

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Pelgraz 6 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 6 mg pegfilgrastima* u 0,6 ml otopine za injekciju. Koncentracija iznosi 10 mg/ml samo na temelju proteinskog dijela**.

* Proizveden u stanicama *Escherichia coli* tehnologijom rekombinantne DNK i zatim konjugiran s polietilenglikolom (PEG).

** Koncentracija iznosi 20 mg/ml ako se uključi i PEG.

Potentnost ovog lijeka ne smije se uspoređivati s potentnošću drugih pegiliranih ili nepegiliranih proteina iste terapijske skupine. Za više informacija vidjeti dio 5.1.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 30 mg sorbitola (E420) (vidjeti dio 4.4).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

Bistra, bezbojna otopina za injekciju.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Skraćenje trajanja neutropenije i smanjenje incidencije febrilne neutropenije u odraslih bolesnika koji se liječe citotoksičnom kemoterapijom zbog maligne bolesti (izuzev kronične mijeloične leukemije i mijelodisplastičkih sindroma).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Pelgraz mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u onkologiji i/ili hematologiji.

Doziranje

Jednokratna doza lijeka Pelgraz od 6 mg (jedna napunjena štrcaljka) preporučuje se uz svaki kemoterapijski ciklus, najmanje 24 sata nakon primjene citotoksične kemoterapije.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Pelgraza u djece i adolescenata nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Bolesnici s oštećenom bubrežnom funkcijom

Ne preporučuje se promjena doze u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom, uključujući i one s terminalnim stadijem bolesti bubrega.

Način primjene

Pelgraz je namijenjen za supkutanu primjenu.

Injekcije je potrebno primijeniti supkutanim putem u bedro, abdomen ili nadlakticu.

Za uputu o rukovanju s lijekom prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv primijenjenog lijeka mora se jasno evidentirati.

Akutna mijeloična leukemija (AML)

Ograničeni klinički podaci upućuju na usporediv učinak pegfilgrastima i filgrastima na vrijeme potrebno za oporavak od teške neutropenije u bolesnika s *de novo* AML-om (vidjeti dio 5.1). Međutim, dugoročni učinci pegfilgrastima na AML nisu ustanovljeni, stoga se lijek mora primjenjivati s oprezom u toj populaciji bolesnika.

Faktor stimulacije rasta granulocita može potaknuti rast mijeloičnih stanica *in vitro*, a slični učinci mogu se vidjeti i kod nekih nemijeloičnih stanica *in vitro*.

Sigurnost i djelotvornost pegfilgrastima nije ispitivana u bolesnika s mijelodisplastičnim sindromom, kroničnom mijeloičnom leukemijom te u bolesnika sa sekundarnom AML-om, stoga se lijek ne smije primjenjivati u tih bolesnika. Osobitu pozornost treba obratiti na razlikovanje dijagnoze blastične transformacije u kroničnoj mijeloičnoj leukemiji od AML-a.

Sigurnost i djelotvornost primjene pegfilgrastima u bolesnika s *de novo* AML-om mlađih od 55 godina s citogenetskim nalazom t(15;17) nisu utvrđeni.

Nisu provedena ispitivanja sigurnosti i djelotvornosti pegfilgrastima u bolesnika koji primaju visokodoznu kemoterapiju. Ovaj lijek se ne smije koristiti kako bi se povisila doza citotoksične kemoterapije iznad doza utvrđenih režima doziranja.

Plućne nuspojave

Plućne nuspojave, posebice intersticijska upala pluća, prijavljene su nakon primjene faktora stimulacije rasta granulocita (G-CSF). Većem riziku mogu biti izloženi bolesnici koji su nedavno preboljeli plućne infiltrate ili upalu pluća (vidjeti dio 4.8).

Pojava plućnih simptoma, kao što su kašalj, vrućica i dispneja, povezanih s radiološkim znacima plućnih infiltrata i pogoršanjem funkcije pluća uz povišen broj neutrofila mogu biti početni znaci sindroma respiratornog distresa u odraslih (engl. *adult respiratory distress syndrome*, ARDS). U takvim slučajevima prema procjeni liječnika primjenu pegfilgrastima treba prekinuti i primijeniti odgovarajuće liječenje (vidjeti dio 4.8).

Glomerulonefritis

Prijavljen je glomerulonefritis u bolesnika koji su primali filgrastim i pegfilgrastim. Općenito su se slučajevi glomerulonefritisa riješili nakon smanjenja doze ili prestanka primjene filgrastima i pegfilgrastima. Preporučuje se praćenje rezultata analize urina.

Sindrom povećane propusnosti kapilara

Sindrom povećane propusnosti kapilara prijavljen je nakon primjene faktora stimulacije rasta granulocita, a karakteriziraju ga hipotenzija, hipoalbuminemija, edemi i hemokoncentracija. Bolesnike koji razviju sindrom povećane propusnosti kapilara mora se pažljivo nadzirati i primijeniti uobičajenu simptomatsku terapiju, koja može uključivati i potrebu za intenzivnim liječenjem (vidjeti dio 4.8).

Splenomegalija i ruptura slezene

Nakon primjene pegfilgrastima prijavljeni su obično asimptomatski slučajevi splenomegalije i slučajevi rupture slezene, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8). Zbog toga veličinu slezene treba pažljivo nadzirati (npr. klinički pregled, ultrazvuk). Mogućnost rupture slezene treba uzeti u obzir u bolesnika koji se žale na bol u lijevom gornjem dijelu abdomena ili vrhu ramena.

Trombocitopenija i anemija

Liječenje pegfilgrastimom u monoterapiji ne isključuje razvoj trombocitopenije niti anemije uslijed liječenja punom dozom mijelosupresivne kemoterapije prema propisanom rasporedu. Preporučuje se redovito praćenje broja trombocita i hematokrita. Potreban je poseban oprez pri primjeni pojedinačnih ili kombiniranih kemoterapeutika za koje se zna da uzrokuju tešku trombocitopeniju.

Anemija srpastih stanica

Krize srpastih stanica povezane su s primjenom pegfilgrastima u bolesnika koji imaju nasljedno obilježje srpastih stanica ili bolest srpastih stanica (vidjeti dio 4.8). Stoga liječnici trebaju s oprezom prepisivati pegfilgrastim u bolesnika s nasljednim obilježjem srpastih stanica ili s bolesti srpastih stanica, pažljivo pratiti odgovarajuće kliničke i laboratorijske parametre te paziti na moguću povezanost ovog lijeka s povećanjem slezene i vazookluzivnom krizom.

Leukocitoza

Broj leukocita od $100 \times 10^9/L$ ili više primijećen je u manje od 1 % bolesnika koji su primali pegfilgrastim. Nisu prijavljene nuspojave koje bi se mogle izravno pripisati tom stupnju leukocitoze. Takav je porast broja leukocita prolazan, tipično se uočava od 24 do 48 sati nakon primjene lijeka i u skladu je s farmakodinamičkim učincima ovog lijeka. U skladu s kliničkim učincima i mogućnošću razvoja leukocitoze, tijekom trajanja liječenja treba redovito kontrolirati broj leukocita. Ako broj leukocita nakon očekivane najniže vrijednosti prelazi $50 \times 10^9/L$, liječenje ovim lijekom treba odmah prekinuti.

Preosjetljivost

Kod bolesnika liječenih pegfilgrastimom prijavljena je preosjetljivost, uključujući anafilaktičke reakcije, koja se može javiti kod prvog ili sljedećeg liječenja. Liječenje pegfilgrastimom se mora trajno prekinuti u bolesnika koji razviju klinički značajnu preosjetljivost. Pegfilgrastim se ne smije

primjenjivati kod bolesnika s preosjetljivosti na pegfilgrastim ili filgrastim u anamnezi. Ako dođe do ozbiljne alergijske reakcije, treba primijeniti odgovarajuću terapiju te pažljivo pratiti stanje bolesnika kroz nekoliko dana.

Imunogenost

Kao i kod svih terapijskih proteina, postoji mogućnost izazivanja imunološkog odgovora. Stopa stvaranja antitijela protiv pegfilgrastima je u pravilu niska. Vezujuća antitijela pojavljuju se kao što se očekuje kod svih bioloških lijekova, međutim do sada nisu povezana s neutralizirajućom aktivnosti.

Aortitis

Nakon primjene filgrastima ili pegfilgrastima u zdravih ispitanika i bolesnika s rakom prijavljen je aortitis. Simptomi koji su se javljali su vrućica, bol u trbuhu, malaksalost, bol u leđima i povišeni upalni markeri (npr. C-reaktivni protein i broj bijelih krvnih stanica). U većini slučajeva aortitis je dijagnosticiran CT snimkom i obično se povlačio nakon prekida primjene filgrastima ili pegfilgrastima. Vidjeti također dio 4.8.

Mobilizacija perifernih krvotvornih matičnih stanica

Sigurnost i djelotvornost Pelgraza u mobilizaciji krvotvornih matičnih stanica u bolesnika ili zdravih darivatelja nije odgovarajuće ispitana.

Ostale posebne mjere opreza

Povećana hematopoetska aktivnost koštane srži kao odgovor na terapiju faktorima rasta povezana je s prolaznim pozitivnim nalazima pri dijagnostičkom snimanju koštane srži. To treba imati na umu prilikom interpretacije dobivenih nalaza snimanja koštane srži.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 50 mg sorbitola u jednoj jedinici volumena, što odgovara 30 mg po dozi od 6 mg.

Pelgraz sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 6 mg, tj. zanemarive količine natrija.

Svi bolesnici

Pokrov igle napunjene štrcaljke sadrži suhu prirodnu gumu (derivat lateksa), koja može uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Zbog moguće osjetljivosti brzo dijelećih mijeolidnih stanica na citotoksičnu kemoterapiju, pegfilgrastim treba primijeniti najmanje 24 sata nakon primjene citotoksične kemoterapije. U kliničkim se ispitivanjima pegfilgrastim sigurno primjenjivao 14 dana prije kemoterapije. Istodobna primjena Pelgraza i kemoterapijskog lijeka nije procijenjena u bolesnika. Na životinjskim modelima se pokazalo da je istodobna primjena pegfilgrastima i 5-fluorouracila (5-FU) ili drugih antimetabolita potencirala mijelosupresiju.

Moguće interakcije s drugim hematopoetskim faktorima rasta i citokinima nisu posebno ispitivane u kliničkim ispitivanjima.

Potencijal za interakciju s litijem, koji također potiče otpuštanje neutrofila, nije posebno istraživano. Nema dokaza da bi takva interakcija bila štetna.

Sigurnost i djelotvornost Pelgraza nisu ispitivani u bolesnika koji primaju kemoterapiju povezanu s odgođenom mijelosupresijom, npr. nitrozoureju.

Nisu provedena specifična ispitivanja interakcija ili metabolizma, no klinička ispitivanja nisu upućivala na interakciju pegfilgrastima s bilo kojim drugim lijekovima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni pegfilgrastima u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Ne preporučuje se koristiti pegfilgrastim tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nema dovoljno podataka o izlučivanju pegfilgrastima/metabolita u majčino mlijeko u ljudi. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Nužno je donijeti odluku o tome treba li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja pegfilgrastimom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Pegfilgrastim nije utjecao na sposobnost reprodukcije ili plodnost mužjaka i ženki štakora nakon što su dobivali tjedne kumulativne doze, otprilike 6 do 9 puta više od doza preporučenih za ljude (procjena temeljem površine tijela) (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Pegfilgrastim ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave bile su bol u kostima (vrlo često $\geq 1/10$) i mišićno-koštana bol (često $\geq 1/100$ do $< 1/10$). Bol u kostima je uglavnom bila blaga do umjerena, prolazna i u većine bolesnika se mogla kontrolirati standardnim analgeticima.

Reakcije preosjetljivosti, uključujući osip na koži, urtikariju, angioedem, dispneju, eritem, navale crvenila i hipotenziju, javljale su se tijekom prvog ili sljedećeg liječenja pegfilgrastimom (manje često $\geq 1/1000$ do $< 1/100$). U bolesnika koji primaju pegfilgrastim mogu se javiti ozbiljne alergijske reakcije, uključujući anafilaksiju (manje često) (vidjeti dio 4.4).

Sindrom povećane propusnosti kapilara, koji može biti životno ugrožavajući ukoliko se ne počne liječiti na vrijeme, prijavljen je manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) u bolesnika s rakom koji su na kemoterapiji nakon primjene faktora stimulacije rasta granulocita; vidjeti dio 4.4 i dio „Opis odabranih nuspojava“ ispod.

Splenomegalija, obično asimptomatska, je manje česta.

Manje često su nakon primjene pegfilgrastima prijavljeni slučajevi rupture slezene, uključujući i slučajeve sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4).

Manje često su prijavljene plućne nuspojave, uključujući intersticijsku upalu pluća, plućni edem, plućne infiltrate i plućnu fibrozu. Manje često su ovi slučajevi rezultirali respiratornim zatajenjem ili ARDS-om, koji mogu imati smrtni ishod (vidjeti dio 4.4).

Izolirani slučajevi krize srpastih stanica prijavljeni su u bolesnika koji imaju nasljedno obilježje srpastih stanica ili bolest srpastih stanica (manje često) (vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

Podaci u sljedećoj tablici prikazuju nuspojave prijavljene tijekom kliničkih ispitivanja i spontanog prijavljivanja. Unutar svake kategorije učestalosti, nuspojave su navedene prema ozbiljnosti od najozbiljnijih prema manje ozbiljnima.

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Nuspojave				
	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥ 1/100 do < 1/10)	Manje često (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rijetko (≥ 1/10 000 do < 1/1000)	Vrlo rijetko (< 1/10 000)
Poremećaji krvi i limfnog sustava		Trombocitopenija ¹ Leukocitoza ¹	Kriza srpastih stanica ² , Splenomegalija ² Ruptura slezene ²		
Poremećaji imunološkog sustava			Reakcije preosjetljivosti; Anafilaksija		
Poremećaji metabolizma i prehrane			Povišena razina mokraćne kiseline		
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja ¹				
Krvožilni poremećaji			Sindrom povećane propusnosti kapilara ¹	Aortitis	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			Sindrom respiratornog distresa u odraslih ² ; Plućne nuspojave (intersticijska upala pluća, plućni edem, plućni infiltrati i plućna fibroza) Hemoptiza	Plućno krvarenje	
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina ¹				
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Sweetov sindrom (akutna febrilna dermatitoza) ^{1,2} ; Kožni vaskulitis ^{1,2}		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Bol u kostima	Mišićno-koštana bol (mijalgija, artralgijska bol u udovima, bol u leđima, mišićno-koštana bol, bol u vratu)			

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Nuspojave				
	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥ 1/100 do < 1/10)	Manje često (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rijetko (≥ 1/10 000 do < 1/1000)	Vrlo rijetko (< 1/10 000)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava				Glomerulonefritis ²	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Bol na mjestu injiciranja ¹ Ne-kardijalna bol u prsištu	Reakcije na mjestu injiciranja ²		
Pretrage			Povišena razina laktat-dehidrogenaze i alkalne fosfataze ¹ ; Prolazno povišenje vrijednosti testova jetrene funkcije za ALT ili AST ¹		

¹ Vidjeti dio „Opis odabranih nuspojava“ ispod.

² Ove su nuspojave uočene nakon stavljanja lijeka u promet, ali ne i u randomiziranim, kontroliranim kliničkim ispitivanjima u odraslih bolesnika. Kategorija učestalosti je procijenjena statističkim izračunom na temelju 1576 bolesnika koji su pegfilgrastim primali u devet randomiziranih kliničkih ispitivanja.

Opis odabranih nuspojava

Manje često su prijavljeni slučajevi Sweetova sindroma, iako u nekim slučajevima ulogu u tome može imati i podležeća hematološka zloćudna bolest.

U bolesnika liječenih pegfilgrastimom zabilježeni su manje česti slučajevi kožnog vaskulitisa. Mehanizam nastanka vaskulitisa u bolesnika koji primaju pegfilgrastim nije poznat.

Reakcije na mjestu injiciranja, uključujući eritem na mjestu injiciranja (manje često), kao i bol na mjestu injiciranja (često), javljale su se prilikom prvog ili sljedećeg liječenja pegfilgrastimom.

Prijavljeni su česti slučajevi leukocitoze (broj leukocita > 100 x 10⁹/l) (vidjeti dio 4.4).

Reverzibilna, blaga do umjerena povišenja razine mokraćne kiseline i alkalne fosfataze, bez povezanih kliničkih učinaka, bila su manje česta. Reverzibilna, blaga do umjerena povišenja razina laktat dehidrogenaze bez povezanih kliničkih učinaka bila su manje česta u bolesnika koji su dobivali pegfilgrastim nakon citotoksične kemoterapije.

U bolesnika koji su primali kemoterapiju često su primijećeni mučnina i glavobolja.

Manje često su u bolesnika, koji su nakon citotoksične kemoterapije primili pegfilgrastim, zabilježeni slučajevi povišenja vrijednosti testova jetrene funkcije za alanin aminotransferaze (ALT) ili aspartat aminotransferaze (AST). Ta povišenja su prolazna i vraćaju se na početne vrijednosti.

Prijavljeni su česti slučajevi trombocitopenije.

Slučajevi sindroma povećane propusnosti kapilara uz primjenu faktora stimulacije rasta granulocita prijavljeni su nakon stavljanja lijeka na tržište. Obično su se javili u bolesnika s uznapredovalom

malignom bolesti, sepsom, bolesnika koji su uzimali kemoterapiju s više lijekova ili bolesnika na aferezi (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Iskustvo u djece je ograničeno. Primijećena je veća učestalost ozbiljnih nuspojava u mlađe djece, u dobi 0-5 godina (92 %) u odnosu na stariju djecu, u dobi 6-11 godina (80 %) i 12-21 godina (67 %), odnosno odrasle. Najčešće prijavljena nuspojava bila je bol u kostima (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Jednokratna doza od 300 µg/kg primijenjena je supkutano ograničenom broju zdravih dobrovoljaca i bolesnika s rakom pluća ne-malih stanica bez pojave ozbiljnih reakcija. Nuspojave su bile slične onima koje se javljaju kod nižih doza pegfilgrastima.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunostimulatori, faktor stimulacije kolonija; ATK oznaka: L03AA13

Pelgraz je biosličan lijek. Detaljne informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

Ljudski faktor stimulacije rasta granulocita (G-CSF) je glikoprotein, koji regulira stvaranje i otpuštanje neutrofila iz koštane srži. Pegfilgrastim je kovalentni konjugat rekombinantnog ljudskog G-CSF-a (r-metHuG-CSF) s jednom molekulom PEG-a od 20 kd. Pegfilgrastim je oblik filgrastima produljenog djelovanja uslijed smanjenog bubrenog klirensa. Dokazano je da pegfilgrastim i filgrastim imaju jednak mehanizam djelovanja i dovode do znatnog porasta broja neutrofila u perifernoj krvi unutar 24 sata te manjeg porasta broja monocita i/ili limfocita. Slično kao i kod filgrastima, neutrofili nastali kao odgovor na pegfilgrastim imaju normalnu ili poboljšanu funkciju, kako je pokazano ispitivanjima kemotaktičke i fagocitne funkcije. Kao i drugi hematopoetski faktori rasta, G-CSF pokazuje *in vitro* stimulirajuća svojstva na ljudske endotelne stanice. G-CSF može potaknuti rast mijeloidnih stanica, uključujući zloćudne stanice, *in vitro*, a slični učinci mogu se primijetiti i na nekim nemijeloidnim stanicama *in vitro*.

U dva randomizirana, dvostruko slijepa, pivotalna ispitivanja u bolesnika s rakom dojke visokog rizika, stadij II-IV podvrgnutih mijelosupresivnoj kemoterapiji koja se sastojala od doksorubicina i docetaksela, primjena pegfilgrastima, u pojedinačnoj dozi jednom po ciklusu, smanjila je trajanje neutropenije i učestalost pojave febrilne neutropenije slično kao dnevna primjena filgrastima (medijan od 11 dnevnih primjena). Bez potpore faktorom rasta primijećeno je da takav režim rezultira srednjim trajanjem neutropenije 4. stupnja od 5 do 7 dana te incidenciju pojave febrilne neutropenije od 30 do 40 %. U jednom ispitivanju (n = 157), u kojemu je primjenjivana fiksna doza pegfilgrastima od 6 mg, srednje vrijeme trajanja neutropenije 4. stupnja u skupini koja je primala pegfilgrastim iznosilo je 1,8 dana, a 1,6 dana u skupini koja je primala filgrastim (razlika od 0,23 dana, 95 % CI – 0,15, 0,63). Tijekom cijelog ispitivanja stopa febrilne neutropenije u bolesnika liječenih pegfilgrastimom iznosila je 13 %, a 20 % u bolesnika liječenih filgrastimom (razlika 7 %, 95 % CI od -19 %, 5 %). U drugom ispitivanju (n=310), u kojemu je primjenjivana doza prilagođena tjelesnoj težini (100 µg/kg), srednje trajanje neutropenije 4.

stupnja u skupini liječenoj pegfilgrastimom iznosilo je 1,7 dana, u usporedbi s 1,8 dana u skupini liječenoj filgrastimom (razlika 0,03 dana, 95 % CI -0,36, 0,30). Ukupna stopa febrilne neutropenije u bolesnika liječenih pegfilgrastimom iznosila je 9 %, a 18 % u bolesnika liječenih filgrastimom (razlika 9 %, 95 % CI od -16,8 %, -1,1 %).

U placebo kontroliranom, dvostruko slijepom ispitivanju provedenom u bolesnica s karcinomom dojke, ispitivan je učinak pegfilgrastima na incidenciju pojave febrilne neutropenije nakon primjene kemoterapijskog režima povezanog s razvojem febrilne neutropenije sa stopom od 10-20 % (docetaksel 100 mg/m² svaka 3 tjedna tijekom 4 ciklusa). Randomizirano je 928 bolesnica tako da primaju ili pojedinačnu dozu pegfilgrastima ili placebo približno 24 sata (2. dan) nakon svakog kemoterapijskog ciklusa. Incidencija febrilne neutropenije bila je niža u bolesnicama randomiziranih u grupu koja je dobivala pegfilgrastima u usporedbi s bolesnicama koje su dobivale placebo (1 % prema 17 %, p < 0,001). Incidencija bolničkog liječenja i intravenske primjene antiinfektivnih lijekova, povezanog s kliničkom dijagnozom febrilne neutropenije, bila je niža u skupini liječenoj pegfilgrastimom nego u skupini koja je primala placebo (1 % prema 14 %, p < 0,001 te 2 % prema 10 %, p < 0,001).

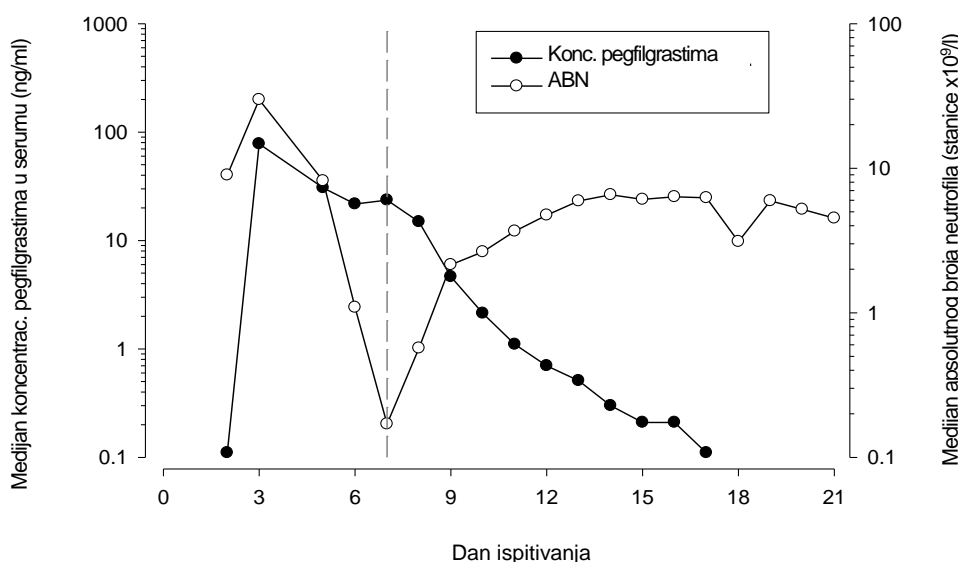
U malom (n = 83), randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju faze II, u bolesnika s *de novo* AML-om liječenih kemoterapijom uspoređivan je pegfilgrastim (pojedinačna doza od 6 mg) s filgrastimom, primjenjivanim tijekom indukcijske kemoterapije. Medijan vremena oporavka od teške neutropenije procijenjen je na 22 dana u obje skupine. Dugoročni ishod nije ispitivan (vidjeti dio 4.4).

U fazi II (n = 37) multicentričnog, randomiziranog, otvorenog ispitivanja pedijatrijskih bolesnika sa sarkomom koji su primali 100 µg/kg pegfilgrastima nakon 1. ciklusa kemoterapije vinkristinom, doksorubicinom i ciklofosfamidom (VAdriaC/IE) uočeno je dulje trajanje teške neutropenije (neutrofili < 0,5 x 10⁹) u mlađe djece u dobi od 0-5 godina (8,9 dana) u odnosu na stariju djecu u dobi 6-11 i 12-21 godine (6 odnosno 3,7 dana) te u odnosu na odrasle. Dodatno je primijećena i veća incidencija febrilne neutropenije u mlađe djece u dobi od 0-5 godina (75 %) u usporedbi sa starijom djecom u dobi od 6-11 i 12-21 godine (70 % odnosno 33 %) odnosno odraslima (vidjeti dio 4.8 i 5.2).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon jednokratne supkutane doze pegfilgrastima vršna se koncentracija pegfilgrastima u serumu postiže 16 do 120 sati nakon doziranja, a koncentracija pegfilgrastima u serumu održava se tijekom razdoblja neutropenije nakon mijelosupresivne kemoterapije. Eliminacija pegfilgrastima je nelinearna s obzirom na dozu; povećanjem doze smanjuje se klirens pegfilgrastima u serumu. Čini se da se pegfilgrastim uglavnom eliminira klirensom posredovanim neutrofilima, koji postaje zasićen pri višim dozama. U skladu sa samoregulirajućim mehanizmom klirensa, koncentracija pegfilgrastima u serumu brzo opada s početkom oporavka neutrofila (vidjeti sliku 1).

Slika 1. Profil medijana vrijednosti koncentracije pegfilgrastima u serumu i apsolutnog broja neutrofila (ABN) u bolesnika koji se liječe kemoterapijom nakon jedne injekcije od 6 mg



Zbog mehanizma klirensa koji posreduju neutrofili ne očekuje se da bi oštećena funkcija jetre ili bubrega utjecala na farmakokinetiku pegfilgrastima. U otvorenom ispitivanju pojedinačne doze (n = 31) različiti stadiji oštećenja funkcije bubrega, uključujući terminalni stadij bolesti, nisu utjecali na farmakokinetiku pegfilgrastima.

Starije osobe

Ograničeni podaci ukazuju da je farmakokinetika pegfilgrastima u starijih ispitanika (> 65 godina) slična kao i u odraslih.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika pegfilgrastima ispitivana je u 37 pedijatrijskih bolesnika sa sarkomom koji su primali 100 µg/kg pegfilgrastima nakon završetka kemoterapije po protokolu VAdriaC/IE. Djeca u najmlađoj dobnoj skupini (0 – 5 godina) imala su veću srednju ekspoziciju pegfilgrastimu (AUC) (\pm standardno odstupanje) ($47,9 \pm 22,5$ µg·hr/ml) u odnosu na stariju djecu u dobi od 6 – 11, odnosno 12 – 21 godine ($22,0 \pm 13,1$ µg·hr/ml te $29,3 \pm 23,2$ µg·hr/ml) (vidjeti dio 5.1). Uz iznimku najmlađe dobne skupine (0 – 5 godina), srednji AUC pedijatrijskih bolesnika bio je sličan onom odraslih bolesnika s visokorizičnim rakom dojke stadij II–IV, koji su primali 100 µg/kg pegfilgrastima nakon završetka terapije doksorubicinom/docetakselom (vidjeti dio 4.8 i 5.1).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci dobiveni konvencionalnim ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza pokazuju očekivane farmakološke učinke, uključujući povećanje broja leukocita, mijeloičnu hiperplaziju u koštanoj srži, ekstramedularnu hematopoezu i povećanje slezene.

U potomstvu skotnih štakora kojima je supkutano primijenjen pegfilgrastim nisu primijećene nuspojave, ali se pokazalo da je pegfilgrastim u zečeva uzrokovao embrionalnu/fetalnu toksičnost (gubitak embrija) pri kumulativnim dozama koje su bile oko 4 puta veće od preporučene doze za ljude, no isto se nije pokazalo kod primjene doza koje odgovaraju preporučenoj dozi za ljude. Ispitivanja provedena u štakora pokazala su da pegfilgrastim može proći kroz posteljicu. Ispitivanja provedena u štakora ukazala su i na to da supkutana primjena pegfilgrastima nema utjecaja na reproduktivne sposobnosti, plodnost, ciklus estrusa, dane između parenja i koitusa i intrauterino preživljavanje. Važnost ovih nalaza za ljude nije poznata.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev acetat*
sorbitol (E420)
polisorbat 20
voda za injekcije

*Natrijev acetat nastaje titracijom ledene acetatne kiseline s natrijevim hidroksidom.

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima, osobito ne s otopinama natrijevog klorida.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Pelgraz se može izložiti sobnoj temperaturi (ne višoj od 25 °C, ± 2 °C) jednokratno, tijekom razdoblja od najviše 72 sata. Pelgraz ostavljen na sobnoj temperaturi dulje od 72 sata se mora ukloniti.

Ne zamrzavati. Slučajno jednokratno izlaganje temperaturama zamrzavanja u razdoblju kraćem od 24 sata ne utječe nepovoljno na stabilnost Pelgraza.

Spremnik čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Napunjena štrcaljka (staklo tipa I) s fiksno pričvršćenom iglom za injekciju od nehrđajućeg čelika, sa sigurnosnim štitnikom za iglu.

Pokrov igle napunjene štrcaljke sadrži suhu prirodnu gumu (vidjeti dio 4.4).

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 0,6 ml otopine za injekciju. Veličina pakiranja: jedna napunjena štrcaljka s jastučićem natopljenim alkoholom, u blister pakiranju.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prije uporabe, potrebno je provjeriti sadrži li otopina Pelgraza vidljive čestice. Injicirati se smije samo bistra, bezbojna otopina.

Presnažno protresanje može prouzročiti agregaciju pegfilgrastima te ga tako učiniti biološki neaktivnim.

Prije injiciranja pričekajte da napunjena štrcaljka dosegne sobnu temperaturu.

Uporaba napunjene štrcaljke sa sigurnosnim štitnikom za iglu

Sigurnosni štitnik za iglu prekriva iglu nakon injiciranja kako bi se spriječila ozljeda ubodom igle. To ne utječe na normalno funkcioniranje štrcaljke. Polako i jednoliki potišćite klip sve dok ne primijenite cijelu dozu i dok se klip ne može dalje potisnuti. Zadržavajući pritisak na klip, izvucite štrcaljku iz kože bolesnika. Kada otpustite klip, sigurnosni štitnik za iglu će prekriti iglu.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1313/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. rujna 2018

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE
SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adrese proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove
- prilikom svake izmjene sustava upravljanja rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera

korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Pelgraz 6 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
pegfilgrastim

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 6 mg pegfilgrastima u 0,6 ml (10 mg/ml) otopine za injekciju.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev acetat, sorbitol (E420), polisorbat 20, voda za injekcije. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju
1 napunjena štrcaljka + 1 jastučić natopljen alkoholom

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za supkutanu primjenu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Izbjegavajte snažno protresanje.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1313/001

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

pelgraz 6 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:

SN:

NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA ŠTRCALJKI

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Pelgraz 6 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
pegfilgrastim
supkutana primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6 mg

6. DRUGO

Accord

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Pelgraz 6 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki pegfilgrastim

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovo pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Pelgraz i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Pelgraz
3. Kako primjenjivati lijek Pelgraz
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Pelgraz
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Pelgraz i za što se koristi

Pelgraz sadrži djelatnu tvar pegfilgrastim. Pegfilgrastim je bjelančevina dobivena biotehnološkim postupkom u bakteriji *E.coli*. Pripada grupi bjelančevina naziva citokini i vrlo je sličan prirodnoj bjelančevini (faktor stimulacije rasta kolonije granulocita) koju stvara Vaše vlastito tijelo.

Pelgraz se primjenjuje za smanjenje trajanja neutropenije (smanjenog broja bijelih krvnih stanica) i pojave febrilne neutropenije (smanjeni broj bijelih krvnih stanica praćen vrućicom), koji se mogu javiti uslijed primjene citotoksične kemoterapije (lijekova koji uništavaju brzorastuće stanice). Bijele krvne stanice su važne jer pomažu tijelu u borbi protiv infekcija. Te su stanice vrlo osjetljive na kemoterapiju koja može uzrokovati smanjenje njihovog broja u Vašem tijelu. Ako se broj bijelih krvnih stanica znatno smanji, u tijelu ih neće ostati dovoljno za borbu protiv bakterija te se može povećati rizik od infekcija.

Liječnik Vam je propisao lijek Pelgraz za poticanje funkcije koštane srži (dio kosti koji stvara krvne stanice) kako bi stvorila više bijelih krvnih stanica za borbu tijela protiv infekcija.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Pelgraz

Nemojte primjenjivati lijek Pelgraz

- ako ste alergični na pegfilgrastim, filgrastim ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije primjene Pelgraza ako:

- imate alergijsku reakciju koja uključuje slabost, pad krvnog tlaka, otežano disanje, oticanje lica (anafilaksa), crvenilo i navale crvenila, osip na koži ili područja kože koja svrbe;
- ste alergični na lateks. Kapica na igli napunjene štrcaljke sadrži derivat lateksa koji može uzrokovati teške alergijske reakcije;
- počnete kašljati, imate vrućicu ili otežano disanje. To može biti znak akutnog sindroma respiratornog distresa u odraslih (ARDS);
- imate jednu od sljedećih ili kombinaciju sljedećih nuspojava:
 - oticanje ili podbuhlost, što može biti povezano s rjeđom učestalošću mokrenja, otežano disanje, oticanje trbuha i osjećaj punoće, te opći osjećaj umora.Ovo mogu biti znakovi stanja koje se zove „sindrom povećane propusnosti kapilara" koji uzrokuje izlaženje krvi iz malih krvnih žila unutar tijela. Pogledajte dio 4.
- osjetite bol u gornjem lijevom dijelu trbuha ili u vrhu ramena. To može biti znak problema sa slezenom (povećanje slezene);
- ste nedavno imali ozbiljniju infekciju pluća (upalu pluća), tekućinu u plućima (edem pluća), upalne procese u području pluća (intersticijska bolest pluća) ili neuobičajeni rendgenski nalaz pluća (plućna infiltracija);
- imate saznanje o poremećenom broju krvnih stanica (npr. povećanje broja bijelih krvnih stanica ili anemija) ili smanjeni broj krvnih pločica koji može uzrokovati poremećaje u zgrušavanju (trombocitopenija). Vaš liječnik će možda pratiti pobliže Vaše stanje;
- bolujete od anemije srpastih stanica. Vaš liječnik će možda pratiti pobliže Vaše stanje;
- primijetite iznenadne znakove alergije kao što su osip, svrbež ili koprivnjača na koži, oticanje lica, usana, jezika ili drugih dijelova tijela, nedostatak zraka, piskanje ili otežano disanje, to bi mogli biti znakovi teške alergijske reakcije.

Vaš će liječnik redovito provjeravati Vašu krv i mokraću jer Pelgraz može oštetiti sitne filtere unutar Vaših bubrega (glomerulonefritis).

Trebate porazgovarati sa svojim liječnikom o riziku razvoja nekog od oblika raka krvi. Ukoliko imate ili postoji neposredna opasnost od razvoja oblika raka krvi, ne biste trebali primjenjivati Pelgraz, osim u slučaju da je to savjet Vašeg liječnika.

Upala aorte (velike krvne žile koja prenosi krv iz srca u tijelo) rijetko je zabilježena u bolesnika s rakom i zdravih darivatelja. Simptomi mogu uključivati vrućicu, bol u trbuhu, malaksalost, bol u leđima i povišene upalne markere (npr. C-reaktivni protein i broj bijelih krvnih stanica). Ako osjetite ove simptome, obavijestite svog liječnika.

Gubitak odgovora na pegfilgrastim

Ukoliko primijetite gubitak odgovora na liječenje pegfilgrastimom ili nemogućnost održavanja odgovora, Vaš će liječnik istražiti razloge zašto se to događa, uključujući i mogućnost nastanka antitijela koja neutraliziraju aktivnost pegfilgrastima.

Djeca i adolescenti

Sigurnost i djelotvornost Pelgraza u djece još nije utvrđena. Obratite se liječniku ili ljekarniku za savjet prije uzimanja bilo kojih lijekova.

Drugi lijekovi i Pelgraz

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek. Pelgraz nije ispitan u trudnica. Obavezno recite Vašem liječniku:

- ako ste trudni;
- ako sumnjate da ste trudni; ili
- ako planirate imati dijete.

Ukoliko zatrudnite tijekom primjene Pelgraza, molimo obavijestite liječnika.

Ako primjenjujete lijek Pelgraz, morate prekinuti s dojenjem, osim ako Vaš liječnik ne savjetuje drugačije.

Upravljanje vozilima i strojevima

Pelgraz ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Pelgraz sadrži sorbitol (E420) i natrijev acetat

Ovaj lijek sadrži 50 mg sorbitola u jednoj jedinici volumena, što odgovara 30 mg po dozi od 6 mg.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 6 mg, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati lijek Pelgraz

Pelgraz se primjenjuje u odraslih osoba starijih od 18 godina.

Uvijek primijenite lijek Pelgraz točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Uobičajena doza je 6 mg primijenjena jednom potkožnom injekcijom (injekcija pod kožu) pomoću napunjene štrcaljke, koja se mora dati najmanje 24 sata nakon posljednje doze kemoterapije na kraju svakog kemoterapijskog ciklusa.

Ne tresite snažno Pelgraz jer to može utjecati na njegovu aktivnost.

Samostalno davanje lijeka Pelgraz

Vaš liječnik može odlučiti da će Vam biti pogodnije ako si sami injicirate lijek Pelgraz. Vaš će Vam liječnik ili medicinska sestra pokazati kako ćete si injicirati lijek. Ako niste prošli obuku od strane liječnika ili medicinske sestre, nemojte samostalno pokušavati injicirati lijek.

Dodatne upute o tome kako samostalno injicirati lijek nalaze se u nastavku, ali pravilno liječenje Vaše bolesti zahtijeva blisku i stalnu suradnju s Vašim liječnikom.

Ako niste sigurni kako da samostalno injicirate lijek ili imate pitanja, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri za pomoć.

Kako samostalno primijeniti injekciju lijeka Pelgraz?

Injekciju ćete si trebati dati u tkivo neposredno ispod kože. To je poznato kao supkutana (potkožna) injekcija. Injekcije ćete trebati primjenjivati svaki dan u približno isto vrijeme.

Oprema koju trebate

Da biste si dali potkožnu injekciju trebat ćete sljedeće:

- napunjenu štrcaljku lijeka Pelgraz;
- jastučić natopljen alkoholom.

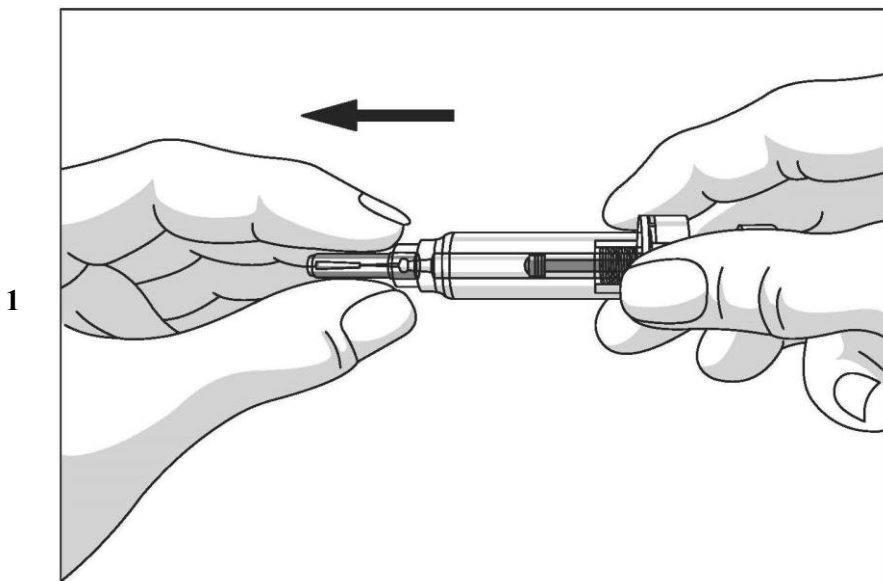
Što morate napraviti prije nego si date potkožnu injekciju lijeka Pelgraz?

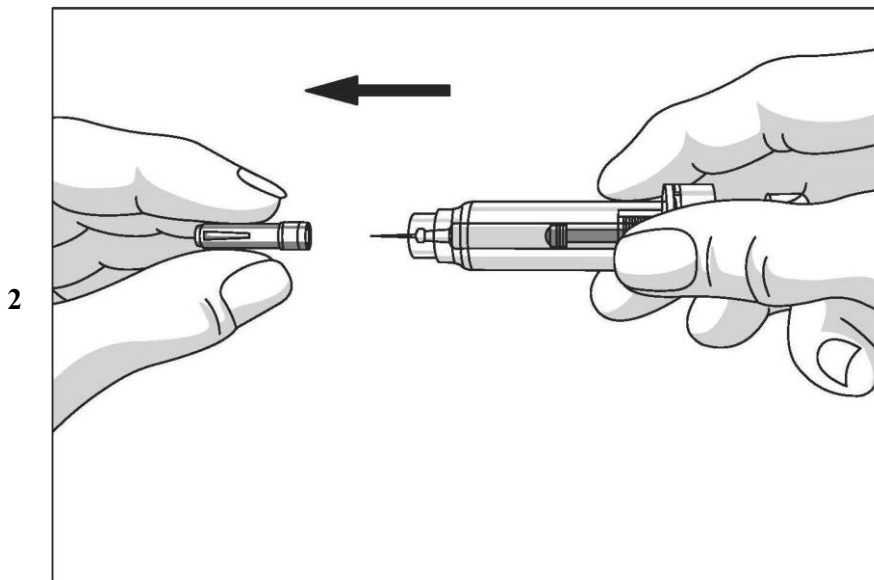
1. Uzmite napunjenu štrcaljku iz hladnjaka.
2. Nemojte skidati pokrov s igle sve dok ne budete spremni za primjenu injekcije.
3. Provjerite rok valjanosti na naljepnici napunjene štrcaljke (EXP). Ne uzimajte lijek ako je istekao zadnji dan navedenog mjeseca, ako je lijek bio izvan hladnjaka dulje od 72 sata ili ako je na neki drugi način istekao.
4. Provjerite izgled lijeka Pelgraz. Mora biti bistra i bezbojna tekućina. Ne smijete primijeniti otopinu lijeka ako sadrži čestice.
5. Za ugodniju primjenu injekcije, ostavite napunjenu štrcaljku da stoji 30 minuta dok ne postigne sobnu temperaturu ili je držite u rukama nekoliko minuta. Ne zagrijavajte Pelgraz na bilo koji drugi način (na primjer, ne zagrijavajte ga u mikrovalnoj pećnici ili vrućoj vodi).
6. **Temeljito operite ruke.**
7. Pronađite udobno, dobro osvijetljeno mjesto i stavite sve što trebate tako da Vam je pri ruci (napunjenu štrcaljku i jastučić natopljen alkoholom).

Kako pripremiti injekciju lijeka Pelgraz?

Prije nego primijenite injekciju lijeka Pelgraz morate učiniti sljedeće:

1. Držite štrcaljku i nježno skinite pokrov igle bez odvijanja. Povucite ravno kao što je prikazano na slikama 1 i 2. Nemojte dodirivati iglu niti gurati klip.



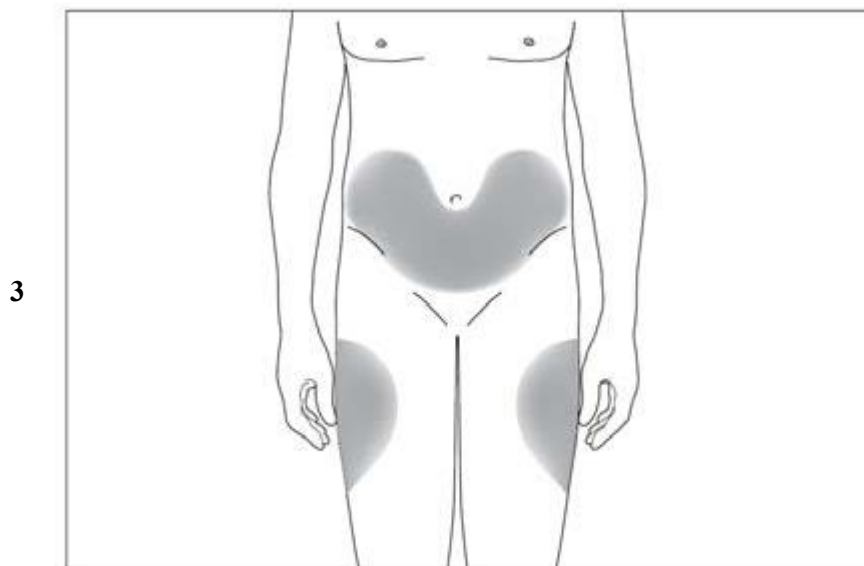


2. Možda primijetite mali mjehurić zraka u napunjenoj štrcaljki. Ne morate uklanjati mjehurić zraka prije ubrizgavanja injekcije. Ubrizgavanje otopine koja sadrži mjehurić je bezopasno.
3. Sada možete upotrijebiti napunjenu štrcaljku.

Na koje mjesto trebate primijeniti injekciju?

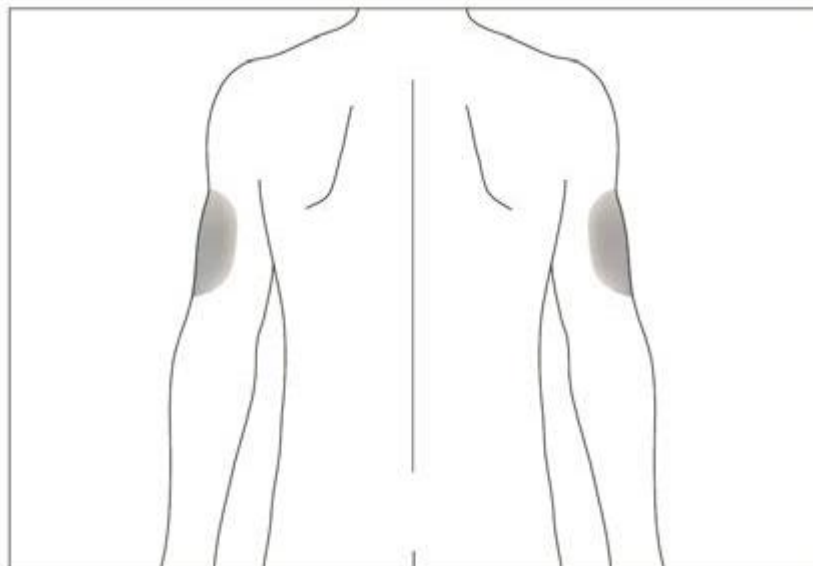
Najprikladnija mjesta za samostalnu primjenu injekcije su:

- gornji dio bedara; te
- trbuh, osim područja oko pupka (vidjeti sliku 3).



Ako Vam netko drugi daje injekciju, ona se može primijeniti i na stražnji dio nadlaktica (vidjeti sliku 4).

4

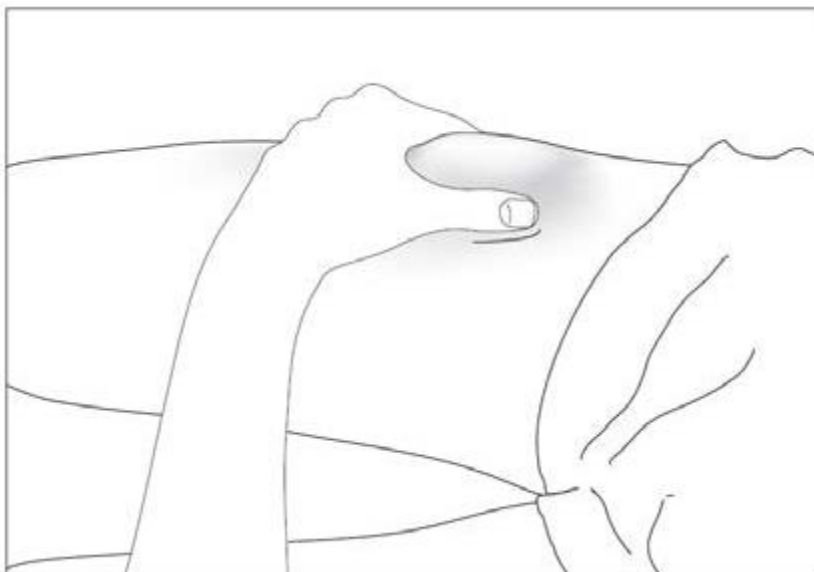


Bolje je mijenjati mjesto injiciranja svaki dan da se izbjegne mogućnost pojave bolnosti na ponavljanom mjestu primjene.

Kako primijeniti injekciju?

- a. Dezinficirajte kožu na mjestu injiciranja jastučićem natopljenim alkoholom te nakon toga uhvatite kožu između palca i kažiprsta, bez stiskanja (vidjeti sliku 5).

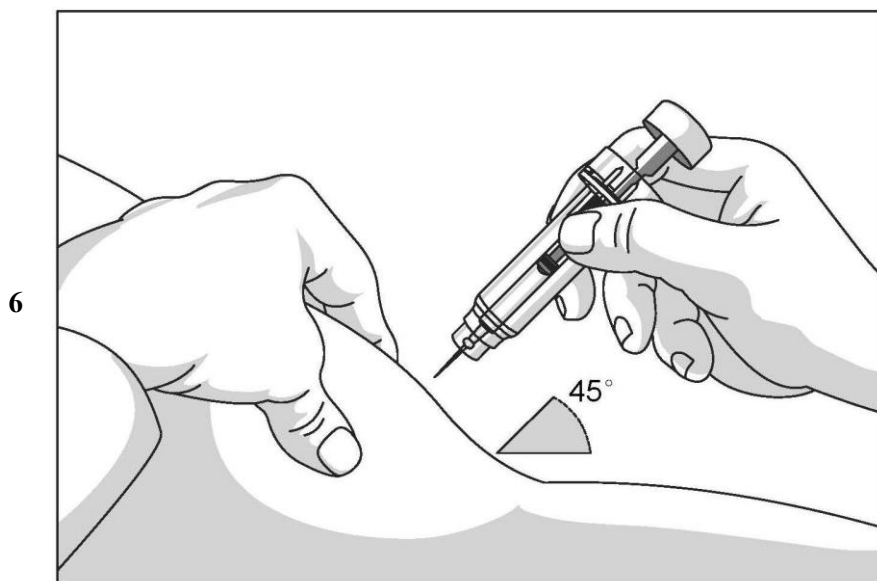
5



Napunjena štrcaljka sa sigurnosnim štitnikom za iglu

- b. Uvedite iglu do kraja u kožu kako Vam je pokazala medicinska sestra ili liječnik (vidjeti sliku 6).
- c. Malo povucite klip kako biste provjerili da niste pogodili krvnu žilu. Ako ugledate krv u štrcaljki, izvucite iglu i ponovno je uvedite na drugo mjesto.
- d. Uvijek držite nabor kože između prstiju te polako i jednolike potiskujte klip pritišćući prstima obod štrcaljke dok ne primijenite cijelu dozu i dok se klip ne bude mogao dalje potisnuti. Nemojte otpustiti pritisak na klip!
- e. Nakon ubrizgavanja tekućine izvucite iglu držeći štrcaljku pod istim kutom i zadržavajući pritisak na klipu, a zatim pustite nabor kože. Zaštitni naglavak automatski će prekriti iglu i začut

ćete „klik“, što potvrđuje da je sigurnosni štitnik aktiviran (vidjeti sliku 7). Sigurnosni štitnik za iglu neće se aktivirati ako ne ubrizgate cijelu dozu.



Zapamtite

Ako imate bilo kakvih problema, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri za pomoć i savjet.

Zbrinjavanje upotrijebljenih štrcaljki

Štrcaljku zbrinite prema uputama liječnika, ljekarnika ili medicinske sestree.

Ako primijenite više Pelgraza nego što biste trebali

Ako primijenite više Pelgraza nego što ste trebali, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Pelgraz

Ako sami injicirate lijek i zaboravili ste si dati svoju dozu Pelgraza, upitajte liječnika kada biste trebali injicirati sljedeću dozu.

Ako prestanete primijenjivati Pelgraz

Vaš liječnik će Vam reći kada ćete prestati primijenjivati Pelgraz. Sasvim je uobičajeno nekoliko ciklusa liječenja Pelgrazom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, Pelgraz može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Recite odmah svom liječniku ako imate neku od navedenih nuspojava ili kombinaciju navedenih nuspojava:

- oticanje ili podbuhlost koji mogu biti povezani s rjeđim mokrenjem, teškoće disanja, oticanje trbuha i osjećaj punoće te opći osjećaj umora. Ovi simptomi se obično brzo razvijaju.

Ovo mogu biti simptomi manje čestog (može se javiti u do 1 na 100 osoba) stanja koje se naziva „sindrom povećane propusnosti kapilara“, koji uzrokuje izlaženje krvi iz malih krvnih žila unutar tijela i zahtijeva hitnu liječničku pomoć.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- bol u kostima. Liječnik će Vam savjetovati što uzeti kako biste ublažili bol u kostima.
- mučnina i glavobolje.

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- bol na mjestu primjene injekcije.
- bolovi općenito te bolovi u zglobovima i mišićima.
- bol u prsnoj koži koja nije posljedica bolesti srca ili srčanog udara.
- moguće su i promjene u krvi, ali one će se otkriti prilikom rutinskih krvnih pretraga. Broj bijelih krvnih stanica može nakratko porasti. Broj trombocita može pasti što može dovesti do nastanka modrica.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):

- reakcije alergijskog tipa, uključujući crvenilo i navale crvenila, osip na koži, izdignuta područja kože koja svrbe.
- ozbiljne alergijske reakcije, uključujući anafilaksiju (slabost, pad krvnog tlaka, otežano disanje, oticanje lica).
- povećanje slezene.
- prsnuće slezene. Neki slučajevi prsnuća slezene su imali smrtni ishod. Ako osjetite bol u gornjoj lijevoj strani trbuha ili bol u lijevom ramenu važno je da se odmah obratite svom liječniku jer to može upućivati na problem sa slezenom.
- problemi s disanjem. Molimo obavijestite svog liječnika ako kašljete, imate vrućicu ili otežano dišete.
- Sweetov sindrom (ljubičaste, izdignute, bolne promjene na udovima, i ponekad i na licu i na vratu, praćene vrućicom) se pojavljivao, no i drugi faktori u tome mogu imati ulogu.
- kožni vaskulitis (upala krvnih žila kože).
- oštećenje sitnih filtera unutar bubrega (glomerulonefritis).
- crvenilo na mjestu primjene injekcije.
- abnormalni rezultati krvnih pretraga (laktat dehidrogenaza, mokraćna kiselina i alkalna fosfataza).

- abnormalni rezultati krvnih pretraga povezanih s jetrom (alanin aminotransferaza i aspartat aminotransferaza).
- iskašljavanje krvi (hemoptiza).

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- upala aorte (velike krvne žile koja prenosi krv iz srca u tijelo), vidjeti dio 2.
- krvarenje iz pluća (plućno krvarenje).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Pelgraz

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici štrcaljke iza oznake „Rok valjanosti“/„EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Pelgraz se može izložiti sobnoj temperaturi (ne višoj od 25 °C, ± 2 °C) jednokratno, tijekom razdoblja od najviše 72 sata. Pelgraz ostavljen na sobnoj temperaturi dulje od 72 sata se mora baciti. Za sva pitanja o čuvanju lijeka obratite se liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku.

Ne zamrzavati. Slučajno jednokratno izlaganje temperaturama zamrzavanja u razdoblju kraćem od 24 sata ne utječe nepovoljno na stabilnost Pelgraza.

Napunjenu štrcaljku čuvati u kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je zamućen ili ako u njemu uočite čestice.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Pelgraz sadrži

- Djelatna tvar je pegfilgrastim. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 6 mg pegfilgrastima u 0,6 ml otopine.
- Pomoćne tvari su natrijev acetat, sorbitol (E420), polisorbitat 20 i voda za injekcije (vidjeti dio 2).

Kako Pelgraz izgleda i sadržaj pakiranja

Pelgraz je bistra bezbojna otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki s iglom za injekciju. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 0,6 ml otopine.

Pelgraz je dostupan u pakiranjima koja sadrže 1 napunjenu štrcaljku, s fiksiranim sigurnosnim štitnikom za iglu u pojedinačnim blister pakiranjima i jedan jastučić natopljen alkoholom.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Ostali izvori informacija

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Pelgraz ne sadrži konzervanse. Zbog potencijalnog rizika od mikrobiološke kontaminacije, štrcaljke s lijekom Pelgraz namijenjene su isključivo jednokratnoj uporabi.

Ne zamrzavati. Slučajno jednokratno izlaganje temperaturama zamrzavanja u razdoblju kraćem od 24 sata ne utječe nepovoljno na stabilnost Pelgraza. U slučaju izlaganja lijeka temperaturama zamrzavanja u razdoblju dužem od 24 sata ili višekratnog zamrzavanja, Pelgraz se NE smije koristiti.

Kako bi se poboljšala sljedivost lijekova koji sadrže faktore stimulacije granulocitnih kolonija, naziv lijeka (Pelgraz) i broj serije primijenjene štrcaljke mora se jasno evidentirati u bolesnikovoj medicinskoj dokumentaciji.

Uporaba napunjene štrcaljke sa sigurnosnim štitnikom za iglu

Sigurnosni štitnik za iglu pokriva iglu nakon injiciranja kako bi se spriječila ozljeda ubodom igle. To ne utječe na normalno funkcioniranje štrcaljke. Polako i jednolike potišćite klip sve dok ne primijenite cijelu dozu i dok se klip ne može dalje potisnuti. Zadržavajući pritisak na klipu, izvucite štrcaljku iz kože bolesnika. Kada otpustite klip, sigurnosni štitnik za iglu će prekriti iglu.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.