

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Neulasta 6 mg injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 6 mg pegfilgrastim* i 0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning. Konsentrasjonen er 10 mg/ml basert på kun protein**.

*Produsert i *Escherichia coli*-celler ved rekombinant DNA-teknologi og påfølgende konjugering med polyetylen glykol (PEG).

**Konsentrasjonen er 20 mg/ml dersom PEG-enheten er inkludert.

Produktets potens bør ikke sammenlignes med potensen til andre pegylerte eller ikke-pegylerte proteiner av samme terapeutiske klasse. For nærmere informasjon, se pkt. 5.1.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 30 mg sorbitol (E420) (se pkt. 4.4).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjon).

Klar, fargeløs injeksjonsvæske, oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Reduksjon i varigheten av nøytropeni og forekomsten av febril nøytropeni hos voksne pasienter behandlet med cytotoksisk kjemoterapi for malignitet (med unntak av kronisk myelogen leukemi og myelodysplastiske syndromer).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Neulasta skal startes opp og overvåkes av lege med erfaring innen onkologi og/eller hematologi.

Dosering

Én 6 mg dose (én ferdigfylt sprøyte) av Neulasta anbefales for hver kjemoterapisyklus, gitt minst 24 timer etter cytotoksisk kjemoterapi.

Spesielle pasientgrupper

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Neulasta hos barn har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Ingen doseendring anbefales hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, inkludert pasienter med terminal nyresvikt.

Administrasjonsmåte

Neulasta injiseres subkutant. Injeksjonene skal gis i lår, mage eller overarm.

For instruksjoner om håndtering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til granulocytt-kolonistimulerende faktorer (G-CSF) skal handelsnavnet til det administrerte legemidlet angis tydelig i pasientens journal.

Begrensede kliniske data indikerer en sammenlignbar effekt på tid til bedring for alvorlig nøyтроpeni fra pegfilgrastim til filgrastim hos pasienter med *de novo* akutt myelogen leukemi (AML) (se pkt. 5.1). De langvarige effektene av pegfilgrastim er imidlertid ikke fastslått for AML, og derfor skal legemidlet brukes med forsiktighet i denne pasientgruppen.

G-CSF kan fremme vekst av myeloide celler *in vitro*, og lignende effekt kan ses på enkelte ikke-myeloide celler *in vitro*.

Sikkerhet og effekt av pegfilgrastim er ikke undersøkt hos pasienter med myelodysplastisk syndrom, kronisk myelogen leukemi og hos pasienter med sekundær AML. Legemidlet skal derfor ikke brukes hos disse pasientene. Spesiell forsiktighet må utvises for å skille diagnosen blast-celle-transformasjon ved kronisk myelogen leukemi fra AML.

Sikkerhet og effekt ved administrering av pegfilgrastim til pasienter < 55 år med cytogenetikk t(15;17) og med *de novo* AML er ikke fastslått.

Sikkerhet og effekt av pegfilgrastim er ikke undersøkt hos pasienter som mottar høydose-kjemoterapi. Dette legemidlet skal ikke benyttes til å øke dosen av cytotoxisk kjemoterapi utover fastslått doseringsregime.

Pulmonale bivirkninger

Det er rapportert om pulmonale bivirkninger, særlig interstitiell pneumoni, etter administrasjon av G-CSF. Pasienter som nylig har hatt lungeinfiltrater eller lungebetennelse, kan være utsatt for høyere risiko (se pkt. 4.8).

Lungesyntomer som hoste, feber og dyspné i forbindelse med radiologiske tegn på lungeinfiltrater og svekkelse av lungefunksjon sammen med økt nøytrofilitall kan være tidlige tegn på acute respiratory distress syndrome (ARDS). I slike tilfeller bør pegfilgrastim seponeres etter legens vurdering og passende behandling gis (se pkt. 4.8).

Glomerulonefritt

Det har vært rapportert om glomerulonefritt hos pasienter som har fått filgrastim og pegfilgrastim. Generelt opphørte glomerulonefritthendelsene etter dosereduksjon eller seponering av filgrastim og pegfilgrastim. Overvåkning av urinalyse anbefales.

Kapillærlekkasjesyndrom

Det er rapportert om kapillærlekkasjesyndrom etter administrasjon av G-CSF, som kjennetegnes ved hypotensjon, hypoalbuminemi, ødem og hemokonsentrasjon. Pasienter som utvikler symptomer på kapillærlekkasjesyndrom, må overvåkes nøye og motta standard symptomatisk behandling, som kan inkludere behov for intensiv behandling (se pkt. 4.8).

Splenomegali og miltruptur

Generelt asymptomatiske tilfeller av splenomegali og tilfeller av miltruptur, inkludert tilfeller med dødelig utgang, har vært rapportert etter administrasjon av pegfilgrastim (se pkt. 4.8). Miltstørrelsen må derfor overvåkes nøye (f.eks. ved klinisk undersøkelse, ultralyd). En miltruptur-diagnose bør vurderes hos pasienter som rapporterer om smerter i øvre del av venstre mageregion eller smerter ytterst i skulderen.

Trombocytopeni og anemi

Behandling med pegfilgrastim alene utelukker ikke trombocytopeni og anemi fordi full dose myelosuppressiv kjemoterapi opprettholdes i henhold til foreskrevet skjema. Regelmessig overvåking av blodplatetallet og hematokrit anbefales. Det bør utvises varsomhet ved administrering av enkeltstående eller kombinerte kjemoterapimidler som er kjent for å forårsake alvorlig trombocytopeni.

Myelodysplastisk syndrom og akutt myeloid leukemi i bryst- og lungekreftpasienter

I observasjonsstudier etter markedsføring har pegfilgrastim kombinert med kjemoterapi og/eller radioterapi blitt assosiert med utvikling av myelodysplastisk syndrom (MDS) og akutt myeloid leukemi (AML) i bryst- og lungekreftpasienter (se pkt. 4.8). Bryst- og lungekreftpasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på MDS/AML.

Sigdcelleanemi

Sigdcellekrise har vært forbundet med bruk av pegfilgrastim hos pasienter med heterozygote tilstander uten anemi (sickle-cell trait) eller sigdcelleanemi (se pkt. 4.8). Leger skal derfor utvise forsiktighet når pegfilgrastim forskrives til pasienter med heterozygote tilstander uten anemi (sickle-cell trait) eller sigdcelleanemi. De skal overvåke relevante kliniske parametre og laboratoriestatus og være oppmerksom på en mulig sammenheng mellom dette legemidlet og forstørrelse av milten og vaso-okklusjon.

Leukocytose

Leukocyttall på $100 \times 10^9/l$ eller mer har vært observert hos mindre enn 1 % av de pasientene som får pegfilgrastim. Det har ikke vært rapportert bivirkninger som direkte kan tilskrives denne graden av leukocytose. En slik økning i leukocyter er forbigående, blir vanligvis observert 24 til 48 timer etter administrasjon og stemmer overens med de farmakodynamiske effektene av dette legemidlet. I tråd med de kliniske effektene og risiko for leukocytose bør leukocyttallet måles regelmessig under behandlingen. Dersom leukocyttallet overstiger $50 \times 10^9/l$ etter det forventet laveste punktet (nadir), skal dette legemidlet seponeres straks.

Overfølsomhet

Det er rapportert om overfølsomhet, herunder anafylaktiske reaksjoner, som har inntruffet ved innledende eller påfølgende behandling hos pasienter behandlet med pegfilgrastim. Pegfilgrastim må seponeres permanent hos pasienter med klinisk signifikant overfølsomhet. Ikke administrer pegfilgrastim til pasienter med kjent overfølsomhet for pegfilgrastim eller filgrastim. Ved alvorlige allergiske reaksjoner må det gis egnet terapi, med tett oppfølging av pasienten over flere dager.

Stevens-Johnson-syndrom

Stevens-Johnson-syndrom (SJS), som kan være livstruende eller dødelig, har i sjeldne tilfeller blitt rapportert ved behandling med pegfilgrastim. Hvis pasienten har utviklet SJS etter bruk av pegfilgrastim, må behandling med pegfilgrastim ikke på noe tidspunkt startes opp igjen hos denne pasienten.

Immunogenisitet

Som med alle terapeutiske proteiner er det et potensial for immunogenisitet. Hastigheten for danning av antistoffer mot pegfilgrastim er generelt lav. Binding av antistoffer forekommer som forventet ved alle biologiske midler, men de har per i dag ikke vært forbundet med nøytraliserende aktivitet.

Aortitt

Aortitt har blitt rapportert etter administrering av G-CSF hos friske personer og kreftpasienter. Symptomene omfatter feber, magesmerter, sykdomsfølelse, ryggsmerte og økning i inflammatoriske markører (for eksempel CRP og antall hvite blodceller). I de fleste tilfellene ble aortitt diagnostisert med CT-skanning og ble vanligvis borte etter seponering av G-CSF. Se pkt 4.8.

Andre advarsler

Sikkerhet og effekt av Neulasta ved mobilisering av blodstamceller hos pasienter eller friske donorer er ikke tilstrekkelig evaluert.

Nåleheten på den ferdigfylte sprøyten inneholder tørr naturgummi (et lateksderivat), som kan fremkalle allergiske reaksjoner.

Økt hematopoetisk aktivitet i beinmargen som følge av behandling med vekstfaktor har vært forbundet med forbigående positive røntgenfunn i skjelettet. Dette må tas med i betraktningen når man tolker røntgenbilder av skjelettet.

Sorbitol

Tilleggs effekt av samtidig administrerte legemidler som inneholder sorbitol (eller fruktose), og inntak av sorbitol (eller fruktose) gjennom dietten skal tas i betraktning.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver 6 mg dose, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

På grunn av den potensielle sensitiviteten som myeloide celler med rask celledeling har overfor cytotoxisk kjemoterapi, skal pegfilgrastim gis minst 24 timer etter administrasjon av cytotoxisk kjemoterapi. I kliniske forsøk har Neulasta trygt blitt gitt 14 dager før kjemoterapi. Samtidig bruk av Neulasta og et cytostatikum har ikke vært evaluert hos pasienter. I dyremodeller er det påvist at

samtidig bruk av Neulasta og 5-fluorouracil (5-FU) eller andre antimetabolitter vist seg å forsterke myelosuppresjon.

Mulige interaksjoner med andre hematopoetiske vekstfaktorer og cytokiner er ikke spesifikt undersøkt i kliniske forsøk.

Muligheten for interaksjon med litium, som også fremmer frigjøring av nøytrofile granulocytter, er ikke spesifikt undersøkt. Det foreligger ingen bevis som tyder på at en slik interaksjon er farlig.

Sikkerhet og effekt av Neulasta er ikke vurdert hos pasienter som får kjemoterapi som er forbundet med forsinket myelosuppresjon, f.eks. nitrosourea.

Spesifikke interaksjons- og metabolismestudier er ikke utført, men kliniske forsøk har imidlertid ikke indikert noen interaksjon mellom Neulasta og andre legemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrensede data på bruk av pegfilgrastim hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Pegfilgrastim er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke benytter prevensjon.

Amming

Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om utskillelse av pegfilgrastim/metabolitter i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med pegfilgrastim skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Pegfilgrastim påvirket ikke reproduksjonsevnen eller fertiliteten hos hann- eller hunnrotter ved kumulative ukentlige doser som var omkring 6 til 9 ganger høyere enn anbefalt human dose (basert på kroppsareal) (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pegfilgrastim har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene var skjelettsmerter (svært vanlige $\geq 1/10$) og muskel-/skjelettsmerter (vanlige $\geq 1/100$ til $< 1/10$). Skjelettsmerten var vanligvis mild til moderat i alvorlighetsgrad, forbigående og kunne hos de fleste pasientene kontrolleres med vanlige analgetika.

Hypersensitivitetsreaksjoner, inkludert hudutslett, urtikaria, angioødem, dyspné, erytem, rødming og hypotensjon har oppstått både ved innledende behandling og vedlikeholdsbehandling med pegfilgrastim (mindre vanlige $\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$). Alvorlige allergiske reaksjoner, deriblant anafylaksi, kan oppstå hos pasienter som får pegfilgrastim (mindre vanlige) (se pkt. 4.4).

Kapillærlekkasjesyndrom, som kan være livstruende hvis behandling forsinkes, har vært rapportert som mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$) hos kreftpasienter som fikk kjemoterapi etter administrasjon av G-CSF: se pkt. 4.4 og avsnittet "Beskrivelse av utvalgte bivirkninger" nedenfor.

Splenomegali, vanligvis asymptomatisk, er mindre vanlig.

Miltruatur, inkludert tilfeller med dødelig utgang, har vært rapportert som mindre vanlig etter administrering av pegfilgrastim (se pkt. 4.4).

Mindre vanlige pulmonale bivirkninger, inkludert interstitiell pneumoni, lungeødem, lungeinfiltrater og lungefibrose, er blitt rapportert. I mindre vanlig grad har slike tilfeller ført til respirasjonssvikt eller ARDS, som kan være dødelig (se pkt. 4.4).

Isolerte tilfeller av sigdcellekrise har vært rapportert hos pasienter med heterozygote tilstander uten anemi (sickle-cell trait) eller sigdcelleanemi (mindre vanlig hos pasienter med sigdcelleanemi) (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Dataene i tabellen nedenfor beskriver bivirkninger rapportert i klinisk utprøving og ved spontan rapportering. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklasse etter MedDRA-systemet	Bivirkninger			
	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1 000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1 000)
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)			Myelodysplastisk syndrom ¹ Akutt myeloid leukemi ¹	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Trombocytopeni ¹ Leukocytose ¹	Sigdcelleanemi med krise ² Splenomegali ² Miltruatur ²	
Forstyrrelser i immunsystemet			Hypersensitivitetsreaksjoner Anafylaksi	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			Forhøyet urinsyre	
Nevrologiske sykdommer	Hodepine ¹			
Karsykdommer			Kapillærlekkasje-syndrom ¹	Aortitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) ² Pulmonale bivirkninger (interstitiell pneumoni, lungeødem, lungeinfiltrater og lungefibrose) Hemoptysis	Lungeblødning
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme ¹			
Hud- og underhuds-sykdommer			Sweets syndrom (akutt febril nøytrofil dermatose) ^{1,2} Kutan vaskulitt ^{1, 2}	Stevens-Johnson-syndrom
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Skjelettsmerter	Muskel-/skjelettsmerter (myalgi, artralgi, smerter i ekstremiteter, ryggsmerte, muskel-/skjelettsmerter, nakkesmerter)		
Sykdommer i nyre og urinveier			Glomerulonefritt ²	

Organklasse etter MedDRA-systemet	Bivirkninger			
	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Smerte på injeksjonsstedet ¹ Ikke-hjerterelaterte bryst smerter	Reaksjoner på injeksjonsstedet ²	
Undersøkelser			Forhøyet laktatdehydrogenase og alkalinfosfatase ¹ Forbigående forhøyede nivåer av ALAT og ASAT ved leverfunksjonstester ¹	

¹ Se avsnittet "Beskrivelse av utvalgte bivirkninger" nedenfor.

² Denne bivirkningen ble identifisert gjennom overvåkning etter markedsføringen, men ikke observert i randomiserte, kontrollerte kliniske studier hos voksne. Frekvenskategorien er anslått ut fra en statistisk beregning basert på 1 576 pasienter som fikk Neulasta i ni randomiserte kliniske forsøk.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Mindre vanlige tilfeller av Sweets syndrom har vært rapportert, selv om underliggende hematologiske maligniteter kan spille en rolle i noen tilfeller.

Det har vært rapportert om mindre vanlige tilfeller av kutan vaskulitt hos pasienter behandlet med pegfilgrastim. Mekanismen bak utvikling av vaskulitt hos pasienter behandlet med pegfilgrastim er ikke kjent.

Reaksjoner på injeksjonsstedet, deriblant erytem på injeksjonsstedet (mindre vanlige) og smerter på injeksjonsstedet (vanlige), har forekommet ved innledende behandling eller vedlikeholdsbehandling med pegfilgrastim.

Vanlige tilfeller av leukocytose (leukocytall $> 100 \times 10^9/l$) har vært rapportert (se pkt. 4.4).

Reversibel, mild til moderat økning i urinsyre og alkalisk fosfatase, uten tilknyttede kliniske effekter, forekom mindre vanlig. Reversibel, mild til moderat økning i laktatdehydrogenase, uten tilknyttede kliniske effekter, forekom mindre vanlig hos pasienter som fikk Neulasta etter cytotoxisk kjemoterapi.

Kvalme og hodepine ble svært vanlig observert hos pasienter som fikk kjemoterapi.

Mindre vanlige tilfeller av forhøyede leverfunksjonstester (LFT) for alaninaminotransferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT) er observert hos pasienter som fikk pegfilgrastim etter cytotoxisk kjemoterapi. Disse forhøyningene er forbigående, og verdiene går tilbake til baseline.

Det har blitt observert en økt risiko for MDS/AML etter behandling med Neulasta kombinert med kjemoterapi og/eller radioterapi i en epidemiologisk studie av bryst- og lungekreftpasienter (se pkt. 4.4).

Vanlige tilfeller av trombocytopeni er rapportert.

Tilfeller av kapillærlekkasjesyndrom er rapportert etter markedsføring ved bruk av G-CSF. Disse har generelt oppstått hos pasienter med fremskredne, ondartede sykdommer, sepsis, som bruker flere kjemoterapilegemidler eller gjennomgår aferese (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Erfaringene hos barn er begrenset. Det er observert en høyere frekvens av alvorlige bivirkninger hos yngre barn, alder 0–5 år (92 %), sammenlignet med eldre barn på henholdsvis 6–11 år og 12–21 år

(80 % og 67 %) og voksne. Den vanligste bivirkningen som ble rapportert, var skjelettsmerte (se pkt. 5.1 og 5.2).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Enkelt doser på 300 mikrog/kg er blitt administrert subkutant til et begrenset antall friske frivillige og pasienter med ikke-småcellet lungekreft uten alvorlige bivirkninger. Bivirkningene lignet dem som ble observert hos forsøkspersoner som fikk lavere doser av pegfilgrastim.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: immunstimulerende midler, kolonistimulerende midler. ATC-kode: L03AA13

Human granulocyt-kolonistimulerende faktor (G-CSF) er et glykoprotein som regulerer produksjonen og frigjøringen av nøytrofile granulocytter fra benmargen. Pegfilgrastim er et kovalent konjugat av rekombinant metionylert human G-CSF (r-metHuG-CSF) med et enkelt 20 kD polyetylglykol (PEG)-molekyl. Pegfilgrastim er en form av filgrastim som gir en forlenget frisetting på grunn av nedsatt clearance via nyrene. Pegfilgrastim og filgrastim er vist å ha identiske virkningsmekanismer. De gir en markert økning av nøytrofile granulocytter i perifert blod innen 24 timer, med små økninger i monocytter og/eller lymfocytter. I likhet med filgrastim viser nøytrofile granulocytter som er produsert som respons på pegfilgrastim, normal eller økt funksjon ved tester av kjemotaktisk og fagocytisk funksjon. I likhet med andre hematopoetiske vekstfaktorer har G-CSF vist *in vitro* stimulerende egenskaper på humane endotelceller. G-CSF kan fremme vekst av myeloide celler, inkludert maligne celler, *in vitro*, lignende effekt kan ses på enkelte ikke-myeloide celler *in vitro*.

I to randomiserte, dobbeltblinde, pivotale studier med pasienter med høyrisiko stadium II-IV brystkreft som fikk myelosuppressiv kjemoterapi bestående av doksorubicin og docetaxel, reduserte bruk av pegfilgrastim, gitt som én enkelt dose per syklus, både varigheten av nøytropeni og forekomsten av febril nøytropeni i tilsvarende grad som det som ble observert ved daglig administrasjon av filgrastim (en median på 11 daglige administreringer). Ved fravær av vekstfaktorstøtte er dette regimet rapportert å resultere i gjennomsnittlig varighet av grad 4 nøytropeni på 5 til 7 dager og 30–40 % forekomst av febril nøytropeni. I en studie (n = 157) der det ble anvendt 6 mg fast dose av pegfilgrastim, var gjennomsnittlig varighet av grad 4 nøytropeni i pegfilgrastimgruppen 1,8 dager sammenlignet med 1,6 dager for filgrastimgruppen (forskjell på 0,23 dager, 95 % KI (konfidensintervall) -0,15, 0,63). For hele studien var hyppigheten av febril nøytropeni 13 % hos pegfilgrastim-behandlede pasienter sammenlignet med 20 % hos filgrastim-behandlede pasienter (forskjell på 7 %, 95 % KI på -19 %, 5 %). I en annen studie (n = 310) der vektjustert dose ble brukt (100 mikrog/kg), var gjennomsnittlig varighet av grad 4 nøytropeni for pegfilgrastimgruppen 1,7 dager sammenlignet med 1,8 dager for filgrastimgruppen (forskjell på 0,03 dager, 95 % KI -0,36, 0,30). Total hyppighet av febril nøytropeni var 9 % blant pasientene behandlet med pegfilgrastim, og 18 % blant pasientene behandlet med filgrastim (forskjell på 9 %, 95 % KI på -16,8 %, -1,1 %).

I en placebokontrollert, dobbeltblind studie av pasienter med brystkreft ble pegfilgrastims effekt på forekomsten av febril nøytropeni evaluert etter administrasjon av et kjemoterapiregime forbundet med en hyppighet av febril nøytropeni på 10–20 % (docetaxel 100 mg/m² hver 3. uke i 4 sykluser). 928 pasienter ble randomisert til å motta én enkelt dose av enten pegfilgrastim eller placebo ca. 24 timer

(dag 2) etter kjemoterapi i hver syklus. Forekomsten av febril nøytropeni var lavere for pasienter randomisert til å motta pegfilgrastim sammenlignet med placebo (1 % versus 17 %, $p < 0,001$). Forekomsten av sykehusinnleggelse og bruk av intravenøs infeksjonsbehandling tilknyttet en klinisk diagnose med febril nøytropeni var lavere i pegfilgrastimgruppen sammenlignet med placebo (1 % versus 14 %, $p < 0,001$; og 2 % versus 10 %, $p < 0,001$).

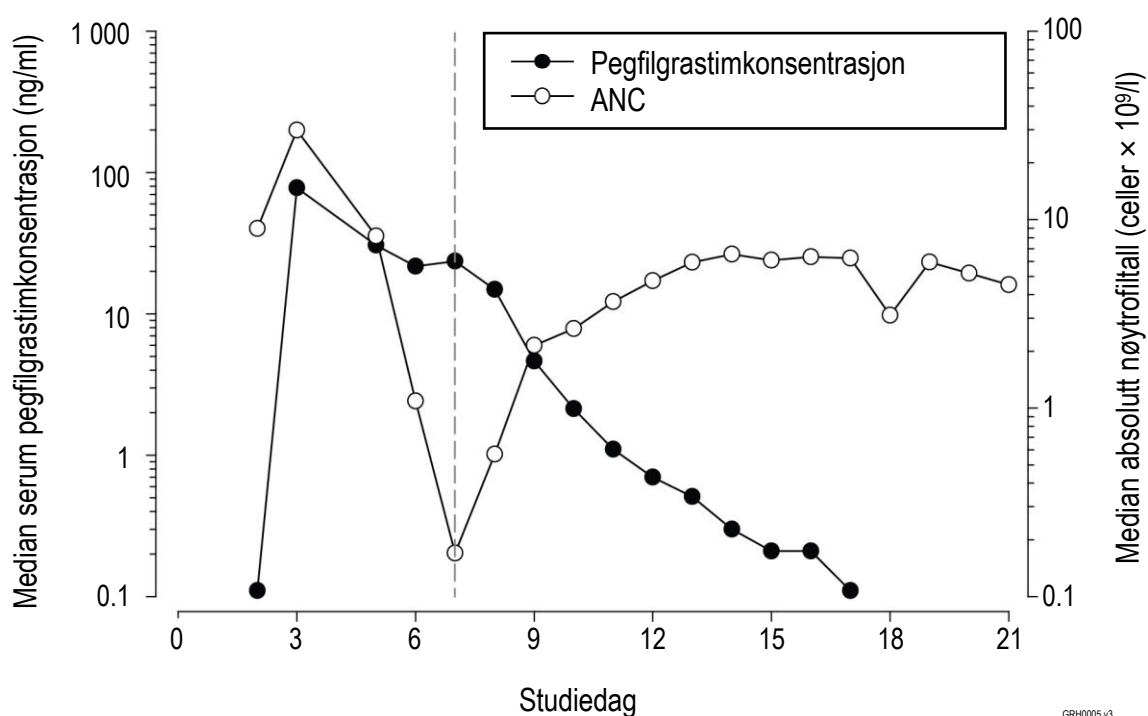
I en mindre ($n = 83$), randomisert, dobbeltblind fase II-studie av pasienter som fikk kjemoterapi for *de novo* akutt myelogen leukemi, ble pegfilgrastim (enkelt dose på 6 mg) sammenlignet med filgrastim, administrert under induksjon med kjemoterapi. Median tid til bedring fra alvorlig nøytropeni ble beregnet til 22 dager i begge behandlingsgruppene. Langtidsvirkning ble ikke studert (se pkt. 4.4).

I en randomisert, åpen multisenterstudie i fase II ($n = 37$) av pediatriske sarkompasienter som fikk 100 mikrog/kg pegfilgrastim etter syklus 1 av kjemoterapi med vinkristin, doksorubicin og cyklofosfamid (VAdriaC/IE), ble det observert lengre varighet av alvorlig nøytropeni (nøytrofiler $< 0,5 \times 10^9/l$) hos yngre barn på 0–5 år (8,9 dager) sammenlignet med eldre barn på 6–11 år og 12–21 år (henholdsvis 6 dager og 3,7 dager) og voksne. I tillegg ble det observert en høyere forekomst av febril nøytropeni hos yngre barn på 0–5 år (75 %) sammenlignet med eldre barn på 6–11 år og 12–21 år (henholdsvis 70 % og 33 %) og voksne (se pkt. 4.8 og 5.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Maksimal serumkonsentrasjon av pegfilgrastim oppnås 16 til 120 timer etter dosering med én enkelt subkutan dose av pegfilgrastim, og serumkonsentrasjonene av pegfilgrastim opprettholdes gjennom perioden med nøytropeni etter myelosuppressiv kjemoterapi. Elimineringen av pegfilgrastim er ikke-lineær med hensyn til dose. Serumclearance av pegfilgrastim synker med økende dose. Pegfilgrastim ser ut til hovedsakelig å elimineres via nøytrofilmediert clearance. Denne blir mettet ved høyere doser. Serumkonsentrasjonen av pegfilgrastim synker raskt når man får en stigning i antall nøytrofile granulocytter, noe som stemmer overens med en selvregulerende clearancemekanisme (se figur 1).

Figur 1: Profil for median pegfilgrastimkonsentrasjon i serum og absolutt nøytrofilitall (ANC) hos pasienter behandlet med kjemoterapi etter én enkelt 6 mg injeksjon



GRH0005 v3

På grunn av den nøytrofilmedierte clearancemekanismen er det ikke forventet at farmakokinetikken for pegfilgrastim påvirkes av nedsatt nyre- eller leverfunksjon. En åpen enkeltdosestudie (n = 31) viste at nedsatt nyrefunksjon på ulike stadier, inkludert terminal nyresvikt, ikke hadde noen påvirkning på pegfilgrastims farmakokinetikk.

Eldre

Begrensede data indikerer at farmakokinetikken for pegfilgrastim hos eldre individer (> 65 år) ligner den hos voksne.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til pegfilgrastim ble studert hos 37 pediatriske pasienter med sarkom, som fikk 100 mikrog/kg pegfilgrastim etter fullført VAdriaC/IE-kjemoterapi. Den yngste aldersgruppen (0-5 år) hadde en høyere gjennomsnittlig eksponering for pegfilgrastim (AUC) ($\pm$ standardavvik) ($47,9 \pm 22,5$ mikrog·t/ml) enn eldre barn på 6–11 år og 12–21 år (henholdsvis $22,0 \pm 13,1$ mikrog·t/ml og $29,3 \pm 23,2$ mikrog·t/ml) (se pkt. 5.1). Med unntak av den yngste aldersgruppen (0–5 år) så det ut til at gjennomsnittlig AUC hos de pediatriske forsøkspersonene var tilsvarende som for voksne pasienter med høyrisikobrystkrefte på stadium II–IV, som fikk 100 mikrog/kg pegfilgrastim etter fullført behandling med doksorubicin/docetaxel (se pkt. 4.8 og 5.1).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data fra konvensjonelle studier av gjentatt dose-toksisitet avslørte forventede farmakologiske effekter inkludert økning i leukocyttall, myeloid hyperplasi i benmarg, ekstramedullær hematopoese og forstørret milt.

Det ble ikke observert bivirkninger hos avkom av drektige rotter som fikk pegfilgrastim subkutan, men hos kaniner er pegfilgrastim påvist å forårsake embryotoksisitet / føtal toksisitet (tap av foster) ved kumulative doser på omkring 4 ganger anbefalt human dose, noe som ikke ble sett da drektige kaniner ble eksponert for anbefalt human dose. I rottestudier ble det vist at pegfilgrastim kan krysse placenta. Studier på rotter har vist at reproduksjonsevne, fertilitet, østrussyklus, dager mellom parring og coitus og intrauterin overlevelse ikke ble påvirket av subkutan administrert pegfilgrastim. Det er ikke kjent hvilken betydning disse funnene har for mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Natriumacetat*
Sorbitol (E420)
Polysorbat 20
Vann til injeksjonsvæsker

*Natriumacetat dannes ved å titrere konsentrert eddiksyre med natriumhydroksid.

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler, og da spesielt ikke natriumkloridoppløsninger.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).

Neulasta kan utsettes for romtemperatur (høyst 30 °C) i maksimalt én enkelt periode på opptil 72 timer. Neulasta som har blitt oppbevart i romtemperatur i mer enn 72 timer, skal kastes.

Skal ikke fryses. Tilfeldig eksponering for frysetemperaturer for én enkelt periode på mindre enn 24 timer påvirker ikke stabiliteten til Neulasta negativt.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ferdigfylt sprøyte (type 1-glass) med gummipropp, nål av rustfritt stål og nålehet med eller uten automatisk nålebeskyttelse.

Nåleheten på den ferdigfylte sprøyten inneholder tørr naturgummi (et lateksderivat) (se pkt. 4.4).

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning. Hver kartong inneholder én ferdigfylt sprøyte enten i blisterpakning eller uten blisterpakning.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Før bruk må Neulasta kontrolleres med tanke på synlige partikler. Kun klar og fargeløs oppløsning skal injiseres.

Kraftig risting kan føre til at pegfilgrastim aggregerer og dermed blir biologisk inaktivt.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i romtemperatur i 30 minutter før injeksjon.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/227/001 1-pakning, sprøyte med blister
EU/1/02/227/002 1-pakning, sprøyte uten blister
EU/1/02/227/004 1-pakning, sprøyte med nålebeskyttelse med blister

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. august 2002
Dato for siste fornyelse: 16. juli 2007

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG
TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER
OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere av biologisk virkestoff

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

Amgen Manufacturing Limited
P.O Box 4060
Road 31 km. 24.6
Juncos
Puerto Rico 00777-4060
USA

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG FOR SPRØYTE MED BLISTERPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Neulasta 6 mg injeksjonsvæske, oppløsning
pegfilgrastim

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 6 mg pegfilgrastim i 0,6 ml (10 mg/ml) injeksjonsvæske, oppløsning.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumacetat, sorbitol (E420), polysorbat 20, vann til injeksjonsvæsker. For nærmere informasjon, se pakningsvedlegget.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning i en ferdigfylt sprøyte til engangsbruk (0,6 ml).

Injeksjonsvæske, oppløsning i en ferdigfylt sprøyte til engangsbruk med automatisk nålebeskyttelse (0,6 ml).

Hver kartong inneholder én ferdigfylt sprøyte.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Subkutan bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Viktig: les pakningsvedlegget før du håndterer den ferdigfylte sprøyten.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Unngå kraftig risting.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/227/001 - 1-pakning
EU/1/02/227/004 - 1-pakning med nålebeskyttelse

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Neulasta

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTERPAKNING FOR SPRØYTE MED AUTOMATISK NÅLEBESKYTTELSE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Neulasta 6 mg injeksjonsvæske
pegfilgrastim

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Amgen Europe B.V.

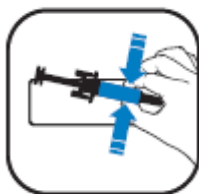
3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET



MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT TIL SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Neulasta 6 mg
Pegfilgrastim
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,6 ml

6. ANNET

Amgen Europe B.V.

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG FOR SPRØYTE UTEN BLISTERPAKNING****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Neulasta 6 mg injeksjonsvæske, oppløsning
Pegfilgrastim

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 6 mg pegfilgrastim i 0,6 ml (10 mg/ml) injeksjonsvæske, oppløsning.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumacetat, sorbitol (E420), polysorbat 20, vann til injeksjonsvæsker. For nærmere informasjon, se pakningsvedlegget.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning i en ferdigfylt sprøyte til engangsbruk (0,6 ml).
Hver kartong inneholder én ferdigfylt sprøyte.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Subkutan bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Unngå kraftig risting.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/227/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Neulasta

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT TIL SPRØYTE (UTEN BLISTERPAKNING)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Neulasta 6 mg injeksjonsvæske
pegfilgrastim
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,6 ml

6. ANNET

Amgen Europe B.V.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Neulasta 6 mg injeksjonsvæske, oppløsning pegfilgrastim

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har tegn på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Neulasta er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Neulasta
3. Hvordan du bruker Neulasta
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Neulasta
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Neulasta er og hva det brukes mot

Neulasta inneholder virkestoffet pegfilgrastim. Pegfilgrastim er et protein som produseres ved bioteknologi i en bakterie kalt *E. coli*. Det tilhører en gruppe proteiner kalt cytokiner og ligner veldig på naturlige proteiner (granulocyt-kolonistimulerende faktor) som produseres av kroppen selv.

Neulasta brukes til å forkorte varigheten av nøytropeni (for få hvite blodceller) og redusere forekomsten av febril nøytropeni (for få hvite blodceller og feber), som kan oppstå ved bruk av cytotoxisk kjemoterapi (legemidler som ødelegger raskt voksende celler). Hvite blodceller er viktige da de er med på å bekjempe infeksjoner. Disse cellene er veldig følsomme overfor effekten av kjemoterapi, som kan medføre at antallet slike celler i kroppen reduseres. Dersom nivået av hvite blodceller synker til et lavt nivå, kan det hende at det ikke er nok igjen i kroppen til å bekjempe bakterier, og du kan ha økt risiko for infeksjon.

Legen din har gitt deg Neulasta for å hjelpe benmargen (del av skjelettet som lager blodceller) til å produsere flere hvite blodceller som hjelper kroppen med å bekjempe infeksjoner.

2. Hva du må vite før du bruker Neulasta

Bruk ikke Neulasta

- dersom du er allergisk overfor pegfilgrastim, filgrastim eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Neulasta dersom du:

- får en allergisk reaksjon, herunder svakhetsfølelse, blodtrykksfall, pustevansker, opphovning i ansiktet (anafylakse), rødhet og rødming, hudutslett og kløende hudområder.
- er allergisk mot lateks. Nålehetten på den ferdigfylte sprøyten inneholder et lateksderivat og kan forårsake alvorlige allergiske reaksjoner.

- får hoste, feber og problemer med å puste. Dette kan være et tegn på akutt lungesviktsyndrom (ARDS).
- får en eller flere av disse bivirkningene:
 - hevelse eller oppblåsthet, som kan være forbundet med sjeldnere vannlating, problemer med å puste, oppblåst mage og metthetsfølelse og en generell følelse av tretthet. Dette kan være symptomer på en tilstand som kalles “kapillært lekkasjesyndrom”, som medfører at blod lekker ut i kroppen fra de små blodkarene. Se avsnitt 4.
- får smerter i øvre del av magen på venstre side eller smerter ytterst i skulderen. Dette kan være et tegn på et problem med milten (splenomegali).
- nylig har hatt en alvorlig lungeinfeksjon (pneumoni), væske i lungene (lungeødem), betennelse i lungene (interstitiell lungesykdom) eller et unormalt resultat ved røntgen av brystet (lungeinfiltrasjon).
- vet at du har endringer i antall blodlegemer (f.eks. økning i antall hvite blodlegemer eller anemi) eller redusert antall blodplater, som reduserer blodets evne til å levre seg (trombocytopeni). Legen kan ønske å kontrollere dette oftere enn vanlig.
- har sigdcelleanemi. Legen kan ønske å kontrollere dette oftere enn vanlig.
- hvis du er en bryst- eller lungekreftpasient, kan Neulasta kombinert med kjemoterapi og/eller strålingsterapi øke risikoen for en blodsykdom som kan utvikle seg videre til kreft kalt myelodysplastisk syndrom (MDS) eller en type blodkreft kalt akutt myeloid leukemi (AML). Symptomer på dette inkluderer tretthet og feber samt at du lettere får blåmerker og blødninger.
- får plutselige tegn på allergi, som hudutslett, kløe eller blemmer i huden, hevelser i ansikt, lepper, tunge eller andre deler av kroppen, kortpustethet, hvesende pust eller pusteproblemer, da dette kan være tegn på en alvorlig allergisk reaksjon.
- du har symptomer på betennelse i hovedpulsåren (den store blodåren som transporterer blodet fra hjertet til kroppen). Dette er en sjelden bivirkning hos kreftpasienter og friske donorer. Symptomene kan omfatte feber, magesmerter, sykdomsfølelse, ryggsmerte og økning i betennelsesmarkører. Informer legen din hvis du opplever disse symptomene.

Legen vil regelmessig ta blod- og urinprøver av deg fordi Neulasta kan skade de små filterne i nyrene (glomerulonefritt).

Det har blitt rapportert alvorlige hudreaksjoner (Stevens-Johnson-syndrom) ved bruk av Neulasta. Stopp å bruke Neulasta og oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart, hvis du får noen av symptomene som er beskrevet i pkt. 4.

Rådfør deg med legen når det gjelder risikoen for å utvikle blodkreft. Dersom du utvikler eller har høy risiko for å utvikle blodkreft, skal du ikke bruke Neulasta, med mindre legen gir deg beskjed om det.

Manglende respons på pegfilgrastim

Hvis du opplever manglende respons eller at du får dårligere respons på behandlingen med pegfilgrastim, vil legen undersøke årsakene til dette, og også se på om du har utviklet antistoffer som nøytraliserer aktiviteten til pegfilgrastim.

Andre legemidler og Neulasta

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Neulasta har ikke blitt utprøvd hos gravide kvinner. Det er viktig at du forteller legen dersom du:

- er gravid,
- tror du er gravid eller
- planlegger å bli gravid.

Dersom ikke legen gir deg beskjed om noe annet, må du slutte å amme dersom du bruker Neulasta.

Kjøring og bruk av maskiner

Neulasta har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Neulasta inneholder sorbitol (E420) og natrium

Dette legemidlet inneholder 30 mg sorbitol i hver ferdigfylte sprøyte. Dette tilsvarer 50 mg/ml. Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver 6 mg dose, og er så godt som “natriumfritt”.

3. Hvordan du bruker Neulasta

Neulasta kan brukes av voksne fra 18 år og oppover.

Bruk alltid Neulasta nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker. Den vanlige dosen er én 6 mg subkutan injeksjon (injeksjon under huden), og den skal gis minst 24 timer etter siste dose med kjemoterapi på slutten av hver behandlingsrunde.

Injisering av Neulasta på egenhånd

Legen kan bestemme at det er best for deg å injisere Neulasta selv. Legen eller en sykepleier vil vise deg hvordan du injiserer på deg selv. Du må ikke prøve å injisere selv dersom du ikke har fått opplæring.

Ytterligere informasjon om hvordan du selv injiserer Neulasta, finner du i den siste delen av dette pakningsvedlegget for.

Ikke rist Neulasta kraftig, da dette kan påvirke legemidlets aktivitet.

Dersom du tar for mye av Neulasta

Dersom du bruker for mye Neulasta, må du kontakte lege, apotek eller sykepleier.

Dersom du har glemt å ta Neulasta

Dersom du setter injeksjonene selv og har glemt å ta en dose Neulasta, må du kontakte legen for å diskutere når du skal injisere neste dose.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Gi beskjed til legen øyeblikkelig dersom du får noen av følgende eller en kombinasjon av følgende bivirkninger:

- hevelse eller oppblåsthet, som kan være forbundet med sjeldnere vannlating, problemer med å puste, oppblåst mage og metthetsfølelse og en generell følelse av tretthet. Disse symptomene utvikler seg generelt raskt.

Dette kan være symptomer på en mindre vanlig (kan påvirke opptil 1 av 100 personer) sykdom kalt “kapillærlekkasjesyndrom”, som fører til at det lekker blod ut i kroppen fra de mindre blodkarene, og krever øyeblikkelig legehjelp.

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- skjelettsmerte. Legen vil fortelle deg hva du kan bruke for å lindre skjelettsmerten.
- kvalme og hodepine.

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- smerter på injeksjonsstedet.
- generelle smerter og verk i ledd og muskler.
- det kan oppstå en del endringer i blodet, men disse vil bli oppdaget ved rutinemessige blodprøver. Antallet hvite blodceller kan bli høyere i en kort periode. Du kan få redusert blodplattetall, noe som gjør at du lettere får hudblødninger.

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- allergilignende reaksjoner, inkludert rødhet og rødming, hudutslett og kløende hevelser i huden.
- alvorlige allergiske reaksjoner, deriblant anafylaksi (slapphet, blodtrykksfall, vanskeligheter med å puste, hevelse i ansiktet).
- forstørret milt.
- miltruptur. Noen tilfeller av miltruptur har hatt dødelig utgang. Det er viktig at du kontakter legen raskt hvis du føler smerter i øvre venstre side av mageregionen eller smerter i venstre skulder, ettersom dette kan ha forbindelse med problemer med milten.
- pustevansker. Hvis du har hoste, feber eller pustevansker, må du gi legen beskjed om dette.
- Sweets syndrom (plommefargede, smertefulle hevelser på armer og ben, og noen ganger i ansiktet og på halsen, kombinert med feber) har forekommet, men andre faktorer kan spille en rolle her.
- kutan vaskulitt (betennelse i blodårene i huden).
- skade på de små filterne i nyrene (glomerulonefritt).
- rødhet på injeksjonsstedet.
- hoste opp blod (hemoptysis).
- blodsykdommer (myelodysplastisk syndrom [MDS] eller akutt myeloid leukemi [AML]).

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer):

- betennelse i hovedpulsåren (den store pulsåren som transporterer blodet fra hjertet til kroppen), se avsnitt 2.
- blødning fra lungene.
- Stevens-Johnson-syndrom, kan vises på kroppen som røde, målskivelignende eller runde flekker, ofte med blemmer i midten, hudavskalling og sår i munn, hals, nese og øyne samt på kjønnsorganer. Slike alvorlige hudutslett innledes ofte med feber og influensalignende symptomer. Stopp å bruke Neulasta hvis du får slike symptomer, og ta kontakt med lege eller oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart. Se også pkt. 2.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Neulasta

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og sprøytetiketten etter Utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).

Du kan ta Neulasta ut av kjøleskapet og oppbevare den i romtemperatur (høyst 30 °C) i høyst 3 dager. Så snart en sprøyte er tatt ut av kjøleskapet og har nådd romtemperatur (høyst 30 °C), må den enten brukes i løpet av 3 dager eller kastes.

Skal ikke fryses. Neulasta kan brukes hvis den har vært tilfeldig frosset i én enkelt periode på mindre enn 24 timer.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Bruk ikke dette legemidlet hvis innholdet er uklart eller du ser partikler.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Neulasta

- Virkestoff er pegfilgrastim. Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 6 mg pegfilgrastim i 0,6 ml oppløsning.
- Andre innholdsstoffer er natriumacetat, sorbitol (E420), polysorbat 20 og vann til injeksjonsvæsker. Se avsnitt 2.

Hvordan Neulasta ser ut og innholdet i pakningen

Neulasta er en klar, fargeløs injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte (6 mg/0,6 ml).

Hver pakning inneholder 1 ferdigfylt sprøyte med påsatt nål i rustfritt stål og nålehette.

Den ferdigfylte sprøyten (pakket i blister eller uten blister) kan også leveres med en automatisk nålebeskyttelse.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Tilvirker

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Instruksjoner for injeksjon med Neulasta ferdigfylt sprøyte

Dette avsnittet inneholder informasjon om hvordan du injiserer Neulasta på deg selv. Det er viktig at du ikke prøver å sette injeksjonen selv hvis du ikke har fått opplæring av legen, sykepleieren eller på apoteket. Hvis du har spørsmål om hvordan du setter injeksjonen, kan du kontakte lege, sykepleier eller apotek og be om hjelp.

Hvordan bruker du, eller personen som setter injeksjonen, Neulasta ferdigfylt sprøyte?

Du skal injisere i vevet rett under huden. Dette kalles en subkutan injeksjon.

Utstyr du trenger

For å sette en subkutan injeksjon trenger du:

- en ferdigfylt sprøyte med Neulasta, og
- spritservietter eller lignende.

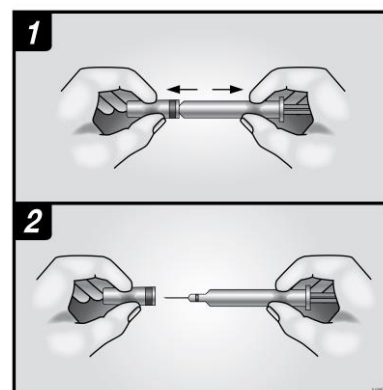
Hva bør jeg gjøre før jeg gir meg selv en subkutan injeksjon med Neulasta?

1. Ta Neulasta ut av kjøleskapet.
2. Den ferdigfylte sprøyten skal ikke ristes.
3. Fjern **ikke** hetten fra sprøyten før du er klar til å injisere.
4. Kontroller utløpsdatoen angitt på etiketten til den ferdigfylte sprøyten (EXP). Bruk ikke innholdet dersom datoen har passert den siste dagen i den angitte måneden.
5. Kontroller utseendet til Neulasta. Det skal være en klar og fargeløs væske. Du må ikke bruke legemidlet hvis det inneholder partikler.
6. For å gjøre injeksjonen mer behagelig, kan du la den ferdigfylte sprøyten stå i 30 minutter slik at den når romtemperatur, eller du kan holde den ferdigfylte sprøyten forsiktig i hånden i noen få minutter. Neulasta skal **ikke** varmes på noen annen måte (den skal for eksempel ikke varmes i mikrobølgeovn eller varmt vann).
7. **Vask hendene nøye.**
8. Finn et komfortabel, godt belyst, rent sted og plasser alt nødvendig utstyr slik at det er innen rekkevidde.

Hvordan klargjør jeg Neulasta-injeksjonen?

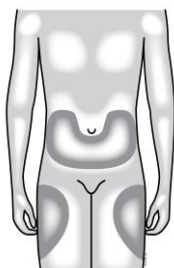
Før du injiserer Neulasta, må du gjøre følgende:

1. Hold i sprøytehylsen og fjern hetten forsiktig fra nålen uten å vri. Dra hetten rett ut som vist i figur 1 og 2. Ikke ta på nålen eller trykk på stemplet.



2. Det kan hende du ser en liten luftboble i den ferdigfylte sprøyten. Du trenger ikke å fjerne luftboblen før du injiserer. Det er ikke farlig å injisere løsningen med luftboblen.
3. Du kan nå bruke den ferdigfylte sprøyten.

Hvor bør jeg sette injeksjonen?



De beste områdene å bruke når du setter injeksjonen på deg selv, er:

- øverst på lårene, og
- på magen, unntatt området rundt navlen.

Dersom noen andre setter injeksjonen på deg, kan også baksiden av armene benyttes.

Hvordan settes injeksjonen?

1. Rens huden med en spritserviett.
2. Klem (uten å klype) huden mellom tommel og pekefinger. Stikk nålen inn i huden.
3. Skyv stemplet sakte inn med konstant trykk. Skyv stemplet helt ned så langt det går, slik at all væsken injiseres.
4. Når væsken er injisert, fjerner du nålen og slipper taket i huden.
5. Hvis du ser litt blod på injeksjonsstedet, kan du tørke med en bomullsdott eller tørkepapir. Ikke gni på injeksjonsstedet. Om nødvendig kan du sette et plaster over injeksjonsstedet.
6. Bruk ikke eventuell rest av Neulasta som er igjen i sprøyten.

Husk

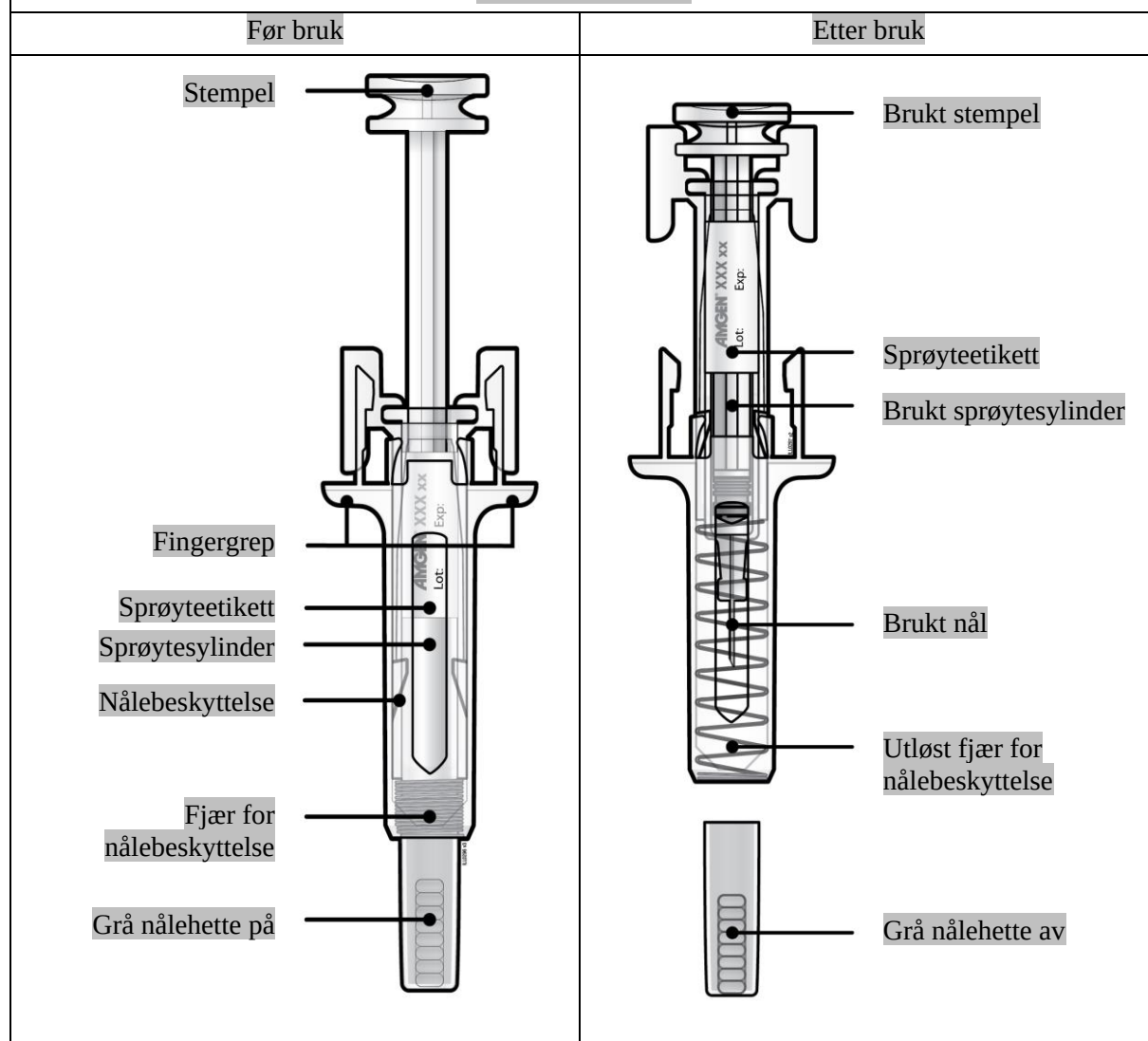
Bruk hver sprøyte kun til én injeksjon. Spør legen eller sykepleieren om råd og veiledning hvis du har problemer.

Kassering av brukte sprøyter

- Sett ikke hetten tilbake på brukte nåler.
 - Oppbevar brukte sprøyter utilgjengelig for barn.
 - Etter bruk skal den ferdigfylte sprøyten kastes i henhold til lokale regler. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.
-

Instruksjoner for bruk:

Oversikt over deler



Viktig

Les disse viktige opplysningene før du bruker en Neulasta ferdigfylt sprøyte med automatisk nålebeskyttelse:

- Det er viktig at du ikke prøver å sette en injeksjon på deg selv hvis du ikke har fått opplæring av lege eller sykepleier.
- Neulasta settes som en injeksjon i vevet like under huden (subkutan injeksjon).
- Informer legen dersom du er allergisk mot lateks. Nåleheten på den ferdigfylte sprøyten inneholder et lateksderivat og kan forårsake alvorlige allergiske reaksjoner.
- ✗ **Ikke** fjern den grå nåleheten fra den ferdigfylte sprøyten før du er klar til å injisere.
- ✗ **Ikke** bruk den ferdigfylte sprøyten hvis den har falt mot en hard overflate. Bruk en ny ferdigfylt sprøyte og kontakt lege eller sykepleier.
- ✗ **Ikke** forsøk å aktivere den ferdigfylte sprøyten før injeksjonen.
- ✗ **Ikke** forsøk å fjerne den gjennomsiktige nålebeskyttelsen fra den ferdigfylte sprøyten.
- ✗ **Ikke** forsøk å fjerne den avtakbare etiketten fra den ferdigfylte sprøytesylinderen før du injiserer.

Ta kontakt med lege eller sykepleier dersom du har spørsmål.

Trinn 1: Forberedelser

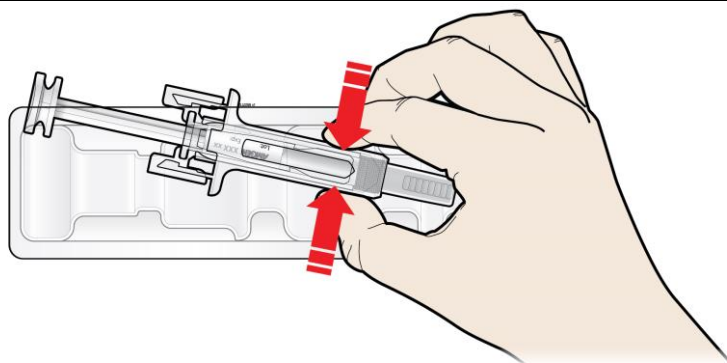
- A** Ta brettet med den ferdigfylte sprøyten ut av pakningen og finn frem det du trenger til injeksjonen: spritservietter, bomullsdott eller gaskompress, plaster og sprøytebeholder (følger ikke med).

For å gjøre injeksjonen mer behagelig, kan den ferdigfylte sprøyten ligge i romtemperatur i ca. 30 minutter før injisering. Vask hendene nøye med såpe og vann.

Legg den nye, ferdigfylte sprøyten og det øvrige utstyret på en ren flate med god belysning.

- ✗ **Ikke** prøv å varme sprøyten ved hjelp av varmekilder som varmt vann eller mikrobølgeovn.
- ✗ **Ikke** utsett den ferdigfylte sprøyten for direkte sollys.
- ✗ Den ferdigfylte sprøyten skal **ikke** ristes.
- **Oppbevar ferdigfylte sprøyter utilgjengelig for barn.**

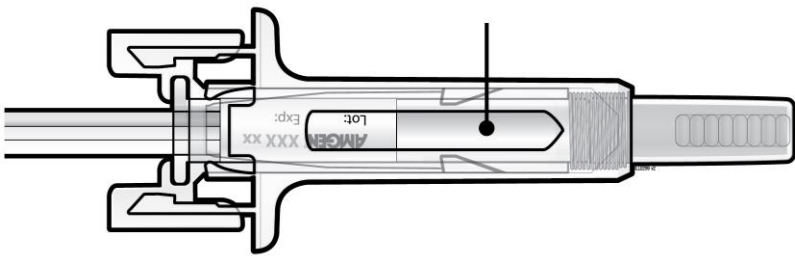
- B** Åpne brettet ved å dra av lokket. Grip rundt nålebeskyttelsen på den ferdigfylte sprøyten når du skal ta den ferdigfylte sprøyten ut av brettet.

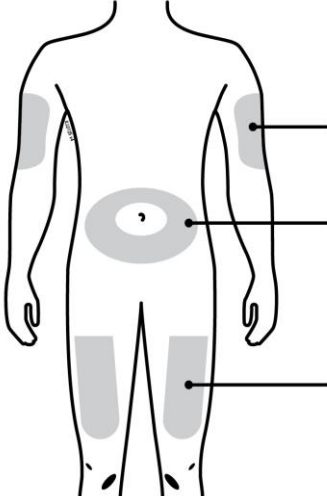


Grip her

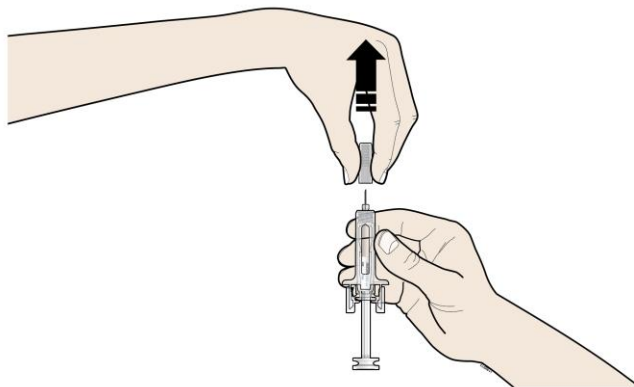
Av hensyn til sikkerheten:

- ✗ **Ikke** hold rundt stemplet.
- ✗ **Ikke** hold rundt den grå nåleheten.

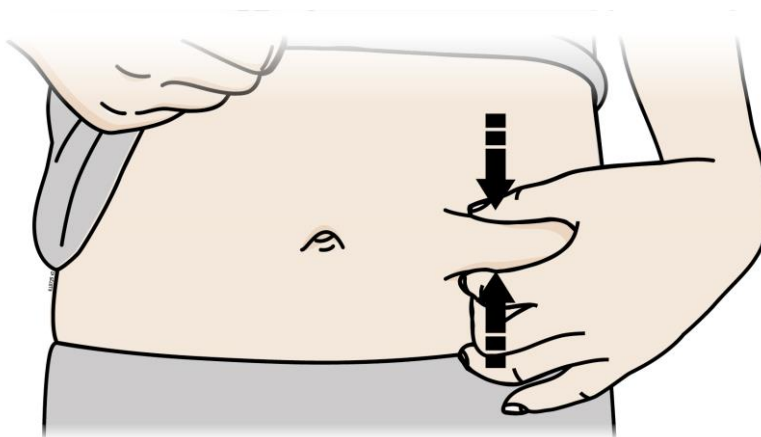
C	Kontroller legemidlet og den ferdigfylte sprøyten.
Legemiddel 	
✗ Ikke bruk den ferdigfylte sprøyten dersom: • legemidlet er uklart eller inneholder partikler. Det skal være en klar og fargeløs væske. • noen av delene i sprøyten har sprekker eller skader. • den grå nålehetten mangler eller ikke sitter ordentlig på. • siste dag i måneden som er angitt på etiketten etter EXP (utløpsdato), er passert. Ta i alle tilfeller kontakt med lege eller sykepleier.	

Trinn 2: Klargjøring	
A	Vask hendene nøye. Klargjør og rens injeksjonsstedet.
 Overarm Mage Øvre del av lårene	
Du kan bruke: • Øvre del av lårene. • Magen, bortsett fra et område på 5 cm rett rundt navlen. • Utsiden av overarmen (kun dersom noen andre setter injeksjonen på deg). Rens injeksjonsstedet med en spritserviett. La huden tørke. ✗ Ikke berør injeksjonsstedet før du injiserer. ! Ikke sett injeksjonen på steder der huden er øm, har blåmerker, er rød eller hard. Unngå å injisere i områder med arr eller strekkmerker.	

B Trekk den grå nåleheten forsiktig rett ut og bort fra kroppen.



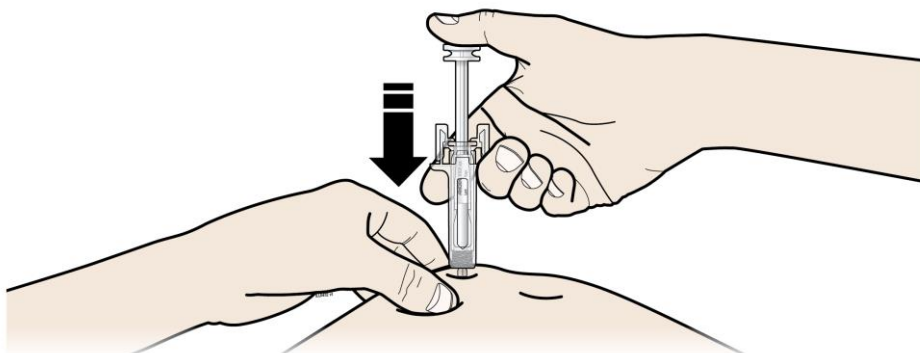
C Klem rundt huden på injeksjonsstedet slik at du får en fast overflate.



Det er viktig å klemme rundt huden mens du injiserer.

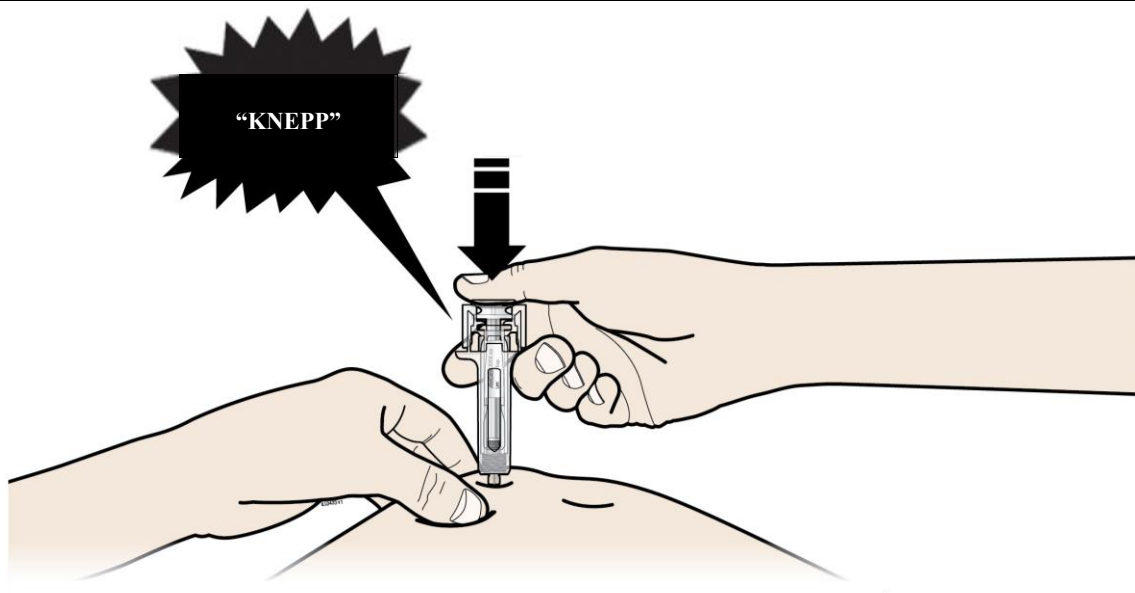
Trinn 3: Injisering

A Hold grepet rundt huden. STIKK nålen inn i huden.



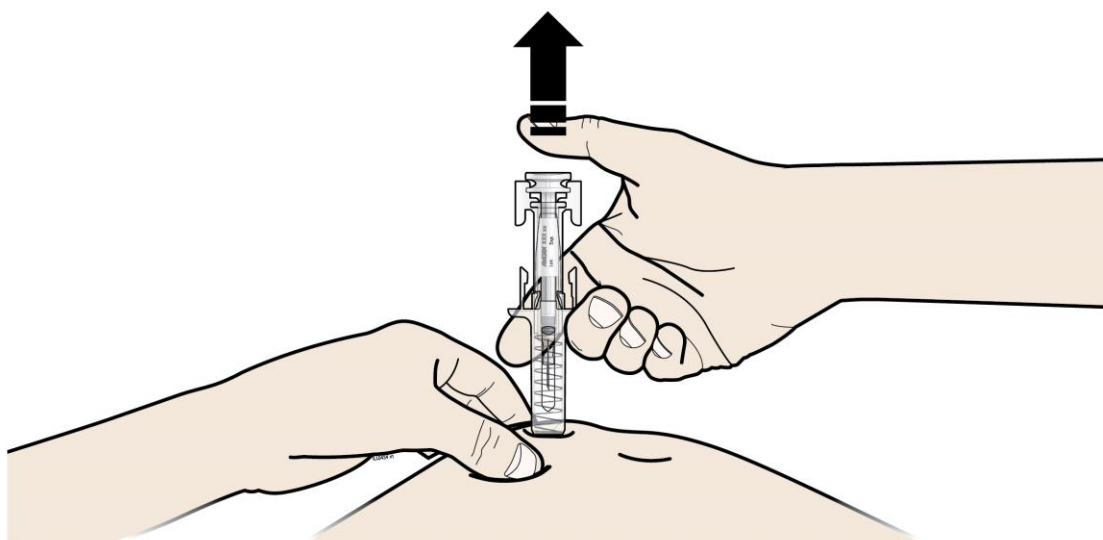
Ikke berør det rensede hudområdet.

B SKYV stemplet sakte inn med jevnt trykk til du kjenner eller hører et “knepp”. Fortsett å skyve helt ned gjennom kneppet.



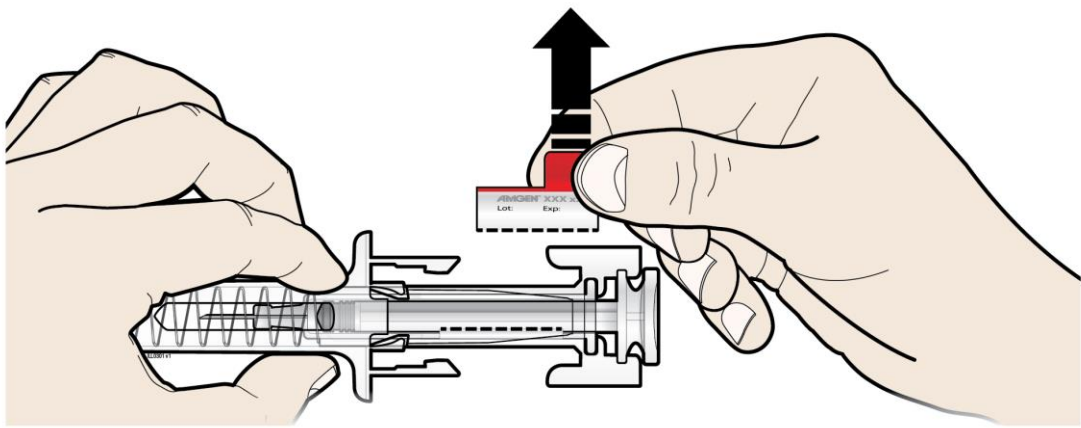
Det er viktig å skyve gjennom “kneppet” for at hele dosen skal bli injisert.

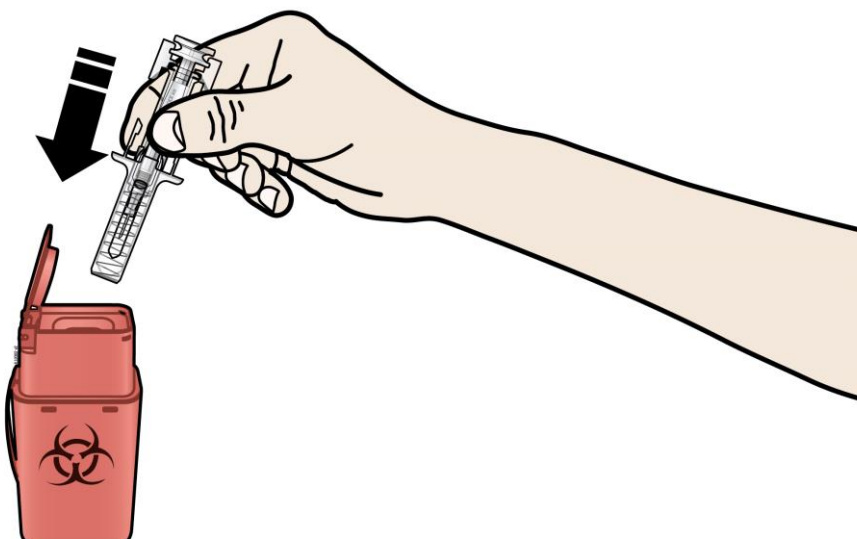
C SLIPP OPP tommelen. LØFT deretter sprøyten opp fra huden.



Etter at du har sluppet stemplet, vil nålebeskyttelsen på den ferdigfylte sprøyten dekke injeksjonsnålen på en sikker måte.

✗ Ikke sett den grå nåleheten tilbake på brukte ferdigfylte sprøyter.

Kun for helsepersonell Legemidlets handelsnavn skal angis tydelig i pasientens journal.	
Dra av og ta vare på etiketten på den ferdigfylte sprøyten.	
	
Vri stemplet for å flytte etiketten til en posisjon der du kan dra sprøyteetiketten av.	

Trinn 4: Avslutning	
A	Kast den brukte ferdigfylte sprøyten og annet forbruksmateriell i en sprøytebeholder.
	
Legemidler skal kastes i henhold til lokale regler. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.	
Oppbevar sprøyten og sprøytebeholderen utilgjengelig for barn.	
✗ Ikke bruk den ferdigfylte sprøyten på nytt.	
✗ Ikke resirkuler eller kast ferdigfylte sprøyter sammen med husholdningsavfall.	

B	Undersøk injeksjonsstedet.
Hvis du ser blod, kan du presse en bomullsdott eller gaskompress mot injeksjonsstedet. Ikke gni på injeksjonsstedet. Sett på et plaster hvis nødvendig.	