

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Pelgraz 6 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje pegfilgrastimum* 6 mg v 0,6 ml injekčního roztoku. Koncentrace 10 mg/ml je založená pouze na obsahu bílkovin**.

* Produkovány buňkami bakterie *Escherichia coli* rekombinantní DNA technologií a následně konjugací s polyethylenglykolem (PEG).

** Koncentrace je 20 mg/ml při zahrnutí podílu PEG.

Účinnost tohoto léčivého přípravku se nemá porovnávat s účinností jiné pegylované nebo nepegylované bílkoviny stejné terapeutické skupiny. Více informací viz bod 5.1.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 30 mg sorbitolu (E420) (viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Čirý, bezbarvý injekční roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Zkrácení doby trvání neutropenie a snížení incidence febrilní neutropenie u dospělých pacientů léčených cytotoxickou chemoterapií pro maligní nádorové onemocnění (s výjimkou chronické myeloidní leukemie a myelodysplastického syndromu).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Pelgraz má být zahájena a sledována lékaři se zkušenostmi v onkologii a/nebo hematologii.

Dávkování

Na jeden cyklus chemoterapie se doporučuje jedna dávka 6 mg přípravku Pelgraz (jedna předplněná injekční stříkačka) podaná nejdříve 24 hodin po aplikaci cytostatik.

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Pelgraz u dětí a dospívajících nebyly dosud stanoveny. Současné dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, nelze ale doporučit vhodné dávkování.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Úprava dávky u pacientů s poruchou funkce ledvin, včetně pacientů s terminálním stádiem onemocnění ledvin, není doporučena.

Způsob podání

Pelgraz je určen pro subkutánní podání.

Injekce má být aplikována subkutánně do stehna, břicha nebo horní části paže.

Pro pokyny k zacházení s léčivým přípravkem před podáním viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Dohledatelnost

Pro lepší dohledatelnost biologických léčivých přípravků má být zřetelně zaznamenán obchodní název podaného přípravku.

Akutní myeloidní leukemie (AML)

Na základě omezených dostupných klinických dat lze očekávat srovnatelný účinek pegfilgrastimu a filgrastimu ve smyslu ovlivnění doby nutné k obnově počtu neutrofilů po těžké neutropenii u pacientů s nově zjištěnou AML (viz bod 5.1).

Nicméně, dosud nejsou k dispozici dostatečné údaje o dlouhodobých účincích pegfilgrastimu u pacientů s AML. Proto má být u těchto pacientů podáván se zvláštní opatrností.

Růstový faktor stimulující kolonie granulocytů může podporovat růst myeloidních buněk v podmínkách *in vitro* a podobný účinek může být ve stejných podmínkách pozorován i u některých nemyeloidních buněk.

Bezpečnost a účinnost pegfilgrastimu dosud nebyly zkoumány u pacientů s myelodysplastickým syndromem, chronickou myeloidní leukémií a u pacientů se sekundární AML; proto se nemá u těchto pacientů používat. Zvláštní pozornost má být věnována rozlišení blastického zvratu u chronické myeloidní leukemie od AML.

Bezpečnost a účinnost podávání pegfilgrastimu pacientům s nově zjištěnou AML mladším 55 let s cytogenetickým nálezem t(15;17) dosud nebyly stanoveny.

Bezpečnost a účinnost pegfilgrastimu nebyly hodnoceny u pacientů léčených vysokými dávkami chemoterapeutik. Tento přípravek se nemá používat ke zvýšení dávky cytotoxické chemoterapie nad stanovené režimy dávkování.

Plicní nežádoucí účinky

Po podání G-CSF byly popsány plicní nežádoucí účinky, zejména případy intersticiální pneumonie. Pacienti, kteří v nedávné době před aplikací prodělali pneumonii nebo měli zjištěné plicní infiltráty, jsou pravděpodobně ve vyšším riziku (viz bod 4.8).

Výskyt známek plicního onemocnění jako jsou kašel, horečka a dyspnoe spolu s radiologickými známkami plicních infiltrátů, zhoršením plicních funkcí a zvýšením počtu neutrofilů může být předzvěstí syndromu akutní respirační tísně (ARDS). V těchto případech musí být léčba pegfilgrastimem ukončena podle rozhodnutí lékaře a musí být zahájena odpovídající terapie (viz bod 4.8).

Glomerulonefritida

Glomerulonefritida byla hlášena u pacientů dostávajících filgrastim a pegfilgrastim. Obecně se případy glomerulonefritidy upravily po snížení dávky nebo po vysazení filgrastimu a pegfilgrastimu. Doporučuje se vyšetřovat moč.

Syndrom zvýšené permeability kapilár

Po podání faktoru stimulujícího granulocytové kolonie byl hlášen syndrom zvýšené permeability kapilár, který se vyznačuje hypotenzí, hypalbuminemií, edémem a hemokoncentrací. Pacienti, u kterých se vyskytnou příznaky syndromu zvýšené permeability kapilár, mají být pečlivě sledováni a mají dostávat standardní symptomatickou léčbu, která může zahrnovat i intenzivní péči (viz bod 4.8).

Splenomegalie a ruptura sleziny

Po podání pegfilgrastimu byly hlášeny obvykle asymptomatické případy splenomegalie a případy ruptury sleziny, včetně několika fatálních případů (viz bod 4.8). Velikost sleziny má být proto pečlivě sledována (např. klinickým vyšetřením a/nebo ultrazvukem). Na diagnózu ruptury sleziny je třeba myslet v případě, že si pacient stěžuje na bolesti v levém horním břišním kvadrantu nebo v oblasti horních partií ramene.

Trombocytopenie a anemie

Léčba samotným pegfilgrastimem nezabrání trombocytopenii ani anemii, protože plnodávkovaná myelosupresivní chemoterapie je udržována v rámci předepsaného schématu. Doporučuje se pravidelné monitorování počtu trombocytů a hematokritu. Zvláštní opatrnosti je třeba při podávání chemoterapeutik v monoterapii nebo v kombinaci, pokud je o nich známo, že způsobují těžkou trombocytopenii.

Srpkovitá anemie

S podáváním pegfilgrastimu přenašečům srpkovité anemie nebo pacientům se srpkovitou anemií byly spojeny krize srpkovité anemie (viz bod 4.8). Lékař má proto přenašečům srpkovité anemie nebo pacientům se srpkovitou anemií předepisovat pegfilgrastim s opatrností; má pravidelně kontrolovat příslušný klinický nález a laboratorní parametry a věnovat pozornost případnému zvětšení sleziny a výskytu vazookluzivní krize, jež by mohly doprovázet terapii tímto léčivým přípravkem.

Leukocytóza

Počet leukocytů $100 \times 10^9/l$ a vyšší byl zaznamenán u méně než 1 % pacientů léčených pegfilgrastimem. Žádné nežádoucí účinky přímo související s tímto stupněm leukocytózy nebyly hlášeny. Toto zvýšení počtu leukocytů je přechodného rázu, nastupuje typicky za 24 až 48 hodin po podání a je odrazem farmakodynamických účinků tohoto přípravku. V souladu s klinickými účinky tohoto léčivého přípravku a možnému riziku vzniku leukocytózy je třeba počet leukocytů během léčby kontrolovat v pravidelných intervalech. Pokud počet leukocytů překročí hodnotu $50 \times 10^9/l$ po dosažení očekávané nejnižší hodnoty, je třeba léčbu tímto léčivým přípravkem ihned přerušit.

Hypersenzitivita

U pacientů léčených pegfilgrastimem byla hlášena hypersenzitivita zahrnující anafylaktickou reakci, která se vyskytla při úvodní nebo následné léčbě. U pacientů s klinicky významnou hypersenzitivitou

léčbu pegfilgrastimem trvale ukončete. Pegfilgrastim nepodávejte pacientům s hypersenzitivitou na pegfilgrastim nebo filgrastim v anamnéze. Při výskytu závažných alergických reakcí je třeba zahájit odpovídající léčbu s pečlivým sledováním pacienta po několik dní.

Imunogenita

Může dojít k imunogenitě jako u všech bílkovinných léčivých přípravků. Rychlost tvorby protilátek proti pegfilgrastimu je obecně nízká. Vazebné protilátky se objevují stejně jako u všech biologických přípravků, momentálně však nevykazují neutralizační aktivitu.

Aortitida

Po podání filgrastimu nebo pegfilgrastimu zdravým osobám i pacientům trpícím maligním nádorovým onemocněním byla hlášena aortitida. Mezi pozorované symptomy patřily horečka, bolest břicha, malátnost, bolest zad a zvýšené zánětlivé markery (např. C-reaktivní protein a počet leukocytů). Ve většině případů byla aortitida diagnostikována CT vyšetřením a po vysazení filgrastimu nebo pegfilgrastimu obvykle odezněla. Viz také bod 4.8.

Mobilizace PBPC

Bezpečnost a účinnost přípravku Pelgraz při mobilizaci krevních progenitorových buněk krve u pacientů nebo u zdravých dárců nebyly dostatečně zhodnoceny.

Jiná zvláštní opatření

Zvýšená hematopoetická aktivita kostní dřeně jako odpověď na léčbu růstovým faktorem byla spojena s přechodně pozitivními nálezy při vyšetřeních kostí zobrazovacími metodami. To je třeba brát v úvahu při interpretaci těchto vyšetření.

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 50 mg sorbitolu v jedné jednotce objemu, což se rovná 30 mg v jedné dávce 6 mg.

Pelgraz obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce 6 mg, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Všichni pacienti

Kryt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje suchou přírodní pryž (derivát latexu), která může způsobovat alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Z důvodu potenciální sensitivity rychle se dělících myeloidních buněk na cytotoxickou chemoterapii má být pegfilgrastim podán nejdříve 24 hodin po aplikaci cytostatik. V klinických hodnoceních byl pegfilgrastim bezpečně podáván 14 dní před chemoterapií. Současné podávání pegfilgrastimu s jakýmkoliv chemoterapeutikem nebylo u pacientů hodnoceno. Současné podání pegfilgrastimu a fluoruracilu (5-FU) nebo jiných antimetabolitů během testů na zvířecím modelu mělo za následek potenciální myelosuprese.

Možné interakce s ostatními hematopoetickými růstovými faktory a cytokiny nebyly v klinických hodnoceních specificky testovány.

Potenciální interakce s lithiem, jež rovněž podporuje uvolňování neutrofilů, nebyly specificky hodnoceny. Neexistuje však žádný důkaz toho, že by tato interakce měla nepříznivé účinky.

Bezpečnost a účinnost pegfilgrastimu nebyly hodnoceny u pacientů léčených chemoterapeutiky, jejichž podávání je doprovázeno pozdní myelosupresí, jako jsou například nitrosomočoviny.

Studie zaměřené specificky na interakce či metabolismus nebyly provedeny; výsledky klinických hodnocení však nenaznačují existenci interakcí pegfilgrastimu s jakýmkoliv jiným léčivým přípravkem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Pro použití pegfilgrastimu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje nebo jsou jen omezené údaje.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Pegfilgrastim se nedoporučuje podávat v těhotenství a ženám, které nepoužívají antikoncepci a mohly by otěhotnět.

Kojení

Není známo, zda se pegfilgrastim/metabolity vylučují do mateřského mléka. Riziko pro novorozence/kojené dítě nelze vyloučit. Musí být rozhodnuto, zda ukončit kojení nebo ukončit/pozastavit léčbu pegfilgrastimem posouzením přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro matku.

Fertilita

Pegfilgrastim neovlivnil reprodukční schopnost ani fertilitu potkaních samců nebo samic při kumulativních týdenních dávkách přibližně 6-9krát vyšších, než je doporučená dávka u lidí (na základě plochy povrchu těla) (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pegfilgrastim nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem byla bolest kostí (velmi časté $\geq 1/10$) a muskuloskeletální bolest (časté $\geq 1/100$ až $< 1/100$). Bolest kostí byla obecně mírná až středně silná, přechodná a byla u většiny pacientů zvládnutelná standardními analgetiky.

Při zahájení nebo opakované léčbě pegfilgrastimem se objevily hypersenzitivní reakce včetně vyrážky, kopřivky, angioedému, dyspnoe, erytému, zrudnutí a hypotenze (méně časté $\geq 1/1000$ až $< 1/100$). U pacientů dostávajících pegfilgrastim se mohou vyskytnout závažné alergické reakce včetně anafylaxe (méně časté) (viz bod 4.4).

Syndrom zvýšené permeability kapilár, který může být život ohrožující v případě opožděné léčby, byl hlášen méně často ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$) u pacientů s maligním nádorovým onemocněním podstupujících chemoterapii po podání faktoru stimulujícího granulocytové kolonie; viz bod 4.4.a část „Popis vybraných nežádoucích účinků“ níže.

Splenomegalie, obvykle asymptomatická, je méně častá (viz bod 4.4).

Ruptura sleziny včetně několika fatálních případů je méně často hlášena po podání pegfilgrastimu (viz bod 4.4).

Byly popsány méně časté plicní nežádoucí účinky včetně intersticiální pneumonie, plicního edému, plicních infiltrátů a plicní fibrózy. Méně často vedly některé z popsanych případů k respiračnímu selhání nebo k syndromu akutní respirační tísně (ARDS, který může mít i fatální průběh (viz bod 4.4).

U přenašečů srpkovité anemie nebo pacientů se srpkovitou anemií byly hlášeny ojedinělé případy krizi akutních komplikací srpkovité anemie (méně časté u pacientů se srpkovitou anemií) (viz bod 4.4).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

V tabulce níže jsou popsány nežádoucí účinky hlášené z klinických studií a spontánních hlášení. V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Nežádoucí účinky				
	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100)	Vzácné (≥ 1/10000 až < 1/1000)	Velmi vzácné (< 1/10000)
Poruchy krve a lymfatického systému		Trombocytopenie ¹ ; Leukocytóza ¹	Krize srpkovité anemie ² Splenomegalie ² ; Ruptura sleziny ²		
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivní reakce Anafylaxe		
Poruchy metabolismu a výživy			Vzestup hladiny kyseliny močové		
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy ¹				
Cévní poruchy			Syndrom zvýšené permeability kapilár ¹	Aortitida	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Syndrom akutní respirační tísně ² Plicní nežádoucí účinky (intersticiální pneumonie, plicní edém, plicní infiltráty, plicní fibróza) Hemoptýza	Plicní krvácení	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea ¹				
Poruchy kůže a podkožní tkáně			Sweetův syndrom (akutní febrilní dermatóza) ^{1,2} Kožní vaskulitida ^{1,2}		

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Nežádoucí účinky				
	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100)	Vzácné (≥ 1/1000 0 až < 1/1000)	Velmi vzácné (< 1/10000)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest kostí	Muskuloskeletální bolest (myalgie, artralgie, bolest končetin, bolest zad, muskuloskeletální bolest, bolest krku)			
Poruchy ledvin a močových cest			Glomerulonefritida ²		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Bolest v místě injekce ¹ Nekardiální bolest na hrudi	Různé typy reakcí v místě injekce ²		
Vyšetření			Vzestup hladin laktátdehydrogenázy a alkalické fosfatázy ¹ ; Přechodný vzestup hladin funkčních jaterních testů u ALT nebo AST ¹		

¹ viz část „Popis vybraných nežádoucích účinků“ níže.

² Tento nežádoucí účinek byl zaznamenán po uvedení léku na trh, nebyl však pozorován v randomizovaných, kontrolovaných, klinických studiích u dospělých. Kategorie frekvence byla odhadována ze statistického výpočtu na základě 1576 pacientů léčených pegfilgrastimem v devíti randomizovaných klinických studiích.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Byly popsány méně časté případy Sweetova syndromu, ačkoli v některých těchto případech může hrát roli základní choroba - hematologická malignita.

U pacientů léčených pegfilgrastimem byly popsány méně časté případy kožní vaskulitidy. Mechanismus vzniku vaskulitidy u pacientů léčených pegfilgrastimem není znám.

Při počáteční nebo následné léčbě pegfilgrastimem se objevily reakce v místě vpichu, včetně erytému (méně časté) a rovněž bolesti v místě injekce (časté).

Byly zaznamenány časté případy leukocytózy (počet leukocytů > 100 x 10⁹/l) (viz bod 4.4).

U pacientů, kteří dostávali pegfilgrastim následně po cytotoxické chemoterapii, byly zaznamenány méně často reverzibilní mírné až střední vzestupy hladin kyseliny močové a alkalické fosfatázy, a méně často u laktátdehydrogenázy. Tyto vzestupy neměly žádný klinický korelát.

Nauzea a bolest hlavy byly zaznamenány velmi často u pacientů dostávajících chemoterapii.

U pacientů po podání pegfilgrastimu následně po cytotoxické chemoterapii byly pozorovány méně časté elevace funkčních jaterních testů jako alaninaminotranferázy (ALT) nebo aspartátaminotranferázy (AST). Tato zvýšení byla přechodná s návratem k původním hodnotám.

Byly hlášeny časté případy trombocytopenie.

V postmarketingovém sledování byly hlášeny případy syndromu zvýšené permeability kapilár při použití faktoru stimulujícího granulocytové kolonie. Obecně se vyskytly u pacientů s pokročilým stádiem maligního onemocnění, se sepsí, dostávajících vícesložkovou chemoterapii nebo podstupujících aferézu (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Zkušenosti s použitím u dětí jsou omezené. U mladších dětí ve věku 0-5 let (92 %) byl pozorován ve srovnání se staršími dětmi ve věku 6-11 let (80 %) a 12-21 let (67 %) a dospělými vyšší výskyt závažných nežádoucích účinků. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem byla bolest kostí (viz body 5.1 a 5.2).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Omezenému počtu zdravých dobrovolníků a pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic byly subkutánně podávány jednorázové dávky 300 µg/kg bez závažných nežádoucích účinků. Nežádoucí účinky byly podobné těm, které se vyskytly u jedinců dostávajících nižší dávky pegfilgrastimu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina; imunostimulancia, faktory stimulující kolonie hematopoetických buněk (CSF), ATC kód: L03AA13

Pelgraz je biosimilární léčivý přípravek. Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

Humánní faktor stimulující granulocytové kolonie (G-CSF) je glykoprotein, který reguluje tvorbu a uvolňování neutrofilů z kostní dřeně. Pegfilgrastim je kovalentním konjugátem rekombinantního humánního G-CSF (r-metHuG-CSF) s jednou molekulou 20 kd PEG. Pegfilgrastim je formou filgrastimu s prodlouženou dobou účinku díky snížené renální clearance. Bylo prokázáno, že pegfilgrastim a filgrastim mají identický mechanismus účinku a navozují výrazné zvýšení počtu neutrofilů v periferní krvi během 24 hodin s malým zvýšením počtu monocytů a/nebo lymfocytů. Podobně jako u filgrastimu, neutrofilů vytvořené jako odpověď na působení pegfilgrastimu mají normální nebo zlepšenou funkci, jak bylo demonstrováno během testů chemotaxe a fagocytózy. Stejně jako jiné hematopoetické růstové faktory, má i G-CSF stimulační účinky na humánní endoteliální buňky *in vitro*. G-CSF je schopen podněcovat růst myeloidních buněk včetně maligních buněk *in vitro* a podobný efekt lze pozorovat rovněž u některých nemyeloidních buněk *in vitro*.

Ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených pivotních studiích u pacientů s vysokorizikovým karcinomem prsu stádia II-IV léčených myelosupresivní chemoterapií zahrnující doxorubicin a docetaxel, použití pegfilgrastimu v jedné dávce na jeden cyklus redukovalo trvání neutropenie a

incidenci febrilní neutropenie podobně, jak bylo pozorováno po denním podávání filgrastimu (medián délky podávání byl 11 dní). Uvádí se, že v nepřítomnosti podpory růstovým faktorem má tento režim za následek průměrné trvání neutropenie 4. stupně 5 až 7 dní a incidenci febrilní neutropenie 30-40 %. V jedné studii (n = 157), ve které byla aplikována fixní dávka 6 mg pegfilgrastimu, bylo průměrné trvání neutropenie 4. stupně ve skupině na pegfilgrastimu 1,8 dne ve srovnání s 1,6 dne ve skupině na filgrastimu (rozdíl 0,23 dne, 95% CI [interval spolehlivosti] -0,15; 0,63). Za celou studii dosáhl výskyt febrilní neutropenie 13 % u pacientů léčených pegfilgrastimem ve srovnání s 20 % u pacientů léčených filgrastimem (rozdíl 7 %, 95% CI -19 %; 5 %). Ve druhé studii (n = 310), ve které byla aplikována dávka upravená podle tělesné hmotnosti (100 µg/kg), bylo průměrné trvání neutropenie 4. stupně ve skupině na pegfilgrastimu 1,7 dne ve srovnání s 1,8 dne ve skupině na filgrastimu (rozdíl 0,03 dne, 95% CI -0,36; 0,30). Celkový výskyt febrilní neutropenie byl 9 % u pacientů léčených pegfilgrastimem ve srovnání s 18 % u pacientů léčených filgrastimem (rozdíl 9 %, 95% CI -16,8 %; -1,1 %).

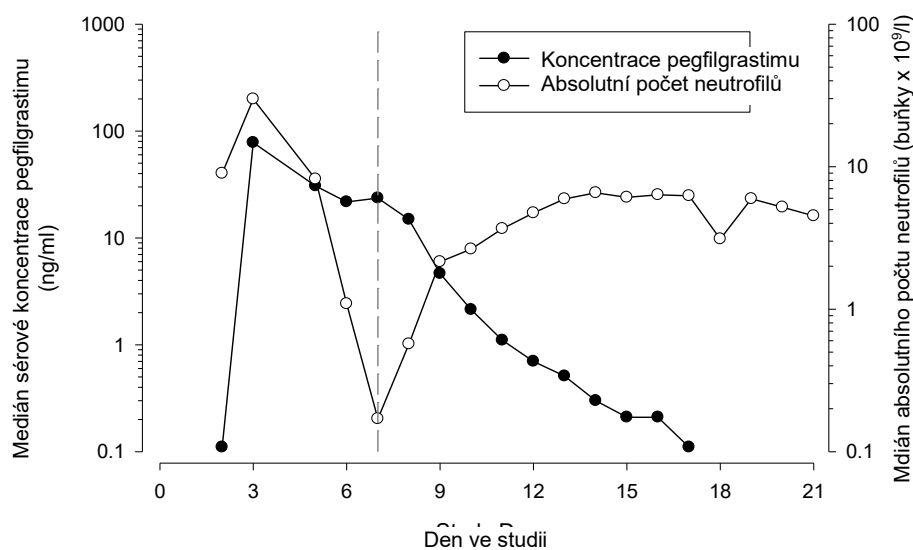
Účinnost pegfilgrastimu na ovlivnění incidence febrilní neutropenie byla hodnocena ve dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii u pacientek s karcinomem prsu léčených chemoterapeutickým režimem s 10-20% rizikem vzniku febrilní neutropenie (docetaxel 100 mg/m² každé 3 týdny celkem v trvání čtyř cyklů). 928 pacientkám byl na základě randomizace jednorázově aplikován v každém cyklu chemoterapie buď pegfilgrastim nebo placebo, a to přibližně 24 hodin (den 2) po podané chemoterapii. Incidence febrilní neutropenie byla nižší u pacientek randomizovaných k aplikaci pegfilgrastimu ve srovnání se skupinou, které bylo aplikováno placebo (1 % versus 17 %, p < 0,001). Incidence hospitalizace a spotřeba intravenózních antiinfektiv v souvislosti s febrilní neutropenií byla nižší ve skupině léčené pegfilgrastimem ve srovnání se skupinou dostávající placebo (1 % versus 14 %, p < 0,001 a 2 % versus 10 %, p < 0,001).

Malá (n = 83), randomizovaná, dvojité zaslepená studie fáze II porovnávala účinnost pegfilgrastimu (jednorázová aplikace dávky 6 mg) a filgrastimu podávaných během indukční fáze chemoterapie u pacientů s nově zjištěnou AML. Medián doby do obnovy počtu neutrofilů po těžké neutropenii byla v obou sledovaných skupinách 22 dnů. Dlouhodobé výsledky léčby nebyly hodnoceny (viz bod 4.4). V multicentrické, randomizované, otevřené studii fáze II (n = 37) s dětskými pediatrickými pacienty se sarkomem, kteří dostali pegfilgrastim v dávce 100 µg/kg po 1. cyklu chemoterapie s vinkristinem, doxorubicinem, cyklofosfamidem (VAdriaC/IE), bylo pozorováno delší trvání těžkého stupně neutropenie (počet neutrofilů < 0,5 x 10⁹) u mladších dětí ve věku 0-5 let (8,9 dne) ve srovnání se staršími dětmi ve věku 6-11 let (6 dnů) a ve věku 12-21 let (3,7 dne) a s dospělými. Rovněž byla pozorována vyšší incidence febrilní neutropenie u mladších dětí ve věku 0-5 let (75 %) ve srovnání se staršími dětmi ve věku 6-11 let (70 %) a ve věku 12-21 let (33 %) a s dospělými (viz body 4.8 a 5.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po jednorázové subkutánní aplikaci pegfilgrastimu je vrcholové hladiny léčiva v séru dosaženo za 16 až 120 hodin po podání a sérové koncentrace pegfilgrastimu jsou dále udržovány během období neutropenie po myelosupresivní chemoterapii. Eliminace pegfilgrastimu je nelineární s ohledem na dávku; sérová clearance pegfilgrastimu klesá se stoupající dávkou. Zdá se, že pegfilgrastim je převážně eliminován clearance zprostředkovanou neutrofily, jež je při vyšších dávkách již saturována. Ve shodě s mechanismem samoregulační clearance, sérové koncentrace pegfilgrastimu rychle klesají v okamžiku obnovy neutrofilů (viz obrázek 1).

Obrázek 1. Profil mediánu sérové koncentrace pegfilgrastimu a absolutního počtu neutrofilů u pacientů léčených chemoterapií na jednorázovém inekčním podání dávky 6 mg



Vzhledem k mechanismu clearance zprostředkované neutrofilů se neočekává, že by farmakokinetika pegfilgrastimu byla ovlivněna poruchou funkce ledvin nebo jater. V otevřené studii (n = 31) s použitím jednorázové dávky pegfilgrastimu neměl různý stupeň poruchy funkce ledvin, včetně terminálního stádia onemocnění ledvin, žádný vliv na farmakokinetiku pegfilgrastimu.

Starší pacienti

Omezený soubor dat naznačuje, že farmakokinetika pegfilgrastimu u starších osob (> 65 let) je obdobná jako u dospělých.

Pediatrická populace

Farmakokinetické vlastnosti pegfilgrastimu byly hodnoceny u 37 pediatrických pacientů se sarkomem, kteří dostali 100 µg/kg pegfilgrastimu po ukončení chemoterapie VAdriaC/IE. Nejmladší věková skupina (0-5 let) měla vyšší průměrnou expozici pegfilgrastimu (AUC ± standardní odchylka) ($47,9 \pm 22,5$ µg·h/ml) než starší děti ve věku 6-11 let ($22,0 \pm 13,1$ µg·h/ml) a 12-21 let ($29,3 \pm 23,2$ µg·h/ml) (viz bod 5.1). S výjimkou nejmladší věkové skupiny (0-5 let) byla u pediatrických pacientů průměrná expozice pegfilgrastimu (AUC) podobná tomu, která byla zjištěna u dospělých s vysocericizickým karcinomem prsu ve stádiu II-IV léčených pegfilgrastimem v dávce 100 µg/kg po ukončení terapie kombinací doxorubicin/docetaxel (viz body 4.8 a 5.1).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje získané na základě konvenčních studií toxicity po opakovaném podání potvrdily očekávaný farmakologický účinek včetně zvýšeného počtu leukocytů, myeloidní hyperplazie v kostní dřeni, extramedulární hematopoiezy a zvětšení sleziny.

U potomků březích samic potkanů, které dostávaly subkutánně pegfilgrastim, nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky. U králíků byla však po podávání kumulativních dávek, přibližně 4násobných než je doporučená dávka pro člověka, zjištěna embryo/fetální toxicita (ztráta embryí), která nebyla pozorována, když byly březí samice králíka vystaveny dávce doporučené pro člověka. Ve studiích na potkanech bylo zjištěno, že pegfilgrastim může prostupovat placentou. Studie u potkanů naznačují, že subkutánně podaný pegfilgrastim neovlivňuje reprodukční výkonnost, fertilitu, estrální cyklus, dny mezi pářením a pohlavním stykem a intrauterinní přežití. Význam těchto zjištění pro člověka není znám.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Natrium-acetát*
Sorbitol (E420)
Polysorbát 20
Voda pro injekci

* Natrium-acetát vzniká titrací ledové kyseliny octové s hydroxidem sodným.

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek se nesmí mísit s jinými léčivými přípravky, obzvlášť ne s roztoky chloridu sodného.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).

Přípravek Pelgraz může být vystaven pokojové teplotě (do 25 °C ± 2 °C) na maximálně jedno období ne delší než 72 hodin. Přípravek Pelgraz ponechaný při pokojové teplotě po dobu delší než 72 hodin musí být zlikvidován.

Chraňte před mrazem. Náhodná expozice přípravku Pelgraz teplotám pod bodem mrazu na jedno období kratší než 24 hodin neovlivní nepříznivě stabilitu přípravku Pelgraz.

Uchovávejte vnitřní obal v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem

6.5 Druh obalu a obsah balení

Předplněná injekční stříkačka (sklo třídy I) s trvale nasazenou jehlou z nerezové oceli a bezpečnostním krytem jehly.

Kryt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje suchou přírodní pryž (viz bod 4.4).

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,6 ml injekčního roztoku. Balení s jednou předplněnou injekční stříkačkou a jedním tamponem napuštěným alkoholem v blistrovém balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Před použitím roztok přípravku Pelgraz zkontrolujte, zda v něm nejsou viditelné částice. Podán může být pouze čirý a bezbarvý roztok.

Nadměrné třepání může vést k agregaci pegfilgrastimu a způsobit, že bude biologicky inaktivní.

Před podáním ponechte předplněnou injekční stříkačku dosáhnout pokojové teploty.

Použití předplněné injekční stříkačky s bezpečnostním chráničem jehly

Bezpečnostní chránič jehly zakrývá jehlu po podání injekce a pomáhá tak předcházet bodnému poranění. Tím nijak nenarušuje normální zacházení se stříkačkou. Tlačte na píst pomalu a rovnoměrně, dokud nepodáte celou dávku a píst již nebude možné dále stlačit. Zatímco udržujete tlak na píst,

vytáhněte stříkačku s jehlou z pacientova těla. Bezpečnostní chránič jehly zakryje jehlu, jakmile uvolníte tlak na píst.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road
North Harrow, Middlesex HA1 4HF
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/18/1313/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. září 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

Intas Pharmaceuticals Limited
Plot no 423 / P/A
Sarkhej Bavla Highway
Village Moraiya, Taluka Sanand,
Ahmedabad – 382213
Gujarat
INDIE

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Accord Healthcare Limited
Sage House
319 Pinner Road
North Harrow
Middlesex
HA1 4HF
Velká Británie

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomiarska 50,95-200 Pabianice, Polsko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoliv následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky;
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pelgraz 6 mg injekční roztok v předplněné stříkačce
pegfilgrastimum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje pegfilgrastimum 6 mg v 0,6 ml (10 mg/ml) injekčního roztoku.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: natrium-acetát, sorbitol (E420), polysorbát 20, voda pro injekci. Další informace si přečtěte v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok
1 předplněná stříkačka + 1 alkoholem napuštěný tampon.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Zabraňte prudkému třepání.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road
North Harrow, Middlesex HA1 4HF
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/18/1313/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Pelgraz 6 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ STŘÍKAČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ

Pelgraz 6 mg injekční roztok v předplněné stříkačce
pegfilgrastimum
subkutánní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

6 mg

6. JINÉ

Accord

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Pelgraz 6 mg injekční roztok v předplněné stříkačce pegfilgrastimum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se, svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Pelgraz a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Pelgraz používat
3. Jak se Pelgraz používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Pelgraz uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Pelgraz a k čemu se používá

Pelgraz obsahuje léčivou látku pegfilgrastim. Pegfilgrastim je bílkovina vyráběná biotechnologií pomocí bakterie *E.coli*. Patří do skupiny bílkovin nazývaných cytokiny a je velmi podobná přirozené bílkovině (faktoru stimulující kolonie granulocytů) tvořené ve Vašem těle.

Pelgraz se používá ke zkrácení období neutropenie (nízkého počtu druhu bílých krvinek) a k potlačení výskytu febrilní neutropenie (nízký počet druhu bílých krvinek s horečkou), které mohou být způsobeny cytotoxickou chemoterapií (léky působící proti rychle rostoucím buňkám). Bílé krvinky mají důležitou funkci pomáhat organismu v boji s infekcí. Tyto buňky jsou velmi citlivé na účinky chemoterapie, a to může vést ke snížení jejich počtu v organismu. Pokud počet bílých krvinek poklesne na nízkou úroveň, nezbyvá jich dostatek k boji s bakteriemi, což může znamenat zvýšené riziko infekčního onemocnění.

Přípravek Pelgraz Vám byl předepsán lékařem proto, aby podpořil kostní dřeň (část kosti, ve které se tvoří krevní buňky) k produkci většího množství bílých krvinek, které pomáhají organismu v boji s infekcí.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Pelgraz používat

Nepoužívejte přípravek Pelgraz:

- Jestliže jste alergický(á) na pegfilgrastim, filgrastim, nebo na kteroukoliv další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Pelgraz se poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jestliže:

- se u Vás vyskytne alergická reakce včetně slabosti, poklesu krevního tlaku, dušnosti, otoku obličeje (anafylaxe), zrudnutí a návalů horka, vyrážky a svědících oblastí na kůži.
- máte alergii na latex. Kryt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje derivát latexu a může způsobit závažné alergické reakce.
- se u Vás vyskytne kašel, horečka a dušnost. To může být příznakem akutního syndromu dechové tísně (ARDS).
- se u Vás vyskytne některý z následujících nežádoucích účinků nebo jejich kombinace:
 - otok, který může být spojen s méně častým močením, dušnost, zvětšení objemu břicha a pocit plnosti a celkový pocit únavy.Mohou to být příznaky stavu nazývaného „syndrom zvýšené permeability kapilár“, který způsobuje prosakování krve z malých cév do těla. Viz bod 4.
- budete mít bolesti v levé horní části břicha, v levém podžebří nebo v levém rameni, protože tyto příznaky mohou souviset s postižením sleziny (zvětšení sleziny).
- jste nedávno měl(a) závažnou plicní infekci (pneumonie), vodu na plicích (otok plic), zánět plic nebo abnormální rtg snímky plic.
- jste si vědom(a) nějaké změny počtu krvinek (např. zvýšení počtu bílých krvinek nebo anemie, tj. snížení počtu červených krvinek) nebo snížení počtu krevních destiček, které snižuje srážlivost krve. Váš lékař Vás možná bude chtít pečlivě sledovat.
- trpíte srpkovitou anemií. Váš lékař může pečlivě sledovat Váš zdravotní stav.
- máte náhlé příznaky alergie, jako jsou vyrážka, svědění nebo kopřivka, otok obličeje, rtů, jazyka nebo jiných částí těla, dušnost, sípání nebo potíže s dechem, může se jednat o příznaky závažné alergické reakce.

Lékař Vám bude pravidelně kontrolovat krev a moč, protože Pelgraz může poškodit drobné filtry uvnitř ledvin (glomerulonefritida).

Poradte se se svým lékařem o riziku vzniku zhoubného onemocnění krve. Pokud se u Vás vyvine nebo by se mohlo vyvinout zhoubné onemocnění krve, smíte přípravek Pelgraz používat pouze v případě, že o tom rozhodne Váš lékař.

U pacientů trpících nádorovým onemocněním i zdravých dárců byly hlášeny vzácné případy zánětu aorty (velké krevní cévy, která vede krev ze srdce do těla). Mezi příznaky patří horečka, bolest břicha, malátnost, bolest zad a zvýšené zánětlivé ukazatele (např. C-reaktivní protein a počet bílých krvinek). Pokud se u Vás tyto příznaky objeví, sdělte to svému lékaři.

Ztráta odpovědi na pegfilgrastim

Pokud u Vás dojde ke ztrátě odpovědi nebo selhání schopnosti udržet odpověď na léčbu pegfilgrastimem, bude Váš lékař zkoumat důvody, proč k tomu došlo včetně toho, zda byly vytvořeny protilátky, které neutralizují účinek pegfilgrastimu.

Děti a dospívající

Bezpečnost a účinnost přípravku Pelgraz u dětí nebyly dosud stanoveny. Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoli lék.

Další léčivé přípravky a Pelgraz

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství a kojení

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék. Pegfilgrastim nebyl testován u těhotných žen. Je důležité, abyste svému lékaři sdělila, zda:

- jste těhotná;
- myslíte si, že byste mohla být těhotná nebo;
- plánujete otěhotnět.

Pokud při léčbě přípravkem Pelgraz otěhotníte, informujte svého lékaře.

Pokud lékař nerozhodne jinak, musíte přestat kojit, jestliže používáte přípravek Pelgraz.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Pelgraz nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje.

Pelgraz obsahuje sorbitol (E420) a sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 50 mg sorbitolu v jedné jednotce objemu, což se rovná 30 mg v jedné dávce 6 mg.

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku na dávku 6 mg, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se Pelgraz používá

Přípravek Pelgraz je určen pouze dospělým pacientům ve věku 18 let a starším.

Vždy používejte přípravek Pelgraz přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Obvyklá dávka je 6 mg v jedné podkožní injekci za použití předplněné injekční stříkačky. Tato dávka se má podat nejdříve 24 hodin po aplikaci poslední dávky chemoterapeutik na konci každého cyklu chemoterapie.

Přípravek Pelgraz prudce neprotřepávejte, může to ovlivnit jeho účinnost.

Podávání injekcí přípravku Pelgraz pacientem samotným

Váš lékař může rozhodnout, že by pro Vás bylo vhodnější, abyste si sám (sama) podával(a) injekce přípravku Pelgraz. Postup, jakým si sám (sama) budete injekce podávat, Vám ukáže lékař nebo sestra. Nepokoušejte se dát si injekci sám (sama), pokud jste k tomu nebyl(a) speciálně vyškolen(a) lékařem nebo zdravotní sestrou.

Pokyny, jak si sám (sama) podávat injekce, jsou uvedeny níže, avšak správná léčba Vašeho onemocnění vyžaduje úzkou a stálou spolupráci s Vaším lékařem.

Pokud si nejste jist(a), jak si máte injekci sám (sama) aplikovat nebo máte jakékoli dotazy, požádejte o pomoc svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Jak si mohu přípravek Pelgraz sám (sama) aplikovat?

Injekci je potřeba aplikovat do tkáně přímo pod kůži. Tento způsob se nazývá podkožní injekce. Injekci si budete muset aplikovat každý den přibližně ve stejnou dobu.

Potřebné pomůcky

K samostatné aplikaci podkožní injekce budete potřebovat následující:

- přípravek Pelgraz ve formě předplněné injekční stříkačky;

- tampon napuštěný alkoholem.

Co si mám přichystat, abych si mohl(a) sám (sama) podat podkožní injekci přípravku Pelgraz?

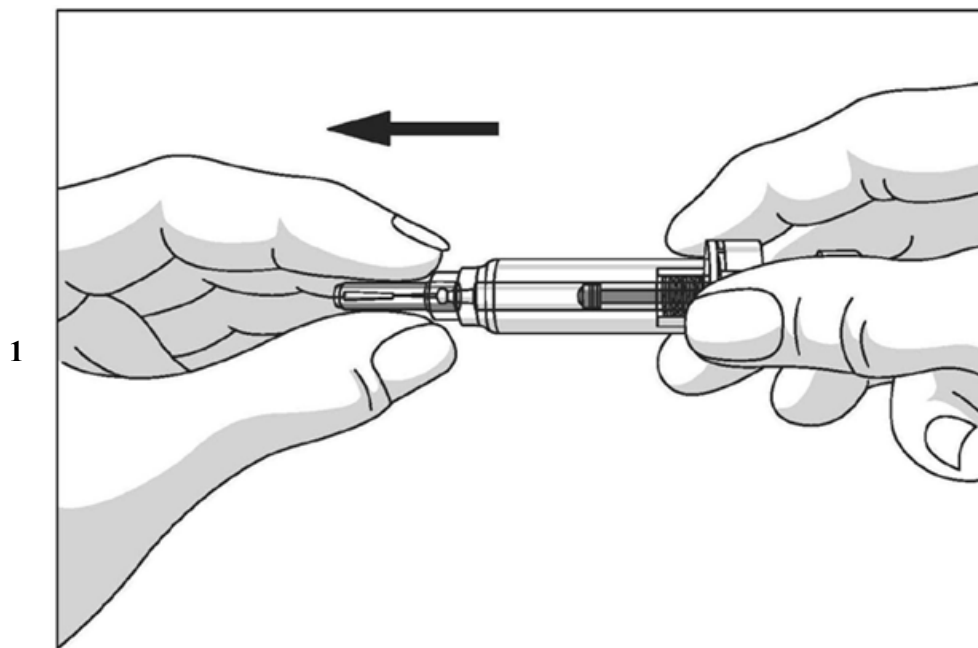
1. Injekční stříkačku vyjměte z chladničky.
2. Nesundávejte kryt jehly z injekční stříkačky až do doby těsně předtím, než budete připraven(a) si injekci podat.
3. Zkontrolujte datum použitelnosti uvedené na štítku předplněné injekční stříkačky (EXP). Přípravek nepoužívejte po uplynutí posledního dne uvedeného měsíce nebo pokud byl uchováván mimo chladničku déle než 72 hodin nebo byla jinak překročena doba použitelnosti.
4. Zkontrolujte vzhled přípravku Pelgraz. Roztok musí být čirý a bezbarvý. Pokud roztok obsahuje volné částičky, nepoužívejte ho.
5. Pro pohodlnější aplikaci injekce ponechte předplněnou injekční stříkačku 30 minut při pokojové teplotě, aby se ohřála, nebo podržte předplněnou injekční stříkačku několik minut v ruce. Jiným způsobem přípravek Pelgraz neohřívejte (například v mikrovlnné troubě nebo horké vodě).
6. **Důkladně si umyjte ruce.**

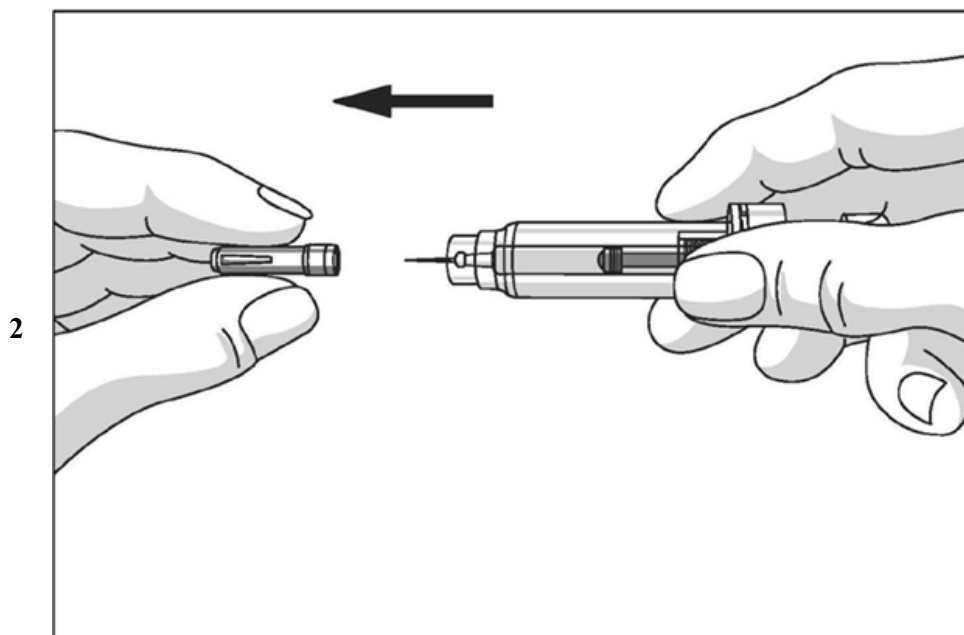
Najděte si pohodlné, dobře osvětlené místo a všechny potřebné pomůcky si rozmístěte tak, abyste na ně dosáhl(a) (na předplněnou injekční stříkačku a tampon napuštěný alkoholem).

Jak si připravit injekci přípravku Pelgraz?

Před aplikací injekce Pelgraz postupujte následovně:

1. Podržte stříkačku a lehce uchopte kryt jehly, aniž byste s ním otáčel(a). Za kryt zatáhněte, jak je zobrazeno na obrázcích 1 a 2. Nedotýkejte se jehly a netlačte na píst.



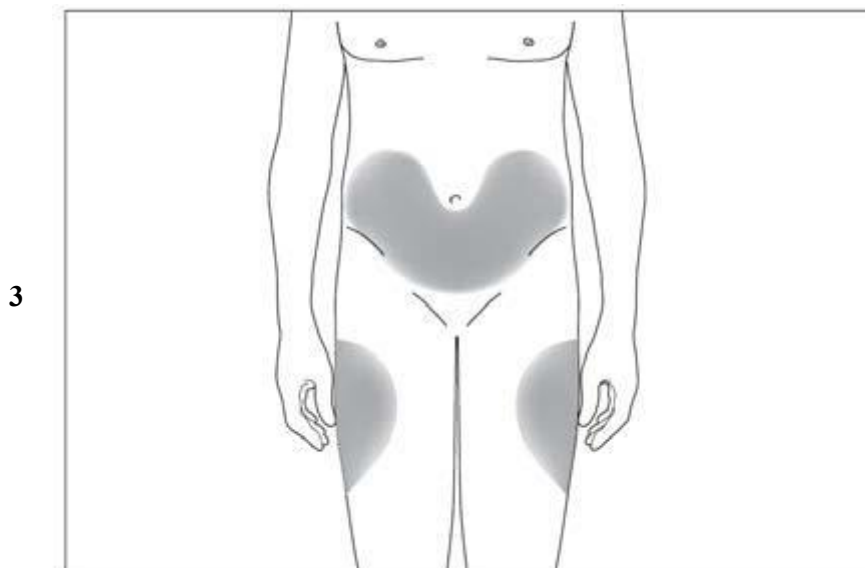


2. Můžete si všimnout malé vzduchové bubliny v předplněné stříkačce. Nemusíte odstranit vzduchovou bublinu před aplikací injekce. Aplikace injekce roztoku se vzduchovou bublinou není nebezpečná.
3. Nyní můžete předplněnou injekční stříkačku použít.

Kam si mám injekci aplikovat?

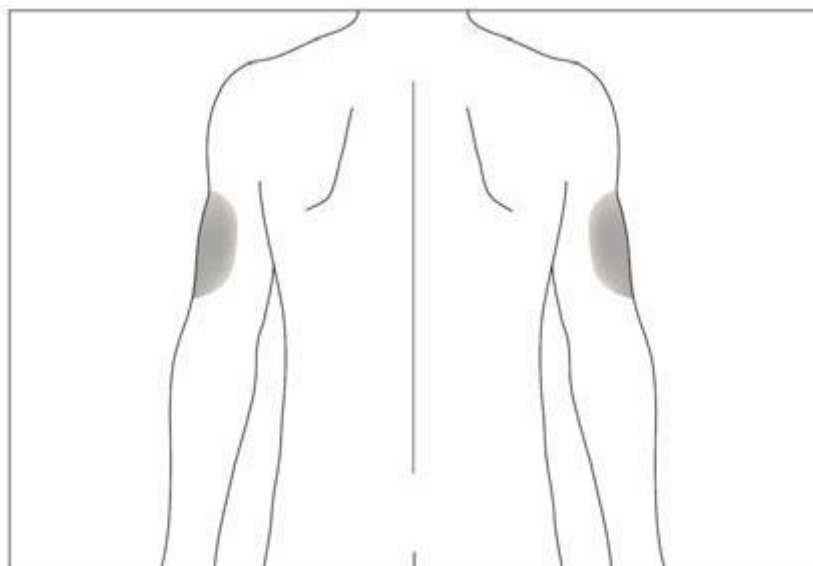
Nejvhodnějšími místy pro aplikaci injekce jsou:

- horní část stehen; a
- břicho, vyjma oblasti kolem pupku (viz obrázek 3).



Pokud Vám injekci aplikuje někdo jiný, může využít také zadní část paží (viz obrázek 4).

4

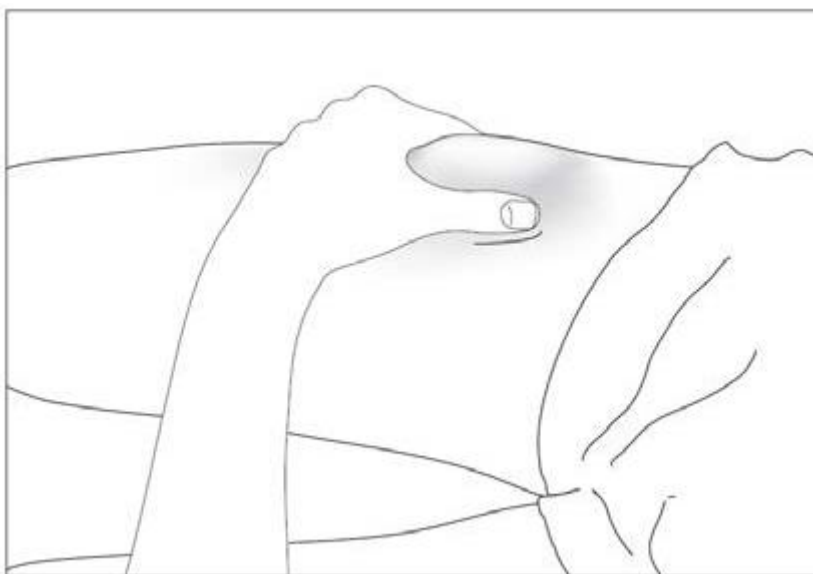


Místa aplikace injekce je lépe každý den střídat a předejít tím vzniku bolesti na kterémkoli z míst.

Jak si mám injekci aplikovat?

- a. Místo aplikace injekce vydezinfikujte pomocí tamponu napuštěného alkoholem a volně, bez mačkání uchopte mezi palec a ukazováček kožní řasu (viz obrázek 5).

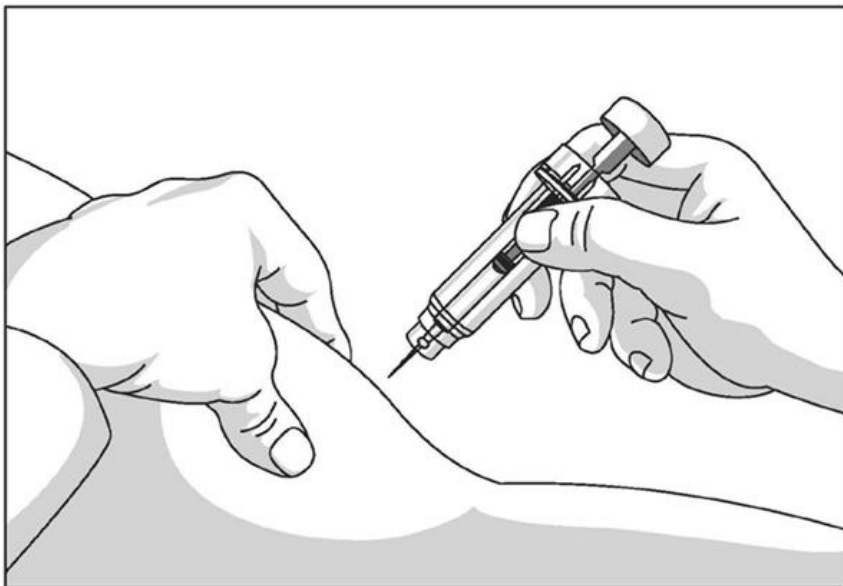
5



Předplněná injekční stříkačka s bezpečnostním chráničem jehly

- b. Jehlu vpíchněte celou do kůže, jak Vám ukázala zdravotní sestra nebo lékař (viz obr. 6).
- c. Zlehka zatáhněte za píst, abyste se přesvědčil(a), že nebyla nabodnuta céva. Pokud vidíte ve stříkačce krev, vytáhněte jehlu a znovu ji vpíchněte na jiném místě.
- d. Kůži mějte stále stisknutou, stlačujte píst pomalu a rovnoměrně a držte přitom stříkačku za okraj pro uchopení prsty, dokud není aplikována celá dávka a píst již nelze stlačit dále. Tlak na píst neuvolňujte!
- e. Po vstříknutí tekutiny vytáhněte jehlu a držte přitom stříkačku ve stejném úhlu a současně udržujte tlak na píst, poté kůži uvolněte. Ochranný kryt automaticky zakryje jehlu a ozve se zacvaknutí, které potvrdí aktivaci krytu jehly (viz obrázek 7). Chráníč jehly nebude aktivován, dokud nedojde k podání celé dávky.

6



7



Nezapomeňte

Pokud budete mít jakékoli potíže, obraťte se na svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Likvidace použitých injekčních stříkaček

Injekční stříkačku likvidujte v souladu s pokyny Vašeho lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Pelgraz, než jste měl(a)

V případě, že jste užil(a) více přípravku Pelgraz než jste měl(a), obraťte se na svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

Jestliže jste zapomněl(a) podat injekci přípravku Pelgraz

Jestliže si podáváte injekci sám (sama) a zapomněl(a) jste si podat dávku přípravku Pelgraz, obraťte se na svého lékaře a domluvte se, kdy si máte podat další dávku.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Pelgraz

Váš lékař Vám sdělí, kdy máte přestat používat přípravek Pelgraz. Je poměrně běžné absolvovat několik cyklů léčby přípravkem Pelgraz.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i přípravek Pelgraz nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Prosím, informujte ihned svého lékaře, pokud se u Vás vyskytne některý z následujících nežádoucích účinků nebo jejich kombinace:

- otok, který může být spojen s méně častým močením, dušnost, zvětšení objemu břicha a pocit plnosti a celkový pocit únavy. Tyto příznaky mají obvykle rychlý nástup.

Mohou to být příznaky méně častého (může postihnout až 1 ze 100 pacientů) stavu nazývaného „syndrom zvýšené permeability kapilár“, který způsobuje prosakování krve z malých cév do těla a vyžaduje okamžitou lékařskou pomoc.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů):

- bolest kostí. Lékař Vám doporučí, co můžete proti bolesti užívat.
- pocit na zvracení a bolest hlavy.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout méně než 1 z 10 pacientů):

- bolest v místě injekce.
- bolestivost kloubů a svalů.
- bolest na hrudi, která není způsobena onemocněním srdce nebo infarktem myokardu.
- některé změny se mohou objevit v krvi, ty však budou odhaleny v rámci pravidelných vyšetření krve. Na krátkou dobu může dojít ke zvýšení počtu bílých krvinek. Může se snížit počet krevních destiček, což může vést ke zvýšenému výskytu podlitin.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout méně než 1 ze 100 pacientů):

- alergické reakce včetně zčervenání a zrudnutí, kožní vyrážky a vyvýšených svědivých oblastí na kůži.
- závažné alergické reakce včetně anafylaxe (slabost, pokles krevního tlaku, dýchací obtíže, otok obličeje).
- zvětšení sleziny.
- ruptura (roztržení) sleziny. Některé případy ruptury sleziny byly smrtelné. Pokud se u Vás objeví bolest v levé horní části břicha nebo v levém rameni, je důležité ihned vyhledat lékaře, neboť tento příznak může být spojený s postižením sleziny.
- potíže s dechem. Máte-li kašel, zvýšenou teplotu nebo potíže s dechem, sdělte to, prosím, svému lékaři.
- byl zaznamenán Sweetův syndrom (do modra zbarvené, vyvýšené bolestivé rány na končetinách a někdy i na obličeji a na krku, doprovázené horečkou). Zde však mohou hrát roli i jiné faktory.
- zánět krevních cév v kůži.
- poškození drobných filtrů uvnitř ledvin (glomerulonefritida).
- zčervenání v místě injekce.
- abnormální výsledky vyšetření krve (laktátdehydrogenáza, kyselina močová a alkalická fosfatáza).
- abnormální výsledky jaterních testů (alaninaminotransferáza a aspartátaminotransferáza).
- vykašlávání krve (hemoptýza).

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1000 osob):

- zánět aorty (velké krevní cévy, která vede krev ze srdce do těla) viz bod 2.
- kvácení z plic.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Pelgraz uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na štítku injekční stříkačky za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Přípravek Pelgraz můžete uchovávat při pokojové teplotě (do 25°C ± 2°C) nejdéle po dobu 72 hodin. Jestliže byl přípravek Pelgraz ponechán při pokojové teplotě déle než 72 hodin, má být zlikvidován. Pokud budete mít jakékoli otázky ohledně uchovávání, obraťte se na svého lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka.

Chraňte před mrazem. Náhodné vystavení teplotám pod bodem mrazu na jedno období kratší než 24 hodin neovlivní nepříznivě stabilitu přípravku Pelgraz.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Tento přípravek nepoužívejte, pokud je zakalený nebo pokud jsou v něm částice.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Pelgraz obsahuje

- Léčivou látkou je pegfilgrastimum. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje pegfilgrastimum 6 mg v 0,6 ml roztoku.
- Pomocnými látkami jsou natrium-acetát, sorbitol (E420), polysorbát 20 a voda pro injekci (viz bod 2).

Jak Pelgraz vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Pelgraz je čirý, bezbarvý injekční roztok v předplněné injekční stříkačce s jehlou. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,6 ml roztoku.

Přípravek Pelgraz je k dispozici v baleních obsahujících 1 předplněnou injekční stříkačku s nasazeným bezpečnostním chráničem jehly v samostatném blistrovém balení a jedním tamponem napuštěným alkoholem.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**Držitel rozhodnutí o registraci**

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road
North Harrow, Middlesex HA1 4HF
Velká Británie

Výrobce

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road
North Harrow, Middlesex HA1 4HF
Velká Británie

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Polsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / EL / FI / FR / HR / HU / IS / LT / LV / LX / MT / NL / NO /
PT / PL / RO / SE / SI / SK / UK

Accord Healthcare Limited
Tel : +44 (0)208 863 1427

ES

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

IT

Accord Healthcare Limited
Tel: +39 02 94323700

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky:

Přípravek Pelgraz neobsahuje žádné konzervační látky. Vzhledem k možnému riziku mikrobiologické kontaminace jsou injekční stříkačky přípravku Pelgraz určeny pouze k jednorázovému použití.

Chraňte před mrazem. Náhodná expozice teplotám pod bodem mrazu na jedno období kratší než 24 hodin neovlivní nepříznivě stabilitu přípravku Pelgraz. Je-li expozice delší než 24 hodin, nebo pokud je přípravek Pelgraz zmrazen vícekrát, NEPOUŽÍVEJTE ho.

Za účelem zlepšení sledovatelnosti faktorů stimulujících kolonie granulocytů mají být v dokumentaci pacienta zřetelně zaznamenány název přípravku (Pelgraz) a číslo šarže podávaného přípravku.

Používání předplněné injekční stříkačky s bezpečnostním chráničem jehly

Bezpečnostní chránič jehly zakrývá jehlu po podání injekce a pomáhá tak předcházet bodnému poranění. Tím nijak nenarušuje normální zacházení se stříkačkou. Tlačte na píst pomalu a rovnoměrně, dokud nepodáte celou dávku a píst již nebude možné dále stlačit. Zatímco udržujete tlak na píst, vytáhněte stříkačku s jehlou z pacientova těla. Bezpečnostní chránič jehly zakryje jehlu, jakmile povolíte tlak na píst.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.