

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Neulasta 6 mg injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld spruta innehåller 6 mg pegfilgrastim* per 0,6 ml injektionsvätska, lösning. Koncentrationen är 10 mg/ml baserad på enbart protein**.

* Tillverkat i *Escherichia coli*-celler med hjälp av rekombinant DNA-teknologi följt av konjugation med polyetylen glykol (PEG).

** Koncentrationen är 20 mg/ml om PEG-delen av molekylén inkluderas.

Styrkan hos den här produkten ska inte jämföras med styrkan hos ett annat pegylerat eller icke-pegylerat protein i samma terapeutiska grupp. Se avsnitt 5.1 för mer information.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje förfylld spruta innehåller 30 mg sorbitol (E420) (se avsnitt 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektion).

Klar, färglös injektionsvätska, lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Reduktion av durationen av neutropeni och incidensen febril neutropeni hos vuxna patienter som behandlas med cytotoxisk kemoterapi för malignitet (med undantag för kronisk myeloisk leukemi och myelodysplasi).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Neulasta bör initieras och övervakas av en läkare som har erfarenhet av onkologi och/eller hematologi.

Dosering

En dos av 6 mg (en förfylld spruta) Neulasta rekommenderas för varje kemoterapicykel och den ska ges minst 24 timmar efter behandlingen med cytotoxisk kemoterapi.

Särskilda populationer

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Neulasta för barn har ännu inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas till patienter med nedsatt njurfunktion, inklusive patienter med svår njurfunktionsnedsättning (terminal njursvikt).

Administreringssätt

Neulasta injiceras subkutant. Injektionerna administreras i låret, buken eller överarmen.

Anvisningar om hantering av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att förbättra spårbarheten för granulocytkolonistimulerande faktorer (G-CSF) ska läkemedelsnamnet som administreras tydligt antecknas i patientjournalen.

Begränsade kliniska data talar för en jämförbar effekt avseende återhämtningstid från svår neutropeni mellan pegfilgrastim och filgrastim hos patienter med *de novo* akut myeloisk leukemi (AML) (se avsnitt 5.1). De långsiktiga effekterna av pegfilgrastim har emellertid inte fastställts vid AML och det bör därför användas med försiktighet hos den här patientpopulationen.

G-CSF kan främja tillväxt av myeloida celler *in vitro* och liknande effekter kan ses hos vissa icke-myeloida celler *in vitro*.

Säkerhet och effekt för pegfilgrastim har inte undersökts hos patienter med myelodysplastiskt syndrom, kronisk myeloisk leukemi och sekundär AML och det bör därför inte användas till sådana patienter. Särskild försiktighet bör iakttas för att skilja diagnosen blasttransformation av kronisk myeloisk leukemi från AML.

Säkerhet och effekt vid administrering av pegfilgrastim till patienter med *de novo* AML som är < 55 år med cytogenetik t(15;17) har inte fastställts.

Säkerhet och effekt för pegfilgrastim har inte undersökts hos patienter som får högdos-kemoterapi. Detta läkemedel bör inte användas för att öka dosen av cytotoxisk kemoterapi utöver fastställda doseringsanvisningar.

Pulmonella biverkningar

Pulmonella biverkningar, framförallt interstitiell pneumoni, har rapporterats efter administrering av G-CSF. Hos patienter som nyligen haft lunginfiltrat eller pneumoni kan risken vara större (se avsnitt 4.8).

Debut av pulmonella symtom som hosta, feber och dyspné inklusive radiologiska fynd såsom lunginfiltrat och försämrad lungfunktion tillsammans med ett ökat neutrofilantal kan vara begynnande tecken på andnödssyndrom hos vuxna (ARDS). Under sådana omständigheter bör läkaren avgöra om behandlingen med pegfilgrastim bör avbrytas och lämplig behandling ges (se avsnitt 4.8).

Glomerulonefrit

Glomerulonefrit har rapporterats hos patienter som får filgrastim och pegfilgrastim. I allmänhet går glomerulonefrit tillbaka efter en sänkning av dosen eller utsättning av filgrastim eller pegfilgrastim. Kontroller med urinprover rekommenderas.

Kapillärläckagesyndrom

Kapillärläckagesyndrom har rapporterats efter administrering av G-CSF. Det kännetecknas av hypotoni, hypoalbuminemi, ödem och hemokonzentration. Patienter som utvecklar symtom på kapillärläckagesyndrom ska övervakas noga och deras symtom behandlas enligt sedvanliga rutiner, vilket kan innebära intensivvård (se avsnitt 4.8).

Splenomegali och mjältruftur

I allmänhet asymtomatiska fall av splenomegali och fall av mjältruftur, inklusive några dödliga fall, har rapporterats efter administrering av pegfilgrastim (se avsnitt 4.8). Mjältens storlek ska därför monitoreras noggrant (t.ex. klinisk undersökning, ultraljud). Diagnosen mjältruftur bör övervägas hos patienter som rapporterar smärta i övre vänstra kvadranten av buken eller smärta vid skulderbladsspetsen.

Trombocytopeni och anemi

Behandling med enbart pegfilgrastim förhindrar inte trombocytopeni och anemi eftersom myelosuppressiv fulldos-kemoterapi fortgår enligt föreskrivet doseringsschema. Regelbunden kontroll av trombocytantal och hematokritvärden rekommenderas. Särskild försiktighet ska iakttas vid administrering av cytostatika, ensamma eller i kombination, som är kända för att orsaka allvarlig trombocytopeni.

Myelodysplastiskt syndrom och akut myeloisk leukemi hos patienter med bröst- och lungcancer

I observationsstudier efter godkännandet för försäljning har pegfilgrastim tillsammans med kemoterapi och/eller strålbehandling förknippats med utveckling av myelodysplastiskt syndrom (MDS) och akut myeloisk leukemi (AML) hos patienter med bröst- och lungcancer (se avsnitt 4.8). Patienter med bröst- och lungcancer ska övervakas efter tecken och symtom på MDS/AML.

Sicklecellanemi

Sicklecellkris har associerats med behandling av pegfilgrastim hos patienter med sicklecelltrait eller sicklecellanemi (se avsnitt 4.8). Därför bör läkare iakttä försiktighet när pegfilgrastim förskrivs till patienter med sicklecelltrait eller sicklecellanemi och lämpliga kliniska parametrar och laboratorievärden ska monitoreras noggrant. Dessutom bör man vara uppmärksam på ett möjligt samband mellan detta läkemedel och mjältförstoring samt vasoocklusiv kris.

Leukocytos

Leukocytantal som är lika med eller större än $100 \times 10^9/l$ har observerats hos färre än 1 % av patienterna som behandlats med pegfilgrastim. Inga biverkningar som direkt kan kopplas till denna grad av leukocytos har rapporterats. En sådan ökning av antalet leukocyter är övergående och observeras vanligen 24-48 timmar efter administrering och överensstämmer med de farmakodynamiska effekterna hos detta läkemedel. Med tanke på de kliniska effekterna och risken för leukocytos bör leukocytantalet kontrolleras regelbundet under behandlingen. Om leukocytantalet överstiger $50 \times 10^9/l$ efter förväntat nadir, ska detta läkemedel sättas ut omedelbart.

Överkänslighet

Överkänslighet, däribland anafylaktiska reaktioner, i samband med den inledande eller de efterföljande behandlingarna har rapporterats hos patienter som har behandlats med pegfilgrastim. Avsluta behandlingen med pegfilgrastim permanent hos patienter med kliniskt signifikant överkänslighet. Ge inte pegfilgrastim till patienter som tidigare har uppvisat överkänslighet mot pegfilgrastim eller filgrastim. Vid en allvarlig allergisk reaktion ska lämplig behandling ges och patienten kontrolleras med täta mellanrum under flera dagar.

Stevens-Johnsons syndrom

Stevens-Johnsons syndrom (SJS), som kan vara livshotande eller dödligt, har rapporterats som ”sällsynt” vid behandling med pegfilgrastim. Om patienten har utvecklat SJS vid användning av pegfilgrastim får behandling med pegfilgrastim aldrig återupptas hos denna patient.

Immunogenicitet

Som för alla proteiner som används terapeutiskt föreligger en risk för immunogenicitet. Förekomsten av antikroppsbildning mot pegfilgrastim är i allmänhet låg. Bindande antikroppar förekommer såsom förväntas med alla biologiska medel, men de har hittills inte förknippats med någon neutraliserande aktivitet.

Aortit

Aortit har rapporterats hos friska personer och cancerpatienter efter administrering av G-CSF. De upplevda symtomen inbegriper feber, buksmärta, sjukdomskänsla, ryggsmärta och ökade inflammatoriska markörer (t.ex. C-reaktivt protein och antalet vita blodkroppar). I de flesta fall diagnostiserades aortit med hjälp av datortomografi och gick i allmänhet över efter utsättning av G-CSF. Se avsnitt 4.8.

Övriga varningar

Säkerhet och effekt för Neulasta för mobilisering av blodets stamceller har inte adekvat utvärderats hos patienter eller friska donatorer.

Den grå nålhylsan på den förfyllda sprutan innehåller torrt naturgummi (ett latexderivat) som kan ge allergiska reaktioner.

Ökad hematopoetisk aktivitet i benmärgen som svar på behandling med tillväxtfaktor har associerats med övergående positiva fynd på skelettröntgen. Detta bör beaktas vid tolkning av resultaten av skelettröntgen.

Sorbitol

Additiv effekt av samtidigt administrerade läkemedel som innehåller sorbitol (eller fruktos) och födointag av sorbitol (eller fruktos) ska beaktas.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 6 mg dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

På grund av snabbt delande myeloiska cellers potentiella känslighet för cytotoxisk kemoterapi bör Neulasta administreras minst 24 timmar efter cytotoxisk kemoterapi. I kliniska prövningar har pegfilgrastim administrerats på ett säkert sätt 14 dagar före kemoterapi. Samtidig användning av

Neulasta med något kemoterapeutikum har inte utvärderats hos patienter. I djurmodeller har samtidig administrering av Neulasta och 5-fluorouracil (5-FU) eller andra antimetaboliter visat sig förstärka myelosuppression.

Möjliga interaktioner med övriga hematopoetiska tillväxtfaktorer och cytokiner har inte specifikt undersökts i kliniska prövningar.

Risken för interaktion med litium, som också främjar frisättning av neutrofiler, har inte specifikt undersökts. Det finns inget som tyder på att en sådan interaktion skulle vara skadlig.

Säkerhet och effekt för Neulasta har inte utvärderats hos patienter som får fördröjd myelosuppressiv kemoterapi, t.ex. nitrosurea.

Specifika interaktions- eller metabolismstudier har inte utförts. Kliniska prövningar har dock inte visat någon interaktion mellan Neulasta och andra läkemedel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av pegfilgrastim i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Pegfilgrastim rekommenderas inte under graviditet till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Det finns inte tillräckligt med information om pegfilgrastim/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med pegfilgrastim efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Pegfilgrastim påverkade inte reproduktionen eller fertiliteten hos råtthanar och -honor vid kumulativa veckodoser som var ungefär sex till nio gånger högre än den rekommenderade dosen till människa (baserat på kroppsytan) (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Pegfilgrastim har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De mest frekvent rapporterade biverkningarna var skelettsmärta (mycket vanlig $\geq 1/10$) och muskuloskeletal smärta (vanlig $\geq 1/100$, $< 1/10$). Skelettsmärtan var i regel mild till måttlig, övergående och kunde hos de flesta patienter kontrolleras med vanliga analgetika.

Överkänslighetsreaktioner, inklusive hudutslag, nässelutslag, angioödem, dyspné, erytem, blodvallning (flushing) och hypotoni, uppträdde vid initial eller upprepad behandling med pegfilgrastim (mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)). Allvarliga allergiska reaktioner, inklusive anafylaxi, kan uppträda hos patienter som får pegfilgrastim (mindre vanliga) (se avsnitt 4.4).

Kapillärläckagesyndrom, som kan vara livshotande om inte behandling sätts in omedelbart, har rapporterats som mindre vanligt ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), hos cancerpatienter som behandlas med

kemoterapi efter det att de fått G-CSF, se avsnitt 4.4 och stycket ”Beskrivning av valda biverkningar” nedan.

Splenomegali, vanligen asymtomatisk, är mindre vanligt.

Mjältruftur, inklusive några fall med dödlig utgång, har rapporterats som mindre vanlig efter administrering av pegfilgrastim (se avsnitt 4.4).

Mindre vanliga pulmonella biverkningar, inklusive interstitiell pneumoni, lungödem, lunginfiltrat och lungfibros, har rapporterats. Mindre vanliga fall har lett till andningssvikt eller ARDS, som kan ha dödlig utgång (se avsnitt 4.4).

Enstaka fall av sicklecellkris har rapporterats hos patienter med sicklecelltrait eller sicklecellanemi (mindre vanligt hos patienter med sicklecellanemi) (se avsnitt 4.4).

Lista över biverkningar i tabellform

Data i tabellen nedan beskriver biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar och spontanrapporter. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

MedDRAs organsystemklass	Biverkningar			
	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)			Myelodysplastiskt syndrom ¹ Akut myeloisk leukemi ¹	
Blodet och lymfsystemet		Trombocytopeni ¹ Leukocytos ¹	Sicklecellanemi med kris ² Splenomegali ² Mjältruftur ²	
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktioner Anafylaxi	
Metabolism och nutrition			Förhöjning av urinsyra	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk ¹			
Blodkärl			Kapillärläckagesyndrom ¹	Aortit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Andnödssyndrom (ARDS) ² Pulmonella biverkningar (interstitiell pneumoni, lungödem, lunginfiltrat och lungfibros) Hemoptys	Pulmonell blödning
Magtarmkanalen	Illamående ¹			
Hud och subkutan vävnad			Sweets syndrom (akut febril neutrofil dermatos) ^{1,2} Kutan vaskulit ^{1,2}	Stevens-Johnsons syndrom

MedDRAs organsystemklass	Biverkningar			
	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Skelettsmärta	Muskuloskeletala smärta (myalgi, artralgi, smärta i armar och ben, ryggsmärta, muskuloskeletala smärta, nacksmärta)		
Njurar och urinvägar			Glomerulonefrit ²	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället		Smärta vid injektionsstället ¹ Icke-kardiell bröstsmärta	Reaktioner vid injektionsstället ²	
Undersökningar			Förhöjning av laktatdehydrogenas och alkaliskt fosfatas ¹ Övergående förhöjda värden vid leverfunktionstest för ALAT eller ASAT ¹	

¹ Se stycket "Beskrivning av valda biverkningar" nedan.

² Denna biverkning har identifierats inom ramen för biverkningsrapportering efter godkännandet för försäljning men observerades inte i randomiserade, kontrollerade kliniska prövningar på vuxna. Frekvenskategorin har skattats med en statistisk beräkning baserad på 1 576 patienter som fick Neulasta i nio randomiserade kliniska prövningar.

Beskrivning av valda biverkningar

Mindre vanliga fall av Sweets syndrom har rapporterats, även om bakomliggande hematologiska maligniteter kan ha spelat en roll i några av fallen.

Mindre vanliga fall av kutan vaskulit har rapporterats hos patienter som behandlats med pegfilgrastim. Mekanismen bakom vaskulit hos patienter som får pegfilgrastim är inte känd.

Reaktioner vid injektionsstället, inklusive erytem vid injektionsstället (mindre vanliga) samt smärta vid injektionsstället (vanliga) har förekommit vid initial eller upprepade behandling med pegfilgrastim.

Vanliga fall av leukocytos (leukocytantal > 100 × 10⁹/l) har rapporterats (se avsnitt 4.4).

Reversibel, mild till måttlig förhöjning av urinsyra och alkaliskt fosfatas, utan relaterade kliniska effekter, var mindre vanligt. Reversibel, mild till måttlig förhöjning av laktatdehydrogenas, utan relaterade kliniska effekter, var mindre vanligt hos patienter som fick Neulasta efter cytotoxisk kemoterapi.

Illamående och huvudvärk var mycket vanliga hos patienter som fick kemoterapi.

Mindre vanliga förhöjda värden vid leverfunktionstester (LFT) för alaninaminotransferas (ALAT) eller aspartataminotransferas (ASAT) har observerats hos patienter efter behandling med pegfilgrastim efter cytotoxisk kemoterapi. Dessa förhöjda värden är övergående och återgår till utgångsvärdet.

En ökad risk för MDS/AML efter behandling med Neulasta tillsammans med kemoterapi och/eller strålbehandling har observerats hos patienter med bröst- och lungcancer i en epidemiologisk studie (se avsnitt 4.4).

Vanliga fall av trombocytopeni har rapporterats.

Fall av kapillär-läckagesyndrom har efter marknadsintroduktionen rapporterats vid användning av G-CSF. Dessa fall har normalt drabbat patienter med långt framskridna tumörsjukdomar, sepsis, som behandlas med flera kemoterapipreparat eller som genomgår aferes (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Erfarenheten hos barn är begränsad. En högre frekvens av allvarliga biverkningar har observerats hos små barn i åldern 0-5 år (92 %) jämfört med äldre barn i åldern 6-11 år och 12-21 år (80 % respektive 67 %) och vuxna. Den vanligaste rapporterade biverkningen var skelettsmärta (se avsnitten 5.1 och 5.2).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Enskilda doser på 300 mikrog/kg har administrerats subkutant till ett begränsat antal friska frivilliga och patienter med icke-småcellig lungcancer utan att ge allvarliga biverkningar. Biverkningarna liknade de som observerades hos försökspersoner som fick lägre doser pegfilgrastim.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: immunstimulerande medel, kolonistimulerande faktor; ATC-kod L03AA13

Human granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF) är ett glykoprotein som reglerar produktion och frisättning av neutrofila granulocyter från benmärgen. Pegfilgrastim är ett kovalent konjugat av rekombinant metionylerat humant G-CSF (r-metHuG-CSF) med en singel 20 kDa polyetylenglykolmolekyl (PEG). Pegfilgrastim är en form av filgrastim med längre duration på grund av reducerat renalt clearance. Pegfilgrastim och filgrastim har identisk verkningsmekanism. Denna ger upphov till en markant ökning av antalet neutrofila granulocyter i perifert blod inom 24 timmar efter administrering. En mindre ökning kan även ses av monocytter och/eller lymfocyter. Liksom med filgrastim visar de neutrofiler som produceras i samband med behandling med pegfilgrastim normal eller förbättrad funktion i tester av kemotaxi och fagocytos. I likhet med andra hematopoetiska tillväxtfaktorer har G-CSF visat *in vitro* stimulerande egenskaper på humana endotelceller. G-CSF kan aktivera tillväxt av myeloida celler, även maligna celler, *in vitro* och liknande effekt kan också ses hos vissa icke-myeloida cellinjer *in vitro*.

I två randomiserade dubbelblinda pivotala studier hos patienter med bröstcancer i högrisk stadium II-IV som behandlades med myelosuppressiv kemoterapi bestående av doxorubicin och docetaxel minskade pegfilgrastim, givet som en enkeldos per kemoterapicykel, durationen av neutropeni och incidensen av febril neutropeni på liknande sätt som iaktogs vid daglig administrering av filgrastim (11 dagliga administreringar i median). I frånvaro av tillväxtfaktorstöd har denna behandling rapporterats att resultera i neutropeni av grad 4 med en medelduration på 5 till 7 dagar och en incidens för febril neutropeni på 30-40 %. I en studie (n = 157) i vilken man använde en fastställd dos på 6 mg pegfilgrastim var medeldurationen av neutropeni av grad 4 1,8 dagar i pegfilgrastimgruppen jämfört med 1,6 dagar i filgrastimgruppen (skillnad 0,23 dagar, 95 % CI -0,15, 0,63). I hela studien var förekomsten av febril neutropeni hos pegfilgrastimbehandlade patienter 13 % jämfört med 20 % hos patienter behandlade med filgrastim (skillnad 7 %, 95 % CI av -19 %, 5 %). I en andra studie (n = 310) i vilken dos justerats efter kroppsvikt (100 mikrog/kg) var medeldurationen av neutropeni grad 4 1,7 dagar i pegfilgrastimgruppen jämfört med 1,8 dagar i filgrastimgruppen

(skillnad 0,03 dagar, 95 % CI -0,36, 0,30). Den totala förekomsten av febril neutropeni var 9 % bland patienterna behandlade med pegfilgrastim och 18 % bland patienter behandlade med filgrastim (skillnad 9 %, 95 % CI av -16,8 %, -1,1 %).

I en placebokontrollerad, dubbelblind studie hos patienter med bröstcancer utvärderades effekten av pegfilgrastim på incidensen av febril neutropeni efter administrering av en kemoterapiregim associerad med en incidens av febril neutropeni på 10-20 % (docetaxel 100 mg/m² var tredje vecka under 4 cykler). 928 patienter randomiserades till antingen en enkeldos pegfilgrastim eller placebo ungefär 24 timmar (dag 2) efter kemoterapi i varje cykel. Incidensen av febril neutropeni var lägre hos patienter som randomiserades till pegfilgrastim jämfört med placebo (1 % mot 17 %, $p < 0,001$). Incidensen av sjukhusinläggning och intravenös tillförsel av medel mot infektioner relaterad till en klinisk diagnos på febril neutropeni var lägre i gruppen som fick pegfilgrastim jämfört med placebo (1 % mot 14 %, $p < 0,001$ och 2 % mot 10 %, $p < 0,001$).

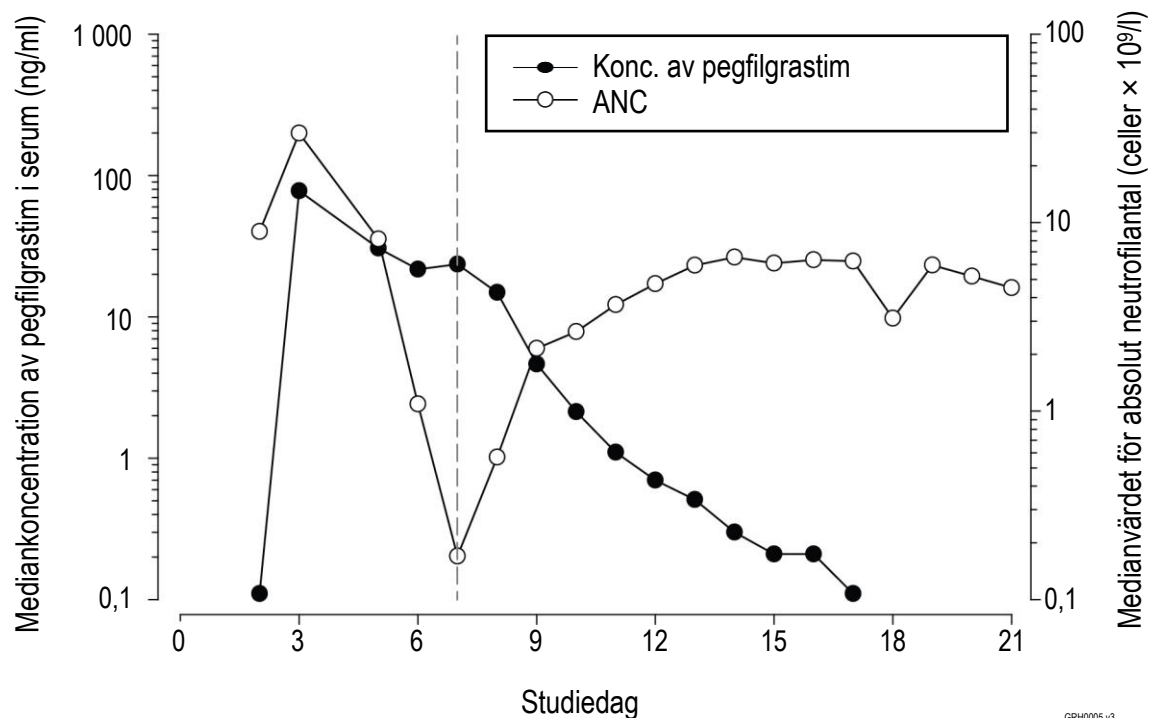
I en liten ($n = 83$), randomiserad, dubbelblind fas II-studie på patienter som fick kemoterapi för *de novo* akut myeloisk leukemi, jämfördes pegfilgrastim (enkeldos om 6 mg) med filgrastim som administrerades under induktionskemoterapi. Mediantiden för återhämtning från svår neutropeni uppskattades till 22 dagar i båda behandlingsgrupperna. Långsiktiga resultat har inte studerats (se avsnitt 4.4).

I en fas II ($n = 37$) randomiserad, öppen multicenterstudie på barn med sarkom som fick 100 mikrog/kg pegfilgrastim efter kemoterapicykel 1 med vinkristin, doxorubicin och cyklofosamid (VAdriaC/IE) observerades en längre duration av svår neutropeni (neutrofiler $< 0,5 \times 10^9/l$) hos små barn i åldern 0-5 år (8,9 dagar) jämfört med äldre barn i åldern 6-11 år och 12-21 år (6 respektive 3,7 dagar) och vuxna. Dessutom observerades en högre incidens av febril neutropeni hos små barn i åldern 0-5 år (75 %) jämfört med äldre barn i åldern 6-11 år och 12-21 år (70 % respektive 33 %) och vuxna (se avsnitt 4.8 och 5.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter en subkutan engångsdos av pegfilgrastim uppnås maximal serumkoncentration av pegfilgrastim 16-120 timmar efter dosering, och serumkoncentrationen av pegfilgrastim bibehålls under neutropeniperioden efter myelosuppressiv kemoterapi. Elimineringen av pegfilgrastim är icke-linjär i förhållande till dosen och pegfilgrastims serumclearance minskar med ökande dos. Pegfilgrastim verkar elimineras huvudsakligen genom neutrofilmedierad clearance, som blir mättad vid högre doser. I överensstämmelse med en självreglerande clearancemekanism, minskar pegfilgrastimkoncentrationen i serum snabbt när neutrofilantalet börjar stiga igen (se figur 1).

Figur 1. Profilen för mediankoncentrationen av pegfilgrastim i serum och medianvärdet för absolut neutrofilantal (ANC) hos kemoterapibehandlade patienter efter en engångsinjektion om 6 mg



På grund av den neutrofilmedierade clearancemekanismen är det inte troligt att farmakokinetiken för pegfilgrastim påverkas av njur- eller leversvikt. I en öppen enkeldosstudie (n = 31) hade olika grader av nedsatt njurfunktion, inklusive kronisk njursvikt, ingen effekt på farmakokinetiken för pegfilgrastim.

Äldre

Begränsad mängd data tyder på att farmakokinetiken för pegfilgrastim är densamma hos äldre patienter (> 65 år) som hos vuxna.

Pediatrisk population

Farmakokinetiken för pegfilgrastim undersöktes hos 37 barn med sarkom som fick 100 mikrog/kg pegfilgrastim efter avslutad VAdriaC/IE-kemoterapi. Den yngsta åldersgruppen (0-5 år) hade en högre genomsnittlig exponering för pegfilgrastim (AUC) ($\pm$ standardavvikelse) ($47,9 \pm 22,5$ mikrog·tim/ml) än äldre barn i åldern 6-11 år och 12-21 år ($22,0 \pm 13,1$ mikrog·tim/ml respektive $29,3 \pm 23,2$ mikrog·tim/ml) (se avsnitt 5.1). Med undantag av den yngsta åldersgruppen (0-5 år) tycktes den genomsnittliga exponeringen för pegfilgrastim (AUC) hos barn vara likartad den hos vuxna patienter med högrisk bröstcancer i stadium II–IV som fick 100 mikrog/kg pegfilgrastim efter avslutad behandling med doxorubicin/docetaxel (se avsnitt 4.8 och 5.1).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende allmäntoxicitet visade förväntade farmakologiska effekter såsom ökat leukocytantal, myeloid hyperplasi i benmärg, extramedullär hematopoes och mjältförstoring.

Inga skadliga effekter observerades hos avkomman till dräktiga råttor som fått pegfilgrastim subkutant, men hos kaniner har pegfilgrastim visat sig orsaka embryonal/fetal toxicitet (embryoförlust) vid kumulativa doser som är ungefär fyra gånger högre än den rekommenderade dosen till människa.

Detta observerades inte när dräktiga kaniner exponerades för dosen som rekommenderas till människa. Råttstudier har visat att pegfilgrastim kan passera placentan. Djurstudier i råtta har visat att reproduktion, fertilitet, östruscykel, dagar mellan parning och kopulering samt överlevnad i livmodern inte påverkas av subkutant administrerat pegfilgrastim. Relevansen av dessa resultat är inte känd för människor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumacetat*
Sorbitol (E420)
Polysorbat 20
Vatten för injektionsvätskor

*Natriumacetat bildas vid titrering av koncentrerad ättiksyra med natriumhydroxid.

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel, särskilt inte med natriumkloridlösningar.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Neulasta kan vid ett tillfälle exponeras för rumstemperatur (vid högst 30 °C) i maximalt 72 timmar. Neulasta som har fått stå i rumstemperatur mer än 72 timmar ska kasseras.

Får ej frysas. Oavsiktlig exponering för frystemperatur vid ett tillfälle som är kortare än 24 timmar har ingen negativ inverkan på Neulastas stabilitet.

Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förfylld spruta (typ 1-glas), med en gummipropp, en rostfri nål och nålhylsa med eller utan ett automatiskt nålskydd.

Den grå nålhylsan på den förfyllda sprutan innehåller torrt naturgummi (ett latexderivat) (se avsnitt 4.4).

Varje förfylld spruta innehåller 0,6 ml injektionsvätska, lösning. Varje förpackningsstorlek innehåller en förfylld spruta, antingen i blister eller utan blisterförpackning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Före användning ska lösningen med Neulasta okulärbesiktigas med avseende på synliga partiklar. Endast en lösning som är klar och färglös skall injiceras.

Kraftig omskakning av pegfilgrastim kan leda till klumpbildning och göra lösningen biologiskt inaktiv.

Låt den förfyllda sprutan uppnå rumstemperatur i 30 minuter innan injektion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/227/001 1-pack spruta i blister
EU/1/02/227/002 1-pack spruta (utan blister)
EU/1/02/227/004 1-pack spruta i blister med automatiskt nålskydd

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22 augusti 2002
Datum för den senaste förnyelsen: 16 juli 2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgien

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG TILL SPRUTA I BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Neulasta 6 mg injektionsvätska, lösning
pegfilgrastim

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje förfylld spruta innehåller 6 mg pegfilgrastim per 0,6 ml (10 mg/ml) injektionsvätska, lösning.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumacetat, sorbitol (E420), polysorbat 20, vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning i en förfylld spruta för engångsbruk (0,6 ml).

Injektionsvätska, lösning, i en förfylld spruta för engångsbruk med automatiskt nålskydd (0,6 ml).

Varje förpackningsstorlek innehåller en förfylld spruta.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För subkutan användning.

Läs bipacksedeln före användning.

Viktigt: Läs bipacksedeln innan du använder den förfyllda sprutan.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Undvik kraftig omskakning.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/227/001 1-pack
EU/1/02/227/004 1-pack med automatiskt nålskydd

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Neulasta

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTERFÖRPACKNING FÖR SPRUTA MED AUTOMATISKT NÅLSKYDD

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Neulasta 6 mg injektionsvätska
pegfilgrastim

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Amgen Europe B.V.

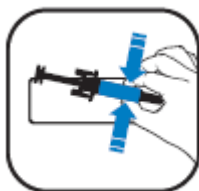
3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT



UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
SPRUTETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Neulasta 6 mg
Pegfilgrastim
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,6 ml

6. ÖVRIGT

Amgen Europe B.V.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG TILL SPRUTA UTAN BLISTERFÖRPACKNING****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Neulasta 6 mg injektionsvätska, lösning
pegfilgrastim

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje förfylld spruta innehåller 6 mg pegfilgrastim per 0,6 ml (10 mg/ml) injektionsvätska, lösning.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumacetat, sorbitol (E420), polysorbat 20, vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning i en förfylld spruta för engångsbruk (0,6 ml).
Varje förpackningsstorlek innehåller en förfylld spruta.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För subkutan användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Undvik kraftig omskakning.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/227/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Neulasta

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
SPRUTETIKETT (UTAN BLISTERFÖRPACKNING)

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Neulasta 6 mg injektionsvätska
pegfilgrastim
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,6 ml

6. ÖVRIGT

Amgen Europe B.V.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Neulasta 6 mg injektionsvätska, lösning pegfilgrastim

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Neulasta är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Neulasta
3. Hur du använder Neulasta
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Neulasta ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Neulasta är och vad det används för

Neulasta innehåller den aktiva substansen pegfilgrastim. Pegfilgrastim är ett protein som med hjälp av bioteknik produceras i en bakterie som kallas *E. coli*. Det tillhör en grupp proteiner som kallas cytokiner och det är mycket likt ett naturligt protein (granulocytkolonistimulerande faktor) som produceras i kroppen.

Neulasta används för att minska tiden av neutropeni (lågt antal vita blodkroppar) och förekomsten av febril neutropeni (lågt antal vita blodkroppar med samtidig feber) som kan bero på användningen av cytotoxisk kemoterapi (läkemedel som förstör snabbt växande celler). De vita blodkropparna är viktiga, eftersom de hjälper din kropp att bekämpa infektioner. Dessa blodkroppar är mycket känsliga för kemoterapi och denna behandling kan leda till att deras antal minskar i kroppen. Om antalet vita blodkroppar sjunker till en låg nivå finns det kanske inte tillräckligt många kvar i kroppen för att bekämpa bakterier och då kan du bli mer mottaglig för infektioner.

Din läkare har gett dig Neulasta för att hjälpa din benmärg (den del i skelettet där blodkroppar bildas) att bilda fler vita blodkroppar som hjälper din kropp att bekämpa infektioner.

2. Vad du behöver veta innan du använder Neulasta

Använd inte Neulasta

- om du är allergisk mot pegfilgrastim, filgrastim eller något annat innehållsämne i detta läkemedel.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Neulasta:

- om du drabbas av en allergisk reaktion, vilket kan yttra sig som en svaghetskänsla, blodtrycksfall, andningssvårigheter, svullnad i ansiktet (anafylaxi), rodnad och vallningar, utslag och hudområden med klåda.

- om du är allergisk mot latex. Den grå nålhylsan på den förfyllda sprutan innehåller ett latexderivat som kan ge allvarliga allergiska reaktioner.
- om du har hosta, feber och andningssvårigheter. Detta kan vara tecken på akut andnödsyndrom.
- om du drabbas av en eller flera av följande biverkningar:
 - svullnader eller vätskeansamlingar, som kan förekomma samtidigt som du urinerar mer sällan än vanligt; andningssvårigheter; svullen buk och en känsla av övermättning; samt en allmän trötthetskänsla.
 Detta kan vara symtom på ett tillstånd som kallas kapillärläckagesyndrom, vilket gör att blod läcker ut från de små blodkärlen. Se avsnitt 4.
- om du drabbas av smärta i övre delen av buken på vänster sida eller spetsen av vänster skulderblad. Detta kan vara ett tecken på mjältproblem (splenomegali).
- om du nyligen har haft en allvarlig lunginfektion (pneumoni), vätska i lungorna (lungödem), inflammation i lungorna (interstitiell lungsjukdom) eller avvikande resultat vid bröstströntgen (lunginfiltration).
- om du vet att du har förändrat antal blodkroppar (t.ex. ökat antal vita blodkroppar eller anemi) eller minskat antal blodplättar, vilket minskar blodets förmåga att levra sig (trombocytopeni). Läkaren kan vilja kontrollera detta oftare än vanligt.
- om du har sicklecellanemi. Läkaren kan vilja kontrollera detta oftare än vanligt.
- om du är en patient med bröstcancer eller lungcancer, då Neulasta i kombination med kemoterapi och/eller strålbehandling kan öka risken för ett cancerförstadium som kallas myelodysplastiskt syndrom (MDS) eller en blodcancer som kallas akut myeloisk leukemi (AML). Symtom kan innefatta trötthet, feber samt enkel uppkomst av blåmärken och blödningar.
- om du drabbas av plötsliga tecken på allergi, som utslag, klåda eller nässelutslag, svullnad i ansikte, läppar, tunga eller andra delar av kroppen, andfåddhet, väsande andning eller andningssvårigheter. Dessa kan vara tecken på en svår allergisk reaktion.
- om du har symtom som tyder på inflammation i aortan (det stora blodkärl som transporterar blod från hjärtat och ut i kroppen). Detta har rapporterats med frekvensen "sällsynt" hos cancerpatienter och friska donatorer. Symtomen kan innefatta feber, buksmärta, sjukdomskänsla, ryggsmärta och ökade inflammatoriska markörer. Tala om för din läkare om du upplever dessa symtom.

Du kommer regelbundet att få lämna blod- och urinprover eftersom Neulasta kan skada de små filtren i dina njurar (glomerulonefrit).

Allvarliga hudreaktioner (Stevens-Johnsons syndrom) har rapporterats vid användning av Neulasta. Sluta använda Neulasta och uppsök omedelbart vård om du upplever något av symtomen som beskrivs i avsnitt 4.

Tala med läkaren om risken för att drabbas av blodcancer. Om du utvecklar eller löper hög risk att utveckla blodcancer ska du inte använda Neulasta, om inte läkaren säger att du ska göra det.

Försämrat behandlingssvar på pegfilgrastim

Om du slutar att svara på behandlingen med pegfilgrastim eller om behandlingssvaret avtar, kommer läkaren att undersöka orsakerna till detta. Din läkare kommer bland annat att kontrollera om du har utvecklat antikroppar som neutraliserar pegfilgrastims aktivitet.

Andra läkemedel och Neulasta

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Graviditet och amning

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel. Neulasta har inte prövats av gravida kvinnor. Det är viktigt att du talar om för din läkare om du:

- är gravid,
- tror att du är gravid eller,
- planerar att skaffa barn.

Om du inte får andra anvisningar av läkaren måste du sluta amma om du använder Neulasta.

Körförmåga och användning av maskiner

Neulasta har ingen eller försumbar effekt på körförmågan eller förmågan att använda maskiner.

Neulasta innehåller sorbitol (E420) och natrium

Detta läkemedel innehåller 30 mg sorbitol i varje förfylld spruta motsvarande 50 mg/ml. Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 6 mg dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du använder Neulasta

Neulasta är avsett att användas av vuxna från 18 års ålder.

Använd alltid Neulasta enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Vanlig dos är en 6 mg subkutan injektion (injektion under huden). Dosen bör ges minst 24 timmar efter din sista dos av kemoterapi i slutet av varje kemoterapicykel.

Hur du ger dig själv injektioner med Neulasta

Din läkare kan besluta att det bästa för dig är att själv injicera Neulasta. Din läkare eller sköterska visar hur du ger dig själv injektioner. Försök inte att själv injicera om läkaren eller sköterskan inte har visat dig hur du ska göra.

Mer information om hur du ger dig själv injektioner med Neulasta finns i slutet av denna bipacksedel.

Skaka inte Neulasta kraftigt eftersom det kan påverka dess effekt.

Om du använt för stor mängd av Neulasta

Om du använder mer Neulasta än vad du borde kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

Om du har glömt att ta Neulasta

Om du injicerar Neulasta själv och har glömt din dos bör du kontakta din läkare för att diskutera när du bör injicera nästa dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Om du får någon eller några av följande biverkningar ska du omedelbart kontakta läkare:

- svullnader eller vätskeansamlingar, som kan förekomma samtidigt som du urinerar mer sällan än vanligt; andningssvårigheter; svullen buk och en känsla av övermättnad; samt en allmän trötthetskänsla. Dessa symtom utvecklas ofta snabbt.

Dessa symtom kan vara tecken på ett mindre vanligt tillstånd (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare) som kallas ”kapillärläckagesyndrom” och som gör att blod läcker från små blodkärl ut i kroppen. Detta tillstånd måste behandlas omedelbart.

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- skelettsmärta. Din läkare kan rekommendera vad du kan ta för att lindra skelettsmärtan.
- huvudvärk och illamående.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- smärta vid injektionsstället.
- allmän led- och muskelvärk.
- vissa förändringar av blodvärden kan förekomma, men dessa upptäcks vid rutinmässiga blodprover. Dina vita blodkroppar kan komma att öka under en begränsad tidsperiod. Antalet trombocyter kan minska vilket kan leda till blåmärken.

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- allergiliknande reaktioner, inklusive rodnad och blodvallning, hudutslag och upphöjda kliande hudområden.
- allvarliga allergiska reaktioner, inklusive anafylaxi (svaghet, blodtrycksfall, andningssvårigheter, svullnad av ansiktet).
- ökad mjältstorlek.
- mjältbristning. Vissa fall av mjältbristning var dödliga. Det är viktigt att du omedelbart kontakter din läkare om du får smärta i övre vänstra sidan av buken eller uppmot vänster skuldra, eftersom detta kan tyda på problem med mjälten.
- andningsproblem. Om du har hosta, feber och andningssvårigheter ska du kontakta läkare.
- Sweets syndrom (plommonfärgade, upphöjda, smärtsamma hudförändringar på armar och ben och ibland i ansikte och på hals med feber) har förekommit, men andra faktorer kan ha betydelse.
- kutan vaskulit (inflammation i hudens blodkärl).
- skador på de små filtren i njurarna (glomerulonefrit).
- rodnad vid injektionsstället.
- blodiga upphostningar (hemoptys).
- blodsjukdomar (myelodysplastiskt syndrom [MDS] eller akut myeloid leukemi [AML]).

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):

- inflammation i aortan (det stora blodkärl som transporterar blod från hjärtat och ut i kroppen), se avsnitt 2.
- blödning från lungorna (pulmonell blödning).
- Stevens-Johnsons syndrom kan börja som rödaktiga, måltavleliknande eller runda fläckar på bålen, ofta med blåsor i mitten. Även hudfjällning och sår i munnen, halsen, näsan, könsorganen och ögonen kan förekomma. Dessa reaktioner föregås ofta av feber och influensaliknande symtom. Om du utvecklar några av dessa symtom ska du sluta använda Neulasta och omedelbart kontakta din läkare eller uppsöka vård. Se även avsnitt 2.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Neulasta ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och sprutans etikett (EXP). Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Du kan ta ut Neulasta ur kylskåpet och förvara i rumstemperatur (högst 30 °C) under högst 3 dagar. När en spruta har tagits ur kylskåpet och nått rumstemperatur (högst 30 °C) måste den användas inom 3 dagar eller kastas.

Får ej frysas. Neulasta kan användas om lösningen varit oavsiktligt nedfrost i mindre än 24 timmar vid ett tillfälle.

Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Använd inte detta läkemedel om det är grumligt eller innehåller partiklar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är pegfilgrastim. Varje förfylld spruta innehåller 6 mg pegfilgrastim i 0,6 ml lösning.
- Övriga innehållsämnen är natriumacetat, sorbitol (E420), polysorbat 20 och vatten för injektionsvätskor. Se avsnitt 2.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Neulasta är en klar, färglös injektionsvätska, lösning i en förfylld spruta (6 mg/0,6 ml).

Varje förpackning innehåller 1 förfylld spruta av glas med en fastsatt kanyl av rostfritt stål med en grå nålhylsa.

Den förfyllda sprutan (med eller utan blisterförpackning) kan även levereras med ett automatiskt nålskydd.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Tillverkare

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

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

España

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.

Instruktioner för injektion med Neulasta förfylld spruta

Detta avsnitt innehåller information om hur du ger dig själv en injektion med Neulasta. Det är viktigt att du inte försöker ge dig själv en injektion utan att först ha fått lära dig det av din läkare, sköterska eller apotekspersonal. Om du inte är säker på hur du ger dig själv en injektion, eller om du har frågor, kontakta din läkare, sköterska eller apotekspersonal för att få hjälp.

Hur ger jag eller den person som hjälper mig, en injektion med Neulasta förfylld spruta?

Injektionen ska ges i vävnaden strax under huden. En sådan injektion kallas en subkutan injektion.

Utrustning

För att ge dig själv en subkutan injektion behöver du följande:

- en förfylld spruta med Neulasta och
- spritservetter eller liknande.

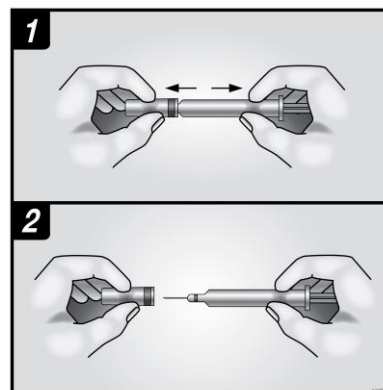
Vad ska jag göra innan jag ger mig själv en subkutan injektion med Neulasta?

1. Ta din förfyllda spruta med Neulasta ur kylskåpet.
2. Skaka inte den förfyllda sprutan.
3. Ta **inte** bort den grå nålhylsan på sprutan förrän du är färdig att injicera.
4. Kontrollera utgångsdatum på den förfyllda sprutans etikett (EXP). Använd den inte om datumet har passerat den sista dagen i den månad som anges.
5. Kontrollera utseendet hos Neulasta. Det ska vara en klar och färglös vätska. Om vätskan innehåller partiklar ska du inte använda den.
6. Injektionen känns behagligare om du låter den förfyllda sprutan ligga i 30 minuter för att uppnå rumstemperatur eller värmer den försiktigt i din hand under några minuter. Värm **inte** Neulasta på något annat sätt (värm t.ex. inte sprutan i mikrovågsugn eller i hett vatten).
7. **Tvätta händerna noggrant.**
8. Uppsök en bekväm, ren plats med god belysning och se till att du har allt du behöver inom räckhåll.

Hur förbereder jag min injektion med Neulasta?

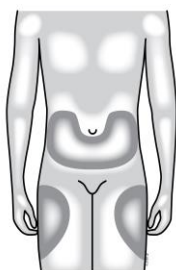
Innan du injicerar Neulasta ska du göra följande:

1. Håll i sprutcyllindern och ta varsamt av den grå nålhylsan från nålen utan att vrida. Dra rakt ut på det sätt som visas i bild 1 och bild 2. Rör inte nålen. Tryck inte på sprutkolven.



2. Det kan finnas en liten luftbubbla i den förfyllda sprutan. Du behöver inte ta bort luftbubblan före injektion. Det är riskfritt att injicera lösningen med luftbubblan.
3. Nu kan du använda den förfyllda sprutan.

Var ska jag ta injektionen?



De lämpligaste injektionsställena är följande:

- högst upp på låren, eller på
- buken, utom området kring naveln.

Om någon annan ger dig injektionen kan hon eller han också använda utsidan av dina armar.

Hur ger jag mig själv injektionen?

1. Rengör huden med en spritservett.
2. Nyp ihop huden (utan att klämma den) mellan tummen och pekfingret. Stick in nålen i huden.
3. Tryck på kolven med ett långsamt, konstant tryck. Tryck in kolven så långt det går så att all vätska injiceras.
4. När du har injicerat vätskan, ta ut nålen och släpp huden.
5. Om du noterar lite blod på injektionsstället, torka med en bomullstuss eller hushållspapper. Gnid inte på injektionsstället. Vid behov kan du täcka injektionsstället med ett plåster.
6. Använd inte Neulasta som eventuellt blivit kvar i sprutan.

Kom ihåg

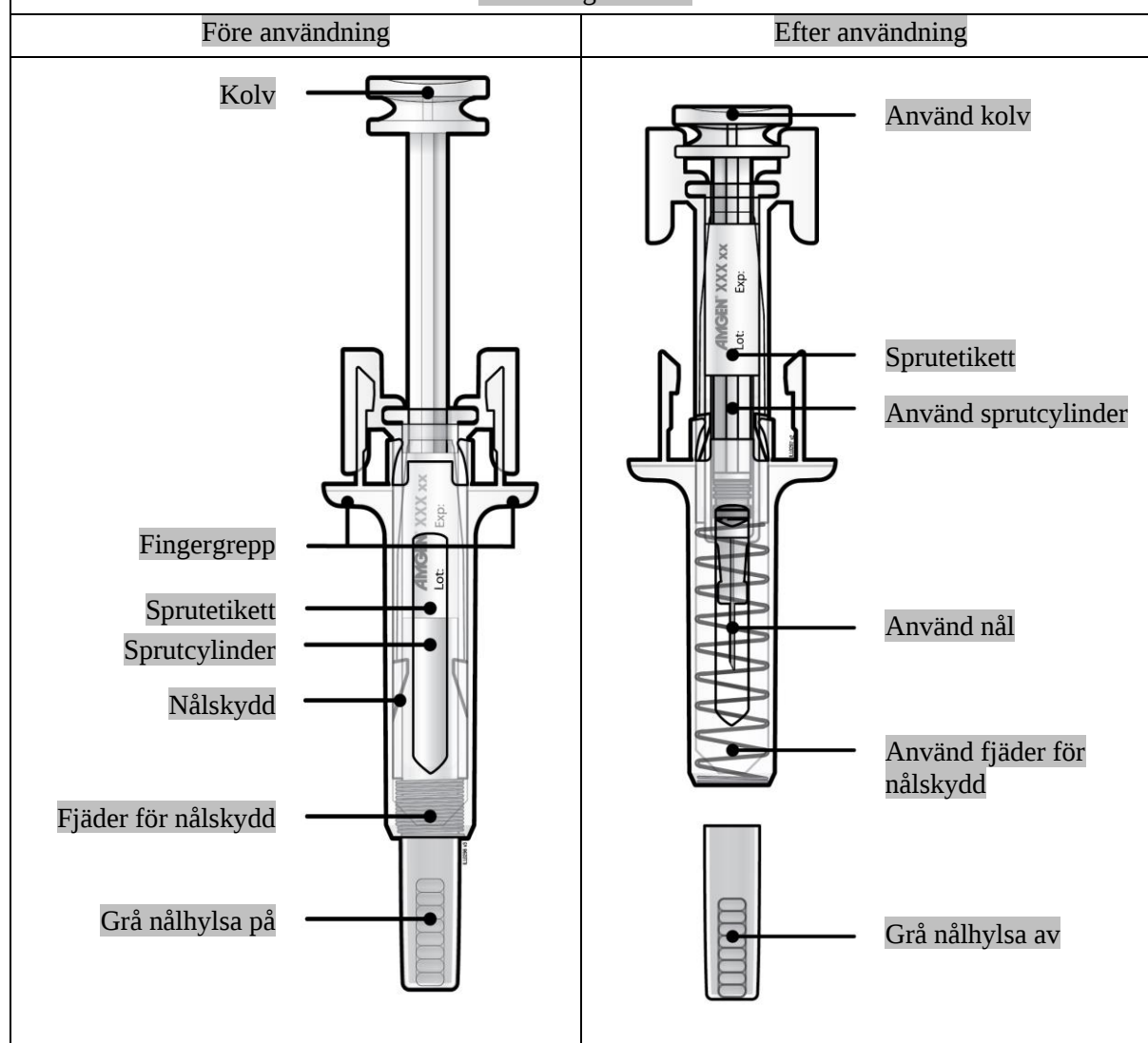
Varje spruta får endast användas till en injektion. Om du får problem, fråga läkaren eller sköterskan om hjälp och råd.

Omhändertagande av använda sprutor

- Sätt inte tillbaka den grå nålhylsan på använda nålar.
 - Förvara använda sprutor utom syn- och räckhåll för barn.
 - Den använda sprutan ska kasseras enligt lokala föreskrifter. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.
-

Instruktioner för användning:

Förklaring av delar



Viktigt

Innan du använder Neulasta förfylld spruta med automatiskt nålskydd, läs denna viktiga information:

- Det är viktigt att du inte försöker ge dig själv en injektion såvida du inte fått träna tillsammans med din läkare eller sjukvårdspersonal.
- Neulasta ges som en injektion i vävnaden precis under huden (subkutan injektion).
- Tala om för läkaren om du är allergisk mot latex. Den grå nålhylsan på den förfyllda sprutan innehåller ett latexderivat som kan ge allvarliga allergiska reaktioner.
- ✗ Ta **inte** av den grå nålhylsan från den förfyllda sprutan förrän du är redo att injicera.
- ✗ Använd **inte** den förfyllda sprutan om den har tappats på en hård yta. Använd en ny förfylld spruta och kontakta din läkare eller sjukvårdspersonal.
- ✗ Försök **inte** att aktivera den förfyllda sprutan före injektion.
- ✗ Försök **inte** att ta av det genomskinliga nålskyddet från den förfyllda sprutan.
- ✗ Försök **inte** att dra bort den avtagbara etiketten från den förfyllda sprutacylindern innan injektionen ges.

Kontakta din läkare eller sjukvårdspersonal om du har några frågor.

Steg 1: Förbered

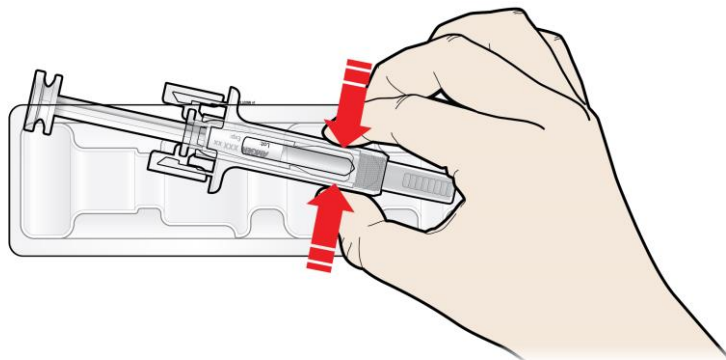
- A Ta ut tråget med den förfyllda sprutan från ytterförpackningen och samla ihop de saker du behöver för din injektion: spritservetter, bomullstussar eller kompresser, plåster och en behållare för stickande och skärande avfall (medföljer ej).

För en behagligare injektion, låt den förfyllda sprutan ligga i rumstemperatur i cirka 30 minuter före injektion. Tvätta dina händer noga med tvål och vatten.

Lägg den nya förfyllda sprutan och övrig utrustning på en ren plats med god belysning.

- ✗ Försök **inte** att värma den förfyllda sprutan med hjälp av en värmekälla såsom varmt vatten eller mikrovågsugn.
- ✗ Låt **inte** den förfyllda sprutan ligga i direkt solljus.
- ✗ Skaka **inte** den förfyllda sprutan.
- **Förvara förfyllda sprutor utom syn- och räckhåll för barn.**

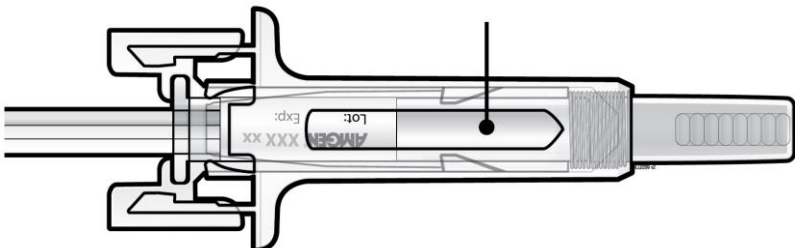
- B Öppna tråget genom att dra av skyddsplasten. Greppa över nålskyddet för att lyfta ur den förfyllda sprutan från tråget.

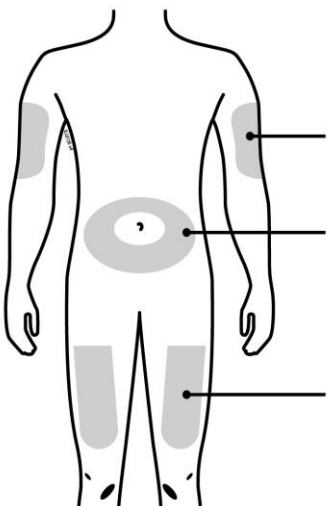


Lyft här

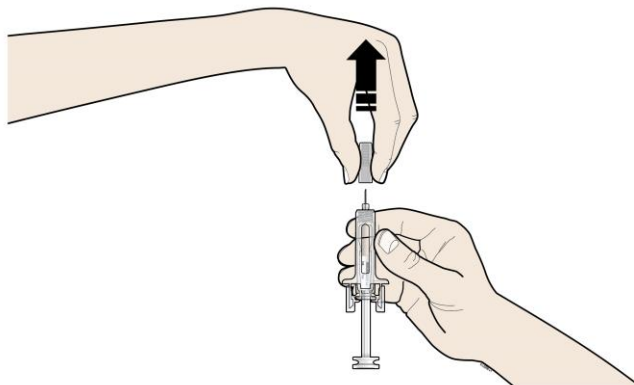
Av säkerhetsskäl:

- ✗ Lyft **inte** i kolven.
- ✗ Lyft **inte** i den grå nålhylsan.

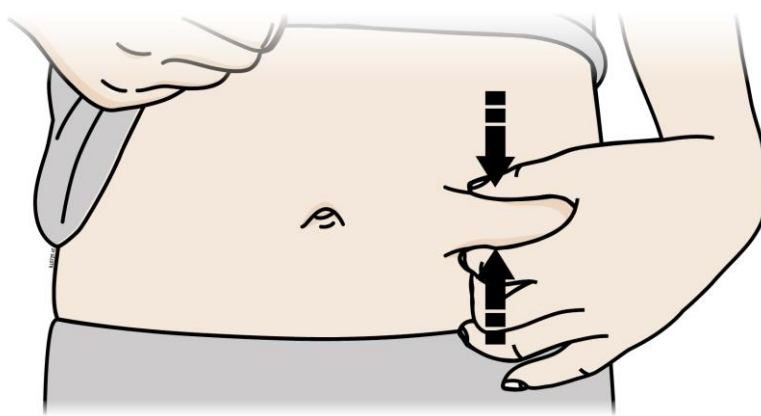
C	Kontrollera läkemedlet och den förfyllda sprutan.
Läkemedlet 	
X	Använd inte den förfyllda sprutan om: • Läkemedlet är grumligt eller innehåller partiklar. Det ska vara en klar och färglös vätska. • Någon del verkar sprucken eller trasig. • Den grå nålhylsan saknas eller sitter löst. • Den sista dagen i den månad som anges som utgångsdatum på etiketten har passerat. I samtliga fall ska du kontakta läkare eller sjukvårdspersonal.

Steg 2: Gör dig redo	
A	Tvätta händerna noggrant. Förbered och rengör injektionsstället.
 Överarmen Buken Övre delen av låren	
Lämpliga injektionsställen: • Övre delen av låren. • Buken, dock ej närmare naveln än 5 cm. • Utsidan av överarmarna (endast om någon annan ger dig injektionen). Rengör injektionsstället med en spritservett. Låt huden torka.	
X	Rör inte injektionsstället före injektion.
!	Injicera inte i områden där huden ömmar, har blåmärken, är röd eller hård. Undvik att injicera i områden med ärr eller bristningar.

B Dra varsamt av den grå nålhylsan rakt ut och bort från kroppen.



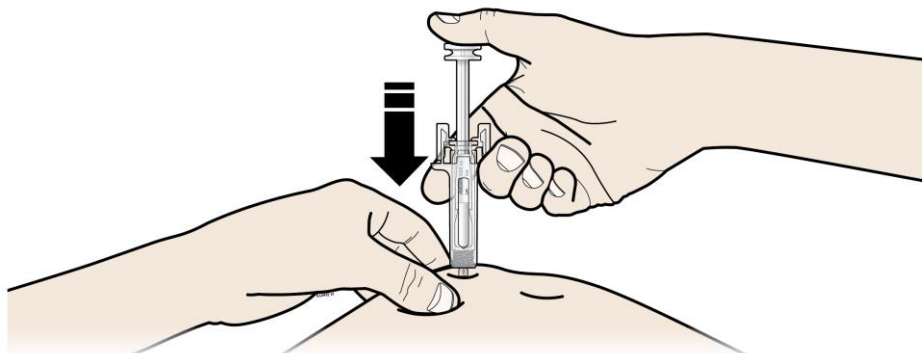
C Nyp ihop huden runt injektionsstället för att få en stadig yta.



Det är viktigt att hålla huden ihopnypt under hela injektionen.

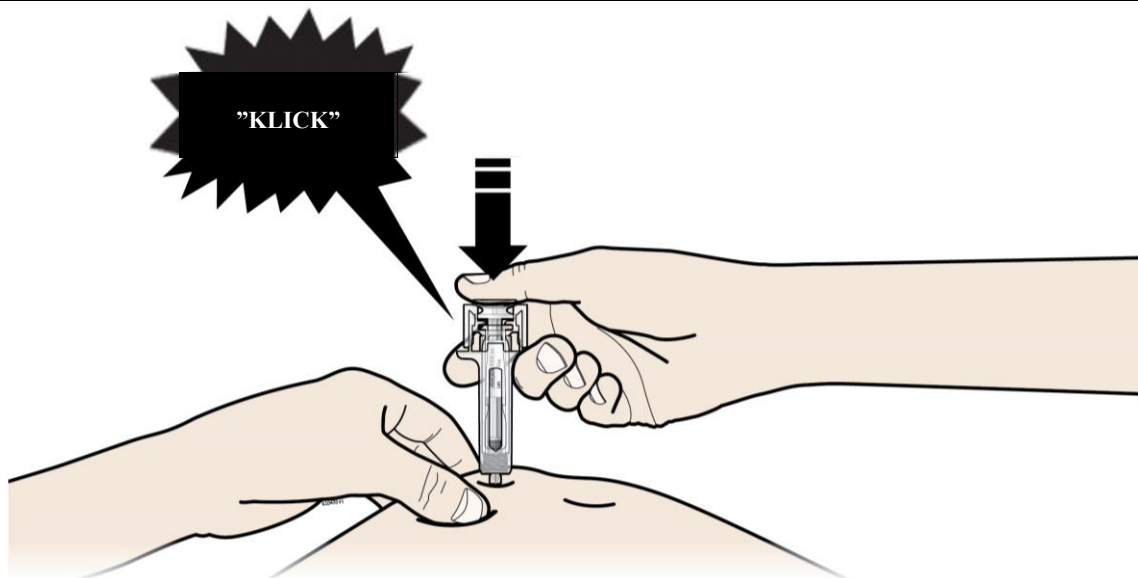
Steg 3: Injicera

A Fortsätt att nypa ihop huden. STICK IN nålen i huden.



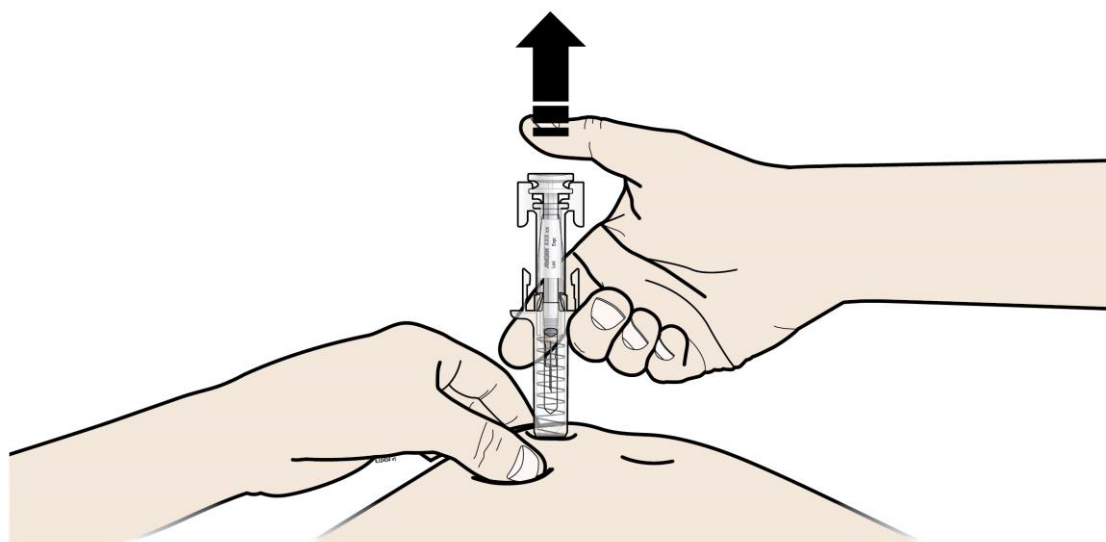
Rör **inte** det rengjorda hudområdet.

B TRYCK in kolven långsamt med konstant tryck tills du känner eller hör ett "klikk". Tryck hela vägen genom klicket.



Det är viktigt att trycka igenom "klicket" för att hela dosen ska injiceras.

C SLÄPP tummen. LYFT sedan bort sprutan från huden.



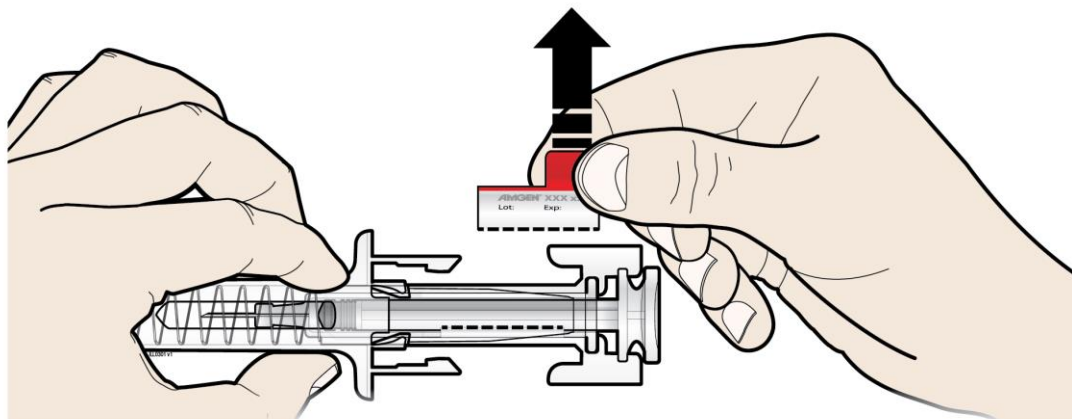
Efter att ha släppt kolven kommer nålskyddet att täcka nålen.

✗ Sätt **inte** tillbaka den grå nålhylsan på den använda förfyllda sprutan.

Endast för hälso- och sjukvårdspersonal

Handelsnamnet på det läkemedel som administreras ska tydligt antecknas i patientjournalen.

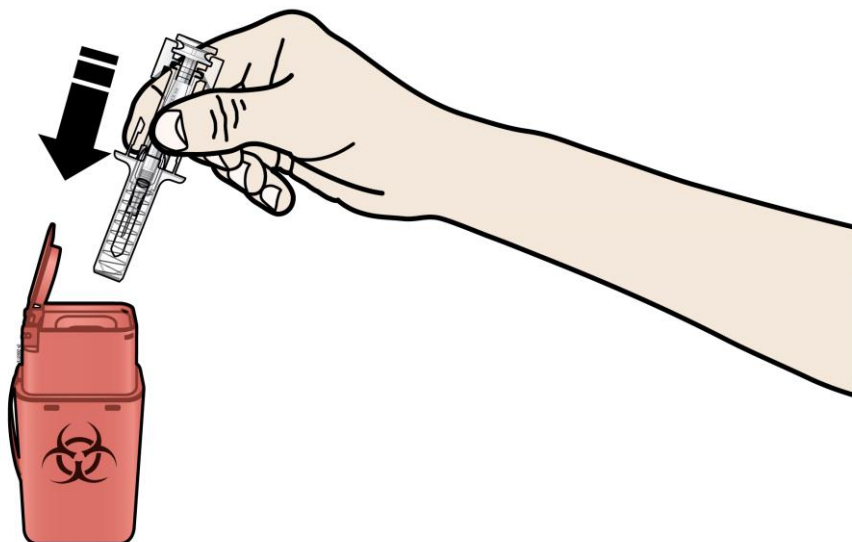
Dra av och spara etiketten på den förfyllda sprutan.



Vrid på kolven för att flytta etiketten till en position där du kan dra av sprutetiketten.

Steg 4: Slutför

- A Kasta den använda förfyllda sprutan och annat material i behållaren för stickande och skärande avfall.



Läkemedel ska kastas i enlighet med lokala bestämmelser. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

Förvara sprutan och behållaren för stickande och skärande avfall utom syn- och räckhåll för barn.

- ✗ Återanvänd **inte** den förfyllda sprutan.
- ✗ Återvinn **inte** förfyllda sprutor och kasta dem inte bland hushållsavfall.

- B Kontrollera injektionsstället.

Om det blöder, kan du trycka en bomullstuss eller kompress mot injektionsstället. Gnid **inte** på injektionsstället. Sätt på ett plåster om det behövs.