

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

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

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pelgraz 6 mg injektionsvæske, opløsning, fyldt injektionssprøjte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

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

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

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

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:
Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 30 mg sorbitol (E420) (se pkt. 4.4).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning, fyldt injektionssprøjte.

Klar, farveløs injektionsvæske, opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

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

4.2 Dosering og administration

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

Dosering

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

Specielle populationer

Pædiatrisk population

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

Patienter med nedsat nyrefunktion

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

Administration

Pelgraz er til subkutan brug.

Injektionerne skal gives subkutan i lår, abdomen eller overarm.

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal handelsnavnet på det administrerede præparat registreres.

Akut myeloid leukæmi (AML)

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

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

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

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

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

Pulmonale bivirkninger

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

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

Glomerulonefritis

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

Kapillærlækage-syndrom

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

Splenomegali og miltruptur

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

Trombocytopeni og anæmi

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

Seglcelleanæmi

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

Leukocytose

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

Overfølsomhed

Der er rapporteret overfølsomhed, herunder anafylaktiske reaktioner, der er opstået ved den første eller efterfølgende behandlinger hos patienter, der blev behandlet med pegfilgrastim. Pegfilgrastim skal seponeres permanent hos patienter med klinisk signifikant overfølsomhed. Pegfilgrastim må ikke administreres til patienter med overfølsomhed over for pegfilgrastim eller filgrastim i anamnesen. Hvis

der opstår en alvorlig allergisk reaktion, skal passende behandling institueres med nøje patientopfølgning i flere dage.

Immunogenicitet

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

Aortitis

Der er indberettet aortitis efter administration af filgrastim eller pegfilgrastim hos raske personer og hos kræftpatienter. Symptomerne omfattede feber, mavesmerter, utilpashed, rygsmerter og øgede inflammatoriske markører (fx C-reaktivt protein og leukocytal). I de fleste tilfælde blev aortitis diagnosticeret ved CT-scanning og som regel klaret ved seponering af filgrastim eller pegfilgrastim. Se også pkt. 4.8.

Mobilisering af PBPC

Sikkerhed og effekt af Pelgraz til mobilisering af blodstamceller er ikke blevet tilstrækkeligt undersøgt hos patienter eller raske donorer.

Andre særlige forholdsregler

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

Hjælpestoffer med kendt effekt

Dette lægemiddel indeholder 50 mg sorbitol i hver enhedsvolumen, hvilket svarer til 30 mg pr. 6 mg dosis.

Pelgraz indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 6 mg dosis, det vil sige, at det er stort set natriumfrit.

Alle patienter

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

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

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

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

Specifikke interaktions- eller metabolismestudier er ikke blevet foretaget. Kliniske studier har imidlertid ikke indikeret interaktioner mellem pegfilgrastim og andre medicinalprodukter.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

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

Overfølsomhedslignende reaktioner, herunder hududslæt, urticaria, angioødem, åndenød, erytem, flushing og hypotension, optrådte initialt og under vedligeholdelsesbehandling med pegfilgrastim (ikke almindelig $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). Der kan opstå alvorlige allergiske reaktioner, herunder anafylaksi, hos patienter, der får pegfilgrastim (ikke almindelig) (se pkt. 4.4).

Der er indberettet kapillærlækage-syndrom hos cancerpatienter, der fik kemoterapi efter indgift af granulocytolonistimulerende faktor, med frekvensen "ikke almindelige" ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$). Kapillærlækage-syndrom kan være livstruende, hvis behandlingen heraf bliver forsinket; se pkt. 4.4 og afsnittet "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger" nedenfor.

Splenomegali, generelt asymptomatisk, er ikke almindelig.

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

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

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

Tabel over bivirkninger

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

MedDRA systemorganklasser	Bivirkninger				
	Meget almindelig (≥ 1/10)	Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)	Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)	Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)	Meget sjælden (< 1/10.000)
Blod og lymfesystem		Trombocytopeni ¹ Leukocytose ¹	Seglcellekrise ² Splénomegali ² Miltraktur ²		
Immunsystemet			Overfølsomhedsreaktioner Anafylaksi		
Metabolisme og ernæring			Stigning i urinsyre		
Nervesystemet	Hovedpine ¹				
Vaskulære sygdomme			Kapillærlækagesyndrom ¹	Aortitis	
Luftveje, thorax og mediastinum			<i>Adult Respiratory Distress Syndrome</i> (ARDS) ² ; Pulmonale bivirkninger (interstitiel pneumoni, lungeødem, lungeinfiltrater og lungefibrose) hæmoptyse	Pulmonal blødning	
Mave-tarmkanalen	Kvalme ¹				
Hud og subkutane væv			Sweets syndrom (akut febril dermatose) ^{1,2} Kutan vasculitis ^{1,2}		
Knogler, led, muskler og bindevæv	Knoglesmerter	Muskuloskeletale smerter (myalgi, artralgi, ekstremitetsmerter, rygmerter, nakkesmerter)			
Nyrer og urinveje			Glomerulonefritis ²		

MedDRA systemorganklasser	Bivirkninger				
	Meget almindelig (≥ 1/10)	Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)	Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)	Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)	Meget sjælden (< 1/10.000)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Smerter på injektionsstedet ¹ Ikke-hjerterelaterede bryst smerter	Reaktioner på injektionsstedet ²		
Undersøgelser			Forhøjet laktatdehydrogenase og alkalisk fosfatase ¹ Forbigående stigning i leverfunktionstest ALAT og ASAT ¹		

¹ Se afsnittet "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger" nedenfor.

² Denne bivirkning er påvist i forbindelse med overvågning efter markedsføring, men ikke observeret i de randomiserede, kontrollerede kliniske studier hos voksne. Frekvensen blev estimeret ud fra en statistisk beregning baseret på 1.576 patienter, der fik pegfilgrastim i randomiserede kliniske studier.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

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

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

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

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

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

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

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

Der er indberettet almindelige tilfælde af trombocytopeni.

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

Pædiatrisk population

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

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**.

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

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

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

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

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

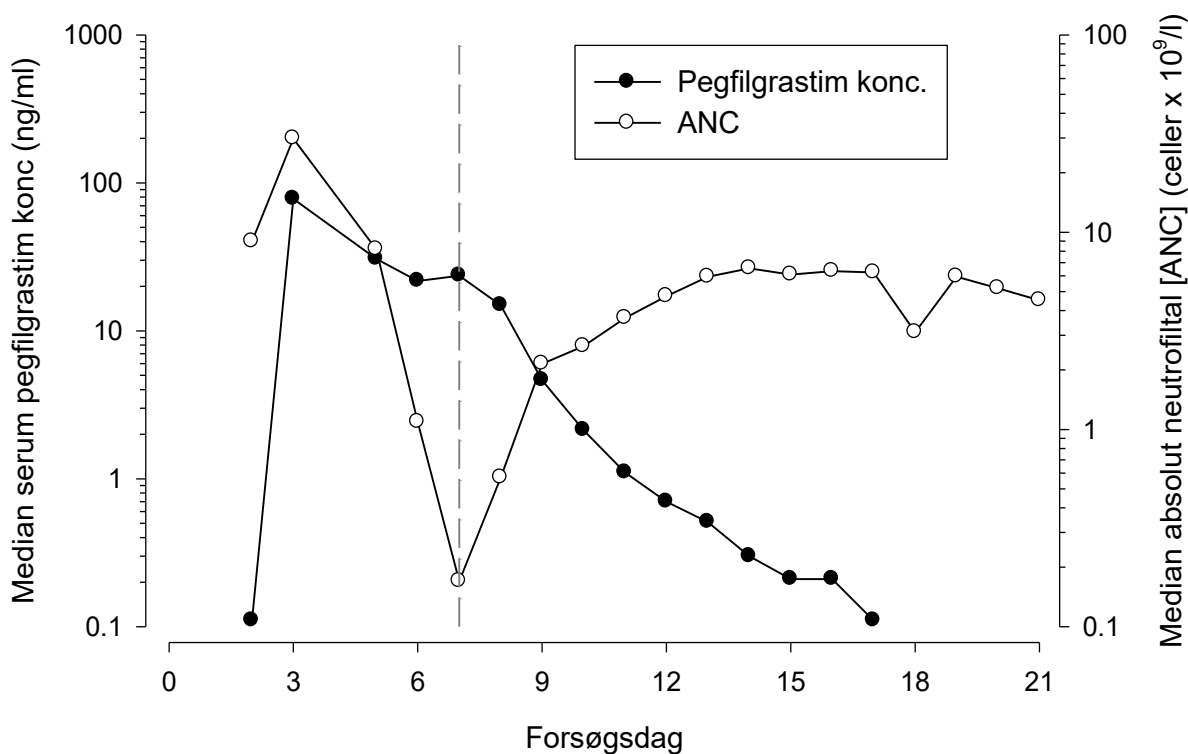
Et lille ($n = 83$) fase II randomiseret dobbeltblindet studie hos patienter, der blev behandlet med kemoterapi for *de novo* AML, sammenlignede pegfilgrastim (enkelt dosis på 6 mg) med filgrastim, som blev administreret under induktionskemoterapi. Mediantiden til helbredelse fra alvorlig neutropeni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

I et randomiseret, åbent, fase II multicenterstudie ($n = 37$) med pædiatriske patienter med sarkom, som fik 100 mikrog pegfilgrastim/kg efter cyklus 1 kemoterapi med vincristin, doxorubicin og cyclophosphamid (VAdriaC/IE), blev der observeret længere varighed af svær neutropeni (neutrofiler $< 0,5 \times 10^9$) hos mindre børn i alderen 0-5 år (8,9 dage) sammenlignet med større børn i alderen 6-11 år og 12-21 år (henholdsvis 6 dage og 3,7 dage) og voksne. Desuden blev der observeret øget forekomst af febril neutropeni hos mindre børn i alderen 0-5 år (75%) sammenlignet med større børn i alderen 6-11 år og 12-21 år (henholdsvis 70% og 33%) og voksne (se pkt. 4.8 og 5.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

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

Figur 1. Profil over median pegfilgrastim serumkoncentration og absolut neutrofilal (ANC) i



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

Ældre

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

Pædiatrisk population

Farmakokinetikken for pegfilgrastim blev undersøgt hos 37 pædiatriske patienter med sarkom, som fik 100 mikrog pegfilgrastim/kg efter VAdriaC/IE-kemoterapi. Den yngste aldersgruppe (0-5 år) havde en højere middeleksponering for pegfilgrastim (AUC) (\pm standarddeviation) ($47,9 \pm 22,5$ mikrog·t/ml) end ældre børn i alderen 6-11 år og 12-21 år (henholdsvis $22,0 \pm 13,1$ mikrog·t/ml og $29,3 \pm 23,2$ mikrog·t/ml) (se pkt. 5.1). Bortset fra den yngste aldersgruppe (0-5 år) var middeleksponeringen for pegfilgrastim (AUC) hos pædiatriske patienter den samme som for voksne patienter med højrisiko-brystcancer stadie II-IV, der fik 100 mikrog pegfilgrastim/kg efter kemoterapi med doxorubicin/docetaxel (se pkt. 4.8 og 5.1).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

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

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

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumacetat*
Sorbitol (E420)
Polysorbat 20
Vand til injektionsvæsker

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

6.2 Uforligeligheder

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

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Pelgraz kan udsættes for stuetemperatur (ikke over 25 °C ± 2 °C) i maksimalt en enkelt periode på op til 72 timer. Pelgraz, der opbevares ved stuetemperatur i mere end 72 timer, skal kasseres.

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

Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Fyldt injektionssprøjte (type I glas) med en permanent tilsluttet injektionsnål af rustfrit stål med en nålesikring.

Nåledækslet på den fyldte injektionssprøjte indeholder tørt naturgummi (se pkt. 4.4).

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 0,6 ml injektionsvæske, opløsning. Pakningsstørrelse på en fyldt injektionssprøjte med en desinfektionsserviet, i en blisterpakning.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

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

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

Lad den fyldte injektionssprøjte få stuetemperatur før injektion.

Brug af den fyldte injektionssprøjte med en nålebeskyttelse

Nålebeskyttelsen dækker nålen efter injektion for at forhindre utilsigtede nålestik. Dette påvirker ikke injektionssprøjtens normale funktion. Stemplet skal trykkes langsomt og jævnt, indtil hele dosen er givet, og stemplet kan ikke trykkes længere. Under opretholdelse af tryk på stemplet skal sprøjten fjernes fra injektionsstedet. Nålebeskyttelsen vil dække nålen, når stemplet frigøres.

Bortskaffelse

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1313/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 21. september 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

BILAG II

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

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på fremstilleren, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

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

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

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

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

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

- **Risikostyringsplan (RMP)**

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

En opdateret RMP skal fremsendes:

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

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON TIL INJEKTIONSSPRØJTE I BLISTERPAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pelgraz 6 mg injektionsvæske, opløsning, fyldt injektionssprøjte
pegfilgrastim

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

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

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

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

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning
1 fyldt injektionssprøjte + 1 spritserviet

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Undgå voldsom omrykning.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevar sprøjten i den ydre karton for at beskytte mod lys.

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

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1313/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

pelgraz 6 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

INJEKTIONSSPRØJTEETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Pelgraz 6 mg injektionsvæske, opløsning, fyldt injektionssprøjte
pegfilgrastim
s.c.

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

6 mg

6. ANDET

Accord

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Pelgraz 6 mg injektionsvæske, opløsning, fyldt injektionssprøjte pegfilgrastim

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

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

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Pelgraz til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

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

1. Virkning og anvendelse

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

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

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

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

Brug ikke Pelgraz

- hvis du er allergisk over for pegfilgrastim, filgrastim eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (anført i afsnit 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du tager Pelgraz, hvis du:

- får en allergisk reaktion, herunder svaghedsfølelse, blodtryksfald, åndedrætsbesvær, hævelse i ansigtet (anafylaksi), rødme, hududslæt og kløende områder på huden.
- er allergisk over for latex. Nålehætten på den fyldte injektionssprøjte indeholder et derivat af latex og kan medføre alvorlige allergiske reaktioner.
- får hoste, feber og åndedrætsbesvær. Det kan være et tegn på shocklunge (ARDS).
- får en eller flere af følgende bivirkninger eller en kombination af disse bivirkninger:
 - hævelse eller oppustethed, som kan være forbundet med sjældnere vandladning, åndedrætsbesvær, oppustet mave og mæthedfølelse samt en generel følelse af træthedDette kan være symptomer på en tilstand, der kaldes for "kapillær lækage-syndrom", som får blodet til at lække fra de små blodkar ud i kroppen. Se afsnit 4 i denne indlægsseddel.
- får smerter øverst i maveregionen eller smerter yderst på skulderen. Det kan være tegn på problemer med milten (forstørret milt).
- for nylig har haft en alvorlig lungebetændelse (pneumoni), væske i lungerne (lungeødem), inflammation (betændelseslignende reaktion) i lungerne (interstitiel lungesygdom) eller fået taget røntgenbilleder af brystet, der viste unormale forhold (lungeinfiltration).
- er klar over, at du har ændrede blodtal (for eksempel en stigning i hvide blodlegemer eller anæmi) eller fald i antallet af blodplader, hvilket reducerer blodets evne til at størkne (trombocytopeni). Din læge vil muligvis overvåge dig nøjere.
- har seglcelleanæmi. Din læge vil muligvis overvåge din tilstand nøjere.
- hvis du pludselig får symptomer på allergi, for eksempel udslæt, kløe eller nældefeber på huden, hævelse i ansigt, læber, tunge eller andre dele af kroppen, stakåndethed, hvæsende vejrtrækning eller vejrtrækningsbesvær, kan det være tegn på en alvorlig allergisk reaktion.

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

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

Hos kræftpatienter og sunde donorer er der i sjældne tilfælde indberettet betændelse i aorta (det store blodkar, som transporterer blod fra hjertet til kroppen). Symptomerne kan omfatte feber, mavesmerter, utilpashed, rygsmerter og øgede inflammatoriske markører (f.eks. C-reaktivt protein og antal hvide blodlegemer). Fortæl det til lægen, hvis du får disse symptomer.

Manglende virkning af pegfilgrastim

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

Børn og unge

Sikkerheden og virkningen af Pelgraz hos børn er endnu ikke blevet fastslået. Spørg lægen eller apoteket til råds, inden du tager nogen form for medicin.

Brug af anden medicin sammen med Pelgraz

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Graviditet og amning

Spørg lægen eller apoteket til råds, før du bruger nogen form for medicin. Pelgraz er ikke blevet testet på gravide kvinder. Det er vigtigt at fortælle det til lægen, hvis du:

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

Du skal informere lægen, hvis du bliver gravid, mens du er i behandling med Pelgraz.

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

Trafik- og arbejdssikkerhed

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

Pelgraz indeholder sorbitol (E420) og natriumacetat

Dette lægemiddel indeholder 50 mg sorbitol i hver enhedsvolumen, hvilket svarer til 30 mg pr. 6 mg dosis. Patienter med sjældne arvelige problemer med fruktoseintolerans bør ikke tage denne medicin.

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 6 mg dosis, det vil sige, at det er stort set natriumfrit.

3. Sådan skal du bruge Pelgraz

Pelgraz er beregnet til voksne fra 18 år og opefter.

Brug altid Pelgraz nøjagtigt efter lægens anvisning. Du bør konsultere lægen eller apotek, hvis du er usikker. Den normale dosis er én 6 mg subkutan indsprøjtning (indsprøjtning under huden) ved brug af en fyldt injektionssprøjte. Indsprøjtningen bør gives mindst 24 timer efter din sidste dosis kemoterapi ved afslutningen af hver kemoterapi-cyklus.

Ryst ikke Pelgraz kraftigt, da dette kan påvirke dets aktivitet.

Hvis du selv skal foretage indsprøjtning med Pelgraz

Lægen kan beslutte, at det vil være praktisk for dig, hvis du selv indsprøjter Pelgraz. Din læge eller sygeplejerske vil vise dig, hvordan du tager en indsprøjtning. Prøv ikke selv at indsprøjte, med mindre du har modtaget særlig træning af din læge eller sundhedspersonalet.

Instruktionerne om, hvordan du giver dig selv indsprøjtningen, er angivet nedenfor, men korrekt behandling af din sygdom kræver tæt og konstant samarbejde med din læge.

Hvis du ikke er sikker på, hvordan du skal give dig selv indsprøjtningen eller har spørgsmål, så spørg din læge eller sundhedspersonalet om hjælp.

Hvordan giver jeg mig selv en indsprøjtning med Pelgraz?

Du skal give dig selv indsprøjtningen i vævet lige under huden. Dette er kendt som en subkutan injektion. Du skal have dine indsprøjtninger på omtrent samme tid hver dag.

Udstyr, som du har brug for

For at give dig selv en subkutan indsprøjtning skal du have:

- en fyldt Pelgraz injektionssprøjte;

- en desinfektionsserviet

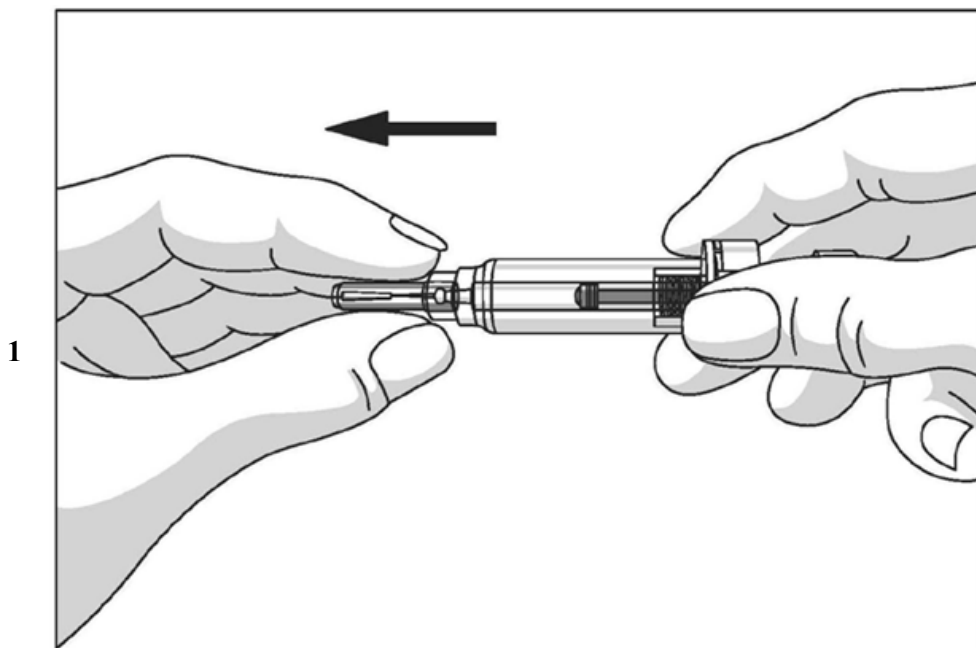
Hvad skal jeg gøre, før jeg selv foretager subkutan indsprøjtning med Pelgraz?

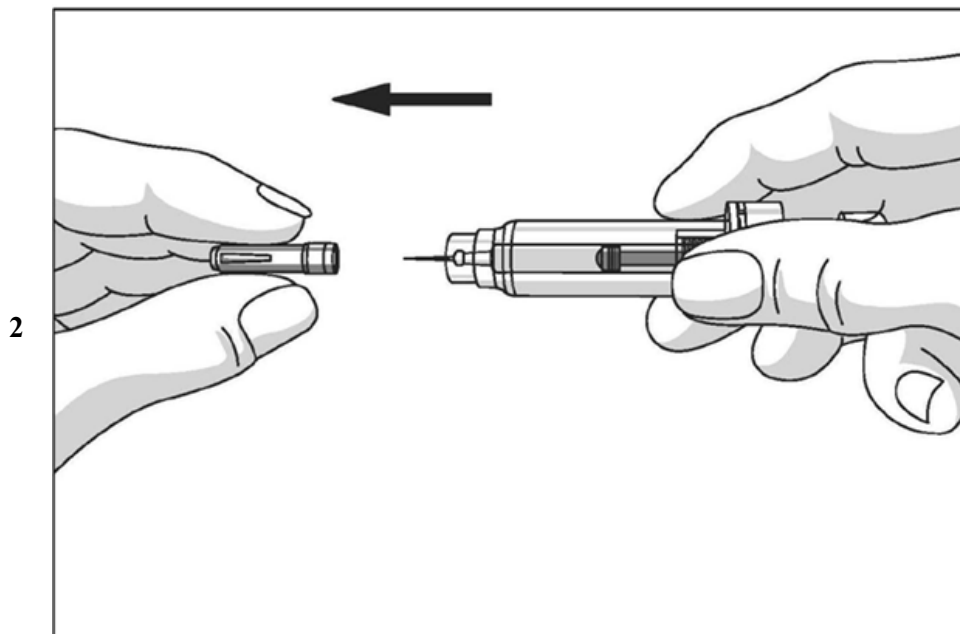
1. Tag den fyldte injektionssprøjte ud af køleskabet.
2. Fjern ikke nålehætten fra injektionssprøjten, før du er klar til at indsprøjte.
3. Kontroller udløbsdatoen på den fyldte injektionssprøjtes etiket (EXP). Brug ikke sprøjten, hvis den sidste dag i den påtrykte måned er passeret eller injektionssprøjten har ligget uden for køleskab i mere end 72 timer eller er udløbet på anden måde.
4. Kontroller udseendet af Pelgraz. Den skal være en klar og farveløs væske. Hvis der er partikler i, må du ikke bruge den.
5. For at gøre indsprøjtningen mere behagelig kan du lade den fyldte injektionssprøjte ligge i 30 minutter og lade den få stuetemperatur, eller du kan holde den fyldte injektionssprøjte forsigtigt i din hånd i et par minutter. Opvarm ikke Pelgraz på nogen anden måde (du bør for eksempel ikke opvarme den i mikrobølgeovn eller i varmt vand).
6. Vask dine hænder grundigt.
7. Find et behageligt, godt oplyst sted og læg alt, hvad du skal bruge i din nærhed (den fyldte injektionssprøjte og desinfektionsservietten).

Hvordan forbereder jeg min Pelgraz-indsprøjtning?

Før du indsprøjter Pelgraz, skal du gøre følgende:

1. Hold på injektionssprøjtes cylinder og fjern forsigtigt kanylehætten uden at vride. Træk lige som vist på figur 1 og 2. Rør ikke ved kanylen og tryk ikke på stemplet.



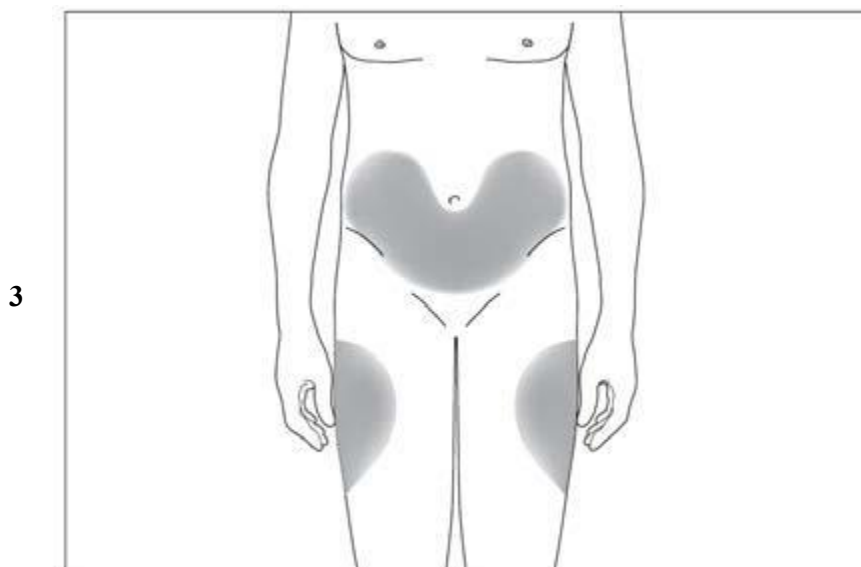


2. Man kan se en lille luftboble i den fyldte sprøjte. Du behøver ikke fjerne luftboblen inden indsprøjtningen. Det er ikke farligt at indsprøjte opløsningen med luftboblen.
3. Den fyldte injektionssprøjte er nu klar til brug.

Hvor skal jeg foretage indsprøjtningen?

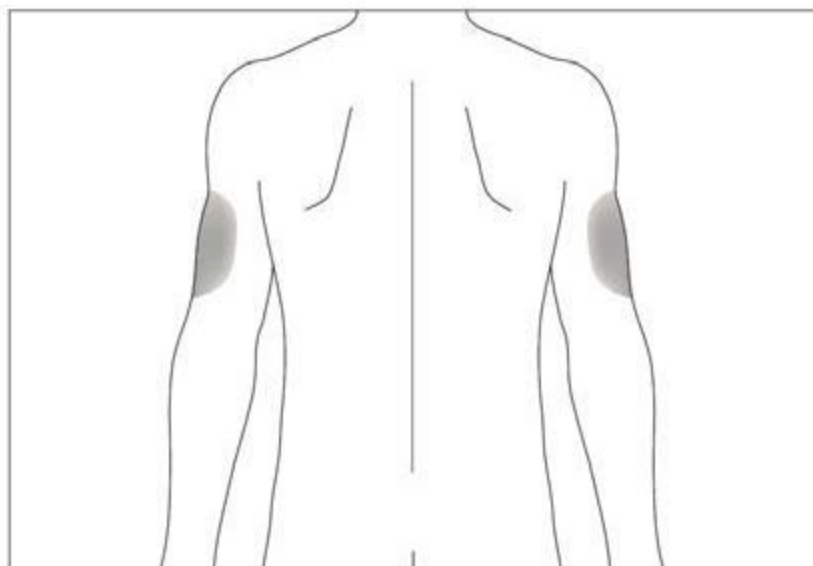
De bedste steder at give indsprøjtningen er:

- højt oppe på låret, og
- maveregionen, undtagen området omkring navlen (se figur 3).



Hvis en anden person giver dig indsprøjtningen, kan bagsiden af dine arme desuden benyttes (se figur 4)

4

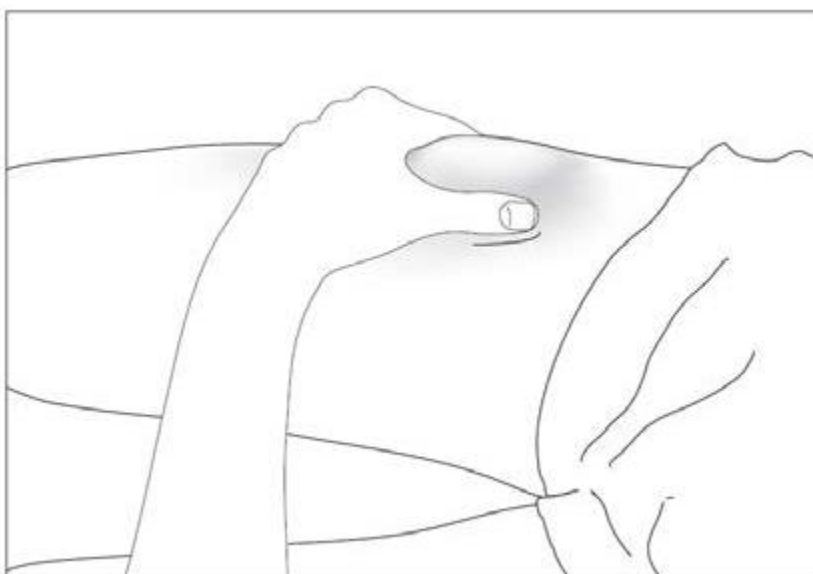


Det er bedre at ændre injektionsstedet hver gang for at undgå risikoen for ømhed på et enkelt sted.

Hvordan foretager jeg selv indsprøjtningen?

- a. Rengør din hud ved at benytte en desinfektions og klem sammen om huden mellem tommeltot og pegefinger – uden at klemme (se figur 5).

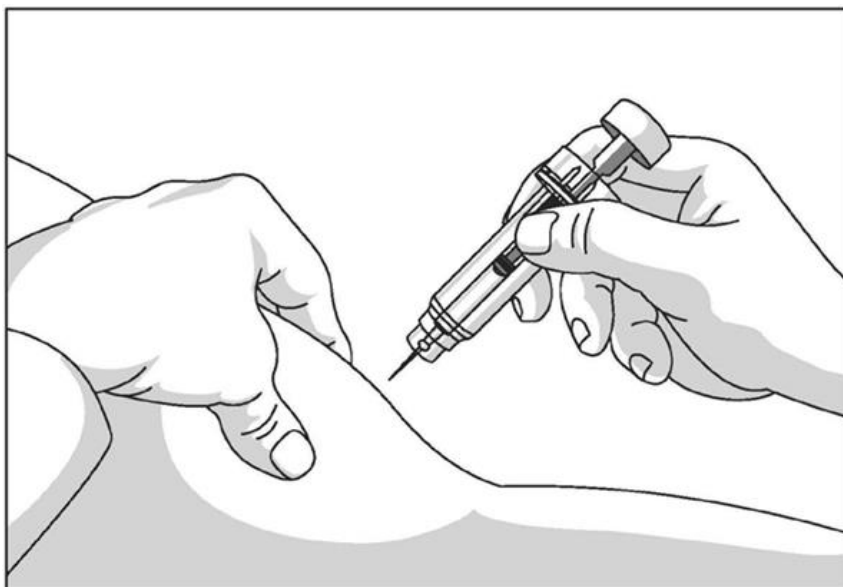
5



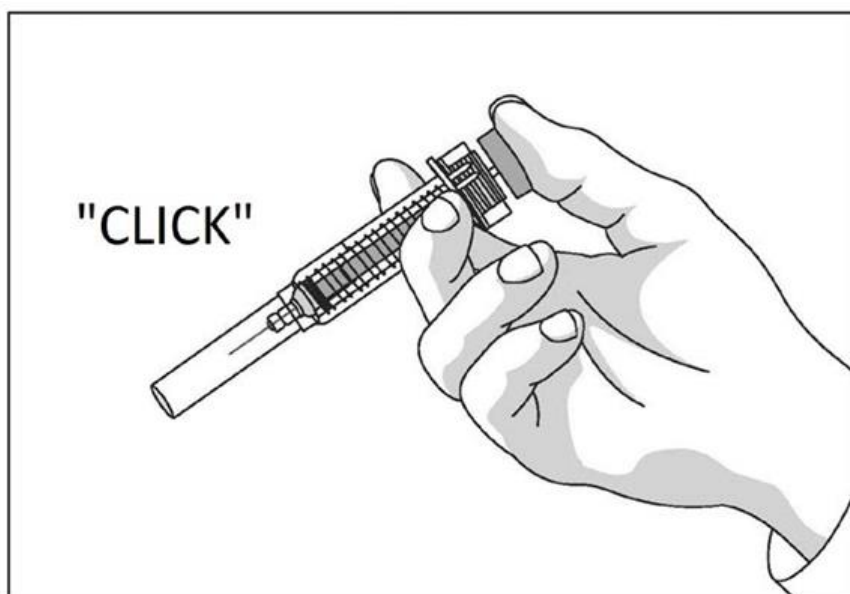
Fylt injektionssprøjte med nålebeskyttelse

- b. Stik nålen helt ind i huden som vist af din sygeplejerske eller læge (se figur 6).
- c. Træk lidt tilbage i stemplet for at kontrollere, at et blodkar ikke er punkteret. Hvis du ser blod i sprøjten, skal du trække kanylen ud og stikke den ind et andet sted.
- d. Hold hele tiden din hud klemt sammen, tryk stemplet i bund langsomt og jævnt, mens du tager fat i fingergrebet, indtil den fulde dosis er blevet givet, og stemplet kan ikke trykkes længere i bund. Bliv ved med at trykke på stemplet!
- e. Når du har indsprøjtet væsken, og mens du holder sprøjten i samme vinkel og holder trykket på stemplet, skal du trække nålen ud og derefter slippe huden. Beskyttelsesmuffen vil automatisk dække nålen, og der lyder et hørbart "klik", der bekræfter aktivering af nålebeskyttelsen (se figur 7). Nålebeskyttelsen aktiveres ikke, medmindre hele dosen er blevet givet.

6



7



Husk

Hvis du har problemer, skal du spørge lægen eller sundhedspersonalet om hjælp og rådgivning.

Bortskaffelse af anvendte injektionssprøjter

Bortskaf injektionssprøjten som anvist af din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet.

Hvis du har brugt for meget Pelgraz

Kontakt lægen, skadestuen eller apoteket hvis du har taget mere af Pelgraz, end der står i denne information, eller mere end lægen har foreskrevet (og du føler dig utilpas).

Hvis du har glemt at bruge Pelgraz

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

Hvis du holder op med at tage Pelgraz

Din læge vil fortælle dig, hvornår du skal stoppe med at bruge Pelgraz. Det er helt normalt at have en række behandlingsforløb med Pelgraz.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl det straks til din læge, hvis du får en eller flere af følgende bivirkninger:

- hævelse eller opsvulmethed, der kan være forbundet med mindre hyppig vandladning, åndedrætsbesvær, opsvulmet mave og mæthedfølelse samt en generel følelse af træthed. Disse symptomer opstår generelt hurtigt.

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

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

- smerter i knoglerne. Din læge vil fortælle dig, hvad du kan tage for at lindre knoglesmerterne.
- kvalme og hovedpine.

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

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

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

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

- unormale blodprøveresultater relateret til leveren (alaninaminotransferase og aspartataminotransferase).
- ophostning af blod (hæmoptyse)

Sjældne bivirkninger (kan ramme op til 1 ud af 1.000 personer):

- betændelse i aorta (det store blodkar, som transporterer blod fra hjertet til kroppen), se afsnit 2.
- blødning fra lungen (lungeblødning)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelsstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

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

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Pelgraz kan udsættes for stuetemperatur (ikke over 25 °C ± 2 °C) i maksimalt et enkelt tidsrum på op til 72 timer. Hvis Pelgraz har været i stuetemperatur i mere end 72 timer, skal det kasseres. Alle spørgsmål vedrørende opbevaring skal stilles til lægen, sundhedspersonalet eller apotekspersonalet.

Må ikke nedfryses. Pelgraz' stabilitet påvirkes ikke, hvis det ved et uheld har været udsat for frysende temperatur en enkelt gang i mindre end 24 timer.

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

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

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Pelgraz indeholder:

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

Udseende og pakningsstørrelser

Pelgraz er en klar, farveløs injektionsvæske, opløsning i en fyldt injektionssprøjte med kanyle. Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 0,6 ml opløsning.

Pelgraz fås i pakninger med 1 fyldt injektionssprøjte med en påsat nålebeskyttelseshætte i enkeltvis blisterpakning og en desinfektionsserviet.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller**Indehaver af markedsføringstilladelsen**

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

Fremstiller

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

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polen

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

Andre informationskilder

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

Følgende oplysninger er kun beregnet til læger eller sundhedspersonale:

Pelgraz indeholder ikke noget konserveringsmiddel. I betragtning af den mulige risiko for mikrobiel kontaminering er Pelgraz-injektionssprøjter kun til engangsbrug.

Må ikke fryses. Utilsigtet eksponering for frysende temperaturer i op til 24 timer påvirker ikke stabiliteten af Pelgraz. Hvis eksponeringen har været mere end 24 timer eller frosset mere end én gang, må Pelgraz IKKE bruges.

For at forbedre sporbarheden af granulocytolonistimulerende faktorer bør lægemidlets navn (Pelgraz) og batchnummer for den administrerede injektionssprøjte registreres tydeligt i patientjournalen.

Sådan bruges den fyldte injektionssprøjte med nålens sikkerhedsafskærmning

Nålens sikkerhedsafskærmning dækker nålen efter injektion for at forhindre utilsigtede nålestik. Dette påvirker ikke injektionssprøjtens normale funktion. Tryk stemplet i bund langsomt og jævnt, indtil hele dosis er givet, og stemplet ikke kan trykkes længere ned. Mens du holder trykket på stemplet, skal du fjerne injektionssprøjten fra patienten. Nålens sikkerhedsafskærmning dækker nålen, når stemplet frigøres.

Bortskaffelse

Eventuelt ubrugt lægemiddel eller affaldsmateriale bør bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav.