77

France
Orion Pharma
Tel: +33 (0) 1 85 18 00 00

Portugal
Qilu Pharma Spain S.L.
Tél/Tel: + 34 911 841 918

Hrvatska
Qilu Pharma Spain S.L.
Tel: +34 911 841 918

România
Qilu Pharma Spain S.L.
Tel: +34 911 841 918

Ireland
Qilu Pharma Spain S.L.
Tel: +34 911 841 918

Slovenija
Qilu Pharma Spain S.L.
Tel: +34 911 841 918

Ísland
Qilu Pharma Spain S.L.
Sími: +34 911 841 918

Slovenská republika
Qilu Pharma Spain S.L.
Tel: + 34 911 841 918

Italia
Orion Pharma S.r.l.
Tel: + 39 02 67876111

Suomi/Finland
Qilu Pharma Spain S.L.
Tél/Tel: + 34 911 841 918

Κύπρος
Qilu Pharma Spain S.L.
Τηλ: +34 911 841 918

Sverige
Qilu Pharma Spain S.L.
Tél/Tel: + 34 911 841 918

Latvija
Qilu Pharma Spain S.L.
Tél/Tel: + 34 911 841 918

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside https://www.ema.europa.eu.

Instruktioner til injektion med den fyldte injektionssprøjte med Nylaspeg

Dette punkt giver information om, hvordan du selv kan foretage indsprøjtning med Nylaspeg. Det er vigtigt, at du ikke forsøger at give dig selv indsprøjtningen, med mindre du har modtaget særlig oplæring fra din læge, sygeplejersken eller apotekspersonalet. Hvis du har spørgsmål om, hvordan du skal foretage indsprøjtningen, så spørg din læge, sygeplejersken eller apotekspersonalet om hjælp.

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

Indsprøjtningen skal foretages i vævet lige under huden. Dette betegnes som en subkutan indsprøjtning.

Udstyr der skal bruges

For at foretage en subkutan indsprøjtning skal der bruges:
- en fyldt injektionssprøjte med Nylaspeg, og
- afspritningsservietter eller lignende.

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

1. Tag den fyldte injektionssprøjte ud af køleskabet.

2. Ryst ikke den fyldte injektionssprøjte.

3. Fjern **ikke** kanyleskjoldet fra injektionssprøjten, før du er klar til at give indsprøjtningen.

4. Kontrollér udløbsdatoen på den fyldte injektionssprøjtes etiket (EXP). Brug ikke injektionssprøjten, hvis den sidste dag i den påtrykte måned er passeret.

5. Kontrollér udseendet af Nylaspeg. Det skal være en klar og farveløs væske. Hvis der er partikler i, må du ikke bruge den.

6. For at gøre indsprøjtningen mere behagelig kan du lade den fyldte injektionssprøjte ligge i 30 minutter og lade den få stuetemperatur, eller du kan holde den fyldte injektionssprøjte forsigtigt i din hånd i et par minutter. Opvarm **ikke** Nylaspeg på nogen anden måde (du må for eksempel ikke opvarme den i mikrobølgeovn eller i varmt vand).

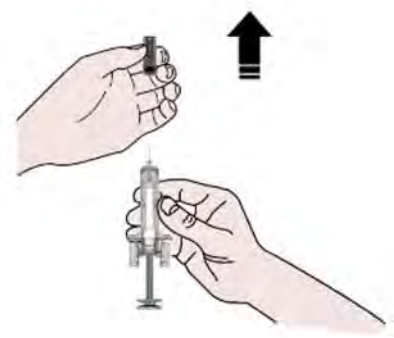
7. **Vask dine hænder grundigt.**

8. Find et behageligt, godt oplyst sted og læg alt, hvad du skal bruge i din nærhed.

Hvordan forbereder jeg min Nylaspeg-indsprøjtning?

Før du indsprøjter Nylaspeg, skal du gøre følgende:

1. Hold på injektionssprøjtens cylinder, og fjern forsigtigt kanyleskjoldet uden at vride. Træk lige som vist på nedenstående billede. Rør ikke ved kanylen, og tryk ikke på stemplet.



2. Du vil måske bemærke en lille luftboble i den fyldte injektionssprøjte. Du 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
- maveregionen, undtagen området omkring navlen.

Hvis en anden person giver dig indsprøjtningen, kan bagsiden af dine arme desuden benyttes.

Hvordan foretager jeg selv indsprøjtningen?

1. Rengør din hud ved at benytte en afspritningsserviet.

2. Tag fast i huden (uden at klemme) med tommeltot og pegefinger. Stik kanylen ind i huden.

3. Tryk stemplet ned med et langsomt, konstant tryk. Tryk stemplet helt i bund for at indsprøjte al væsken.

4. Efter indsprøjtning af væsken fjernes kanylen, og huden slippes.

5. Hvis du bemærker blod på injektionsstedet, duppes med en tot vat eller serviet. Gnid ikke på injektionsstedet. Du kan om nødvendigt dække injektionsstedet med et plaster.

6. Anvend ikke eventuel resterende Nylaspeg i injektionssprøjten.

Husk

Anvend kun hver injektionssprøjte til én indsprøjtning. Hvis du har problemer, så spørg din læge eller sygeplejersken om hjælp og råd.

Bortskaffelse af brugte sprøjter

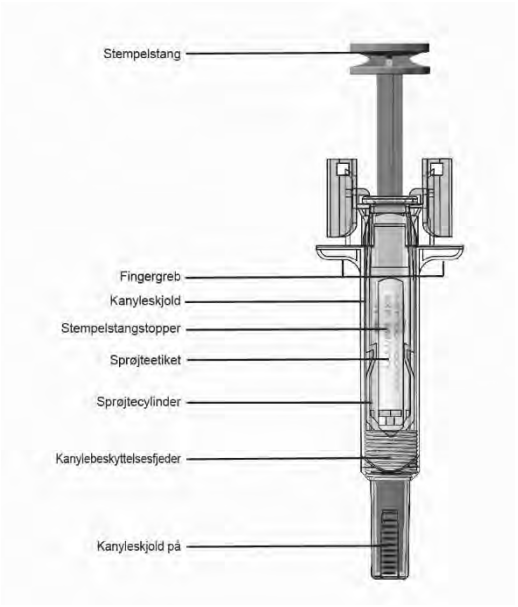
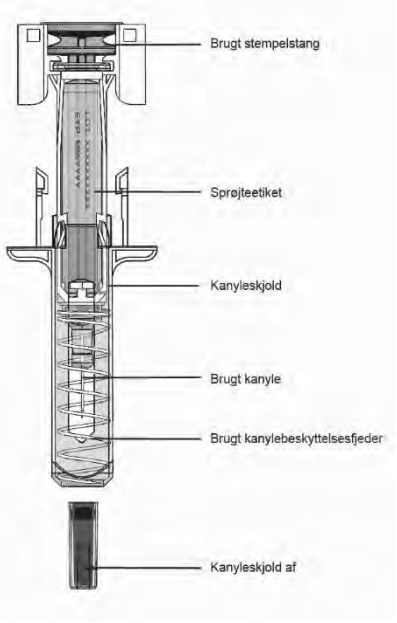
- Sæt ikke kanyleskjoldet tilbage på brugte kanyler.

- Opbevar de brugte sprøjter utilgængeligt for børn.

- Bortskaf den brugte sprøjte i overensstemmelse med de lokale bestemmelser. Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal aflevere lægemiddelrester. Disse forholdsregler er med til at beskytte miljøet.

Brugervejledning:

Vejledning til delene

Inden brug	Efter brug
	

Vigtigt

Læs disse vigtige informationer, inden du tager den fyldte Nylaspeg-injektionssprøjte med automatisk kanyleskjold i brug:

- Det er vigtigt, at du ikke forsøger at give dig selv injektionen, medmindre du har fået instruktioner af din læge eller sygeplejersken.
- Nylaspeg gives som en injektion i vævet lige under huden (subkutan injektion).

❌ Tag **ikke** kanyleskjoldet af den fyldte injektionssprøjte, før du er klar til at tage injektionen.

❌ Brug **ikke** den fyldte injektionssprøjte, hvis du har tabt den på en hård overflade. Brug en ny fyldt injektionssprøjte og kontakt din læge eller sygeplejersken.

❌ Forsøg **ikke** at aktivere den fyldte injektionssprøjte inden injektionen.

❌ Forsøg **ikke** at tage den gennemsigtige kanylebeskyttelse af den fyldte injektionssprøjte.

Kontakt din læge eller sygeplejersken, hvis du har spørgsmål.

Trin 1: Forberedelse	
A	Tag bakken med den fyldte injektionssprøjte ud af yderkartonen og saml de ting sammen, der skal bruges til injektionen: afspritningsservietter, vat eller gazekompresser, 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 dine hænder grundigt med vand og sæbe.

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

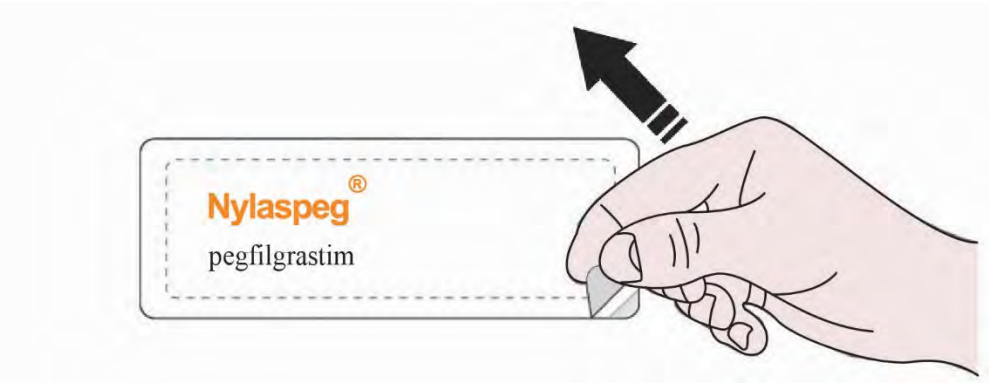
❌ Opvarm ikke den fyldte injektionssprøjte i varmt vand eller mikrobølgeovn.

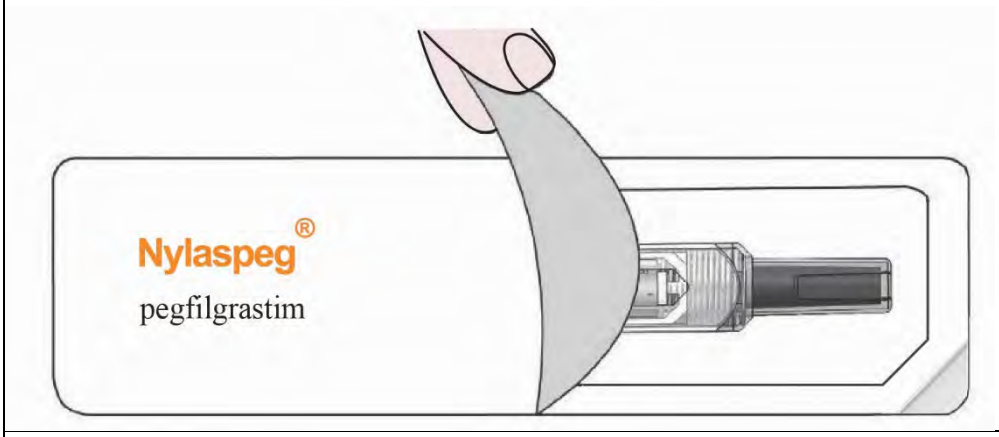
❌ Lad ikke den fyldte injektionssprøjte ligge i direkte sollys.

❌ Ryst ikke den fyldte injektionssprøjte.

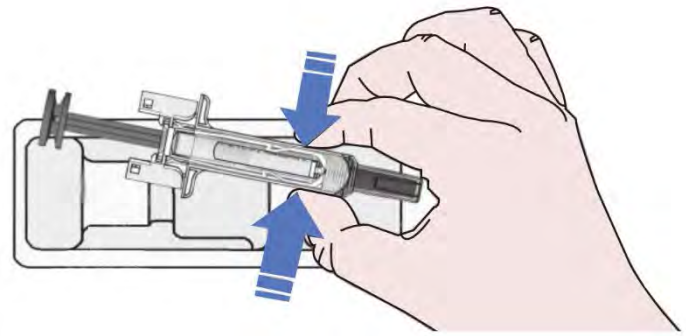
- **De fyldte injektionssprøjter skal opbevares utilgængeligt for børn.**

B	Åbn bakken ved at trække overtrækket af.





C	Tag fat i injektionssprøjtens automatiske kanyleskjold og tag den fyldte injektionssprøjte ud af bakken



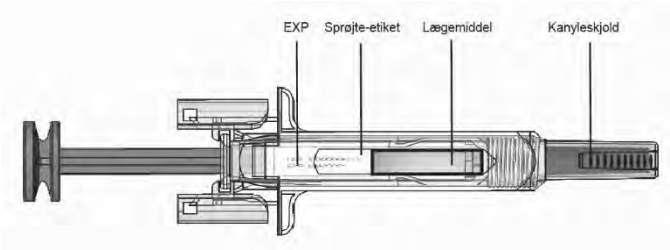
Tag fat her

Af sikkerhedsmæssige grunde:

❌ Hold **ikke** på stempelstangen

❌ Hold **ikke** på kanyleskjoldet

D	Kontrollér lægemidlet og den fyldte injektionssprøjte.

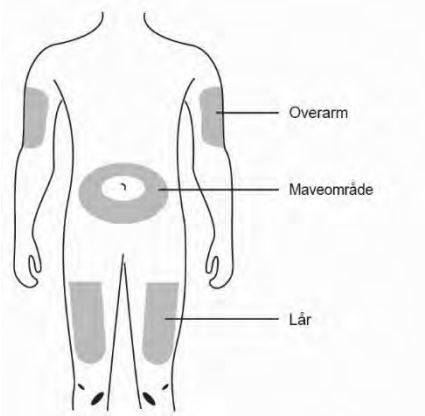


❌ **Brug ikke** den fyldte injektionssprøjte, hvis:

- Lægemidlet er grumset, eller der er partikler i det. Det skal være en klar og farveløs væske.
- Der er dele, som ser ud til at være revnede eller ødelagte.
- Kanyleskjoldet 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 du kontakte din læge eller sygeplejersken.

Trin 2: Klargøring	
A	Vask dine hænder grundigt. Klargør og afrens injektionsstedet.

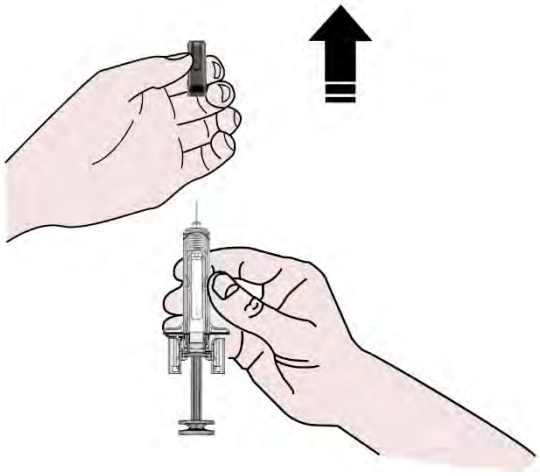


Du kan bruge:
- Øverste del af lårene
- Maven, bortset fra et område på 5 cm omkring navlen
- Ydersiden af overarmen (kun, hvis en anden person giver dig injektionen)

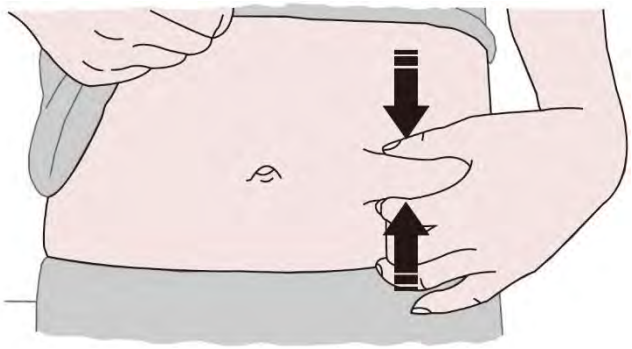
❌ **Rør ikke** ved injektionsstedet inden injektionen

Giv ikke injektionen på steder, hvor huden er øm, ødelagt, rød eller hård. Undgå at indsprøjte på steder, hvor der er ar eller strækmærker.

B	Træk forsigtigt kanyleskjoldet af i en lige bevægelse væk fra kroppen.

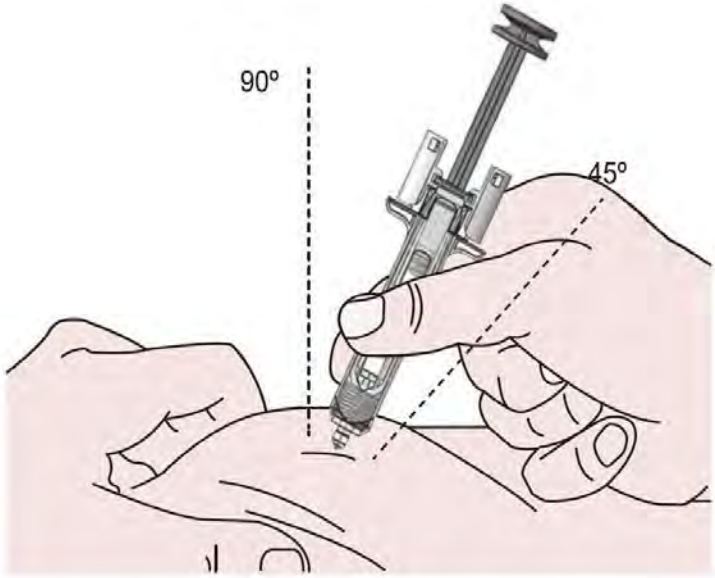


C	Tag fat i huden på injektionsstedet, så der dannes en fast overflade.



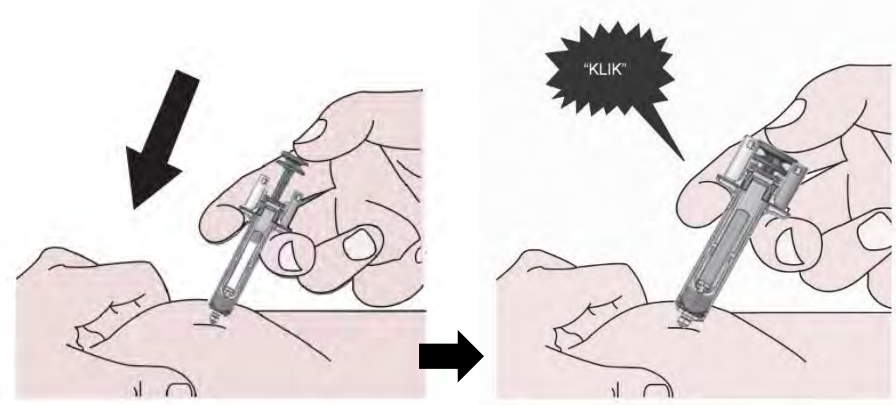
Det er vigtigt, at blive ved med at klemme om huden under injektionen.

Trin 3: Injektion	
A	Bliv ved med at klemme om huden. STIK kanylen ind i huden.



Rør ikke ved det afrensede område af huden

B	PRES stempelstangen ned med et langsomt og konstant tryk, indtil du mærker eller hører et "klik". Pres hele vejen ned gennem "klikket".



For at tilføre hele dosen er det vigtigt, at du trykker ned gennem "klikket".

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



Injektionssprøjtens kanylebeskyttelse vil dække kanylen, når stemplet slippes.

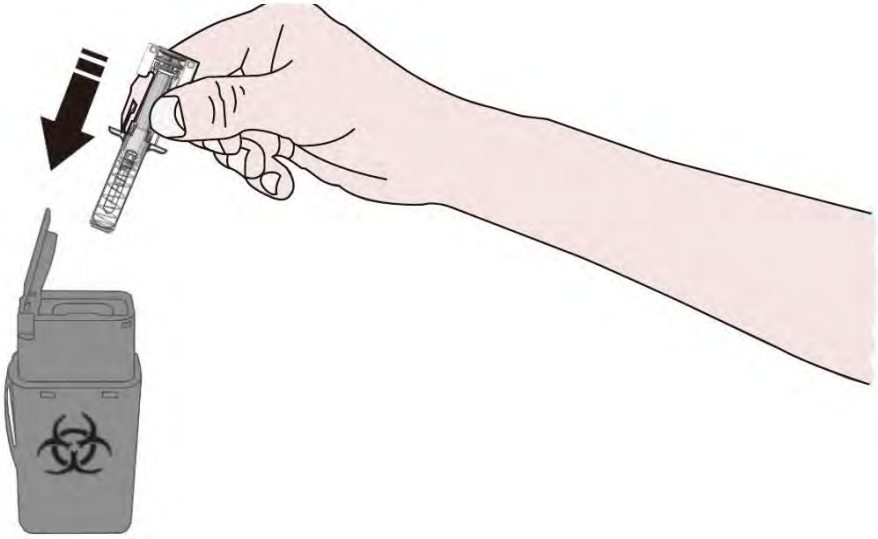
❌ **Sæt ikke** kanyleskjoldet på igen på en brugt injektionssprøjte.

Kun for læger og sundhedspersoner

Handelsnavnet på det administrerede præparat skal registreres tydeligt i patientjournalen.

Trin 4: Afslut

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



Lægemidler skal bortskaffes i overensstemmelse med lokale retningslinjer. Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal aflevere lægemiddelrester. 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. Ved behov påsættes et plaster.