

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pelgraz 6 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pilnšļirce satur 6 mg pegfilgrastima* (pegfilgrastim) 0,6 ml šķīduma injekcijām. Proteīna koncentrācija ir 10 mg/ml**.

* Ražo *Escherichia coli* šūnās, izmantojot DNS rekombinanto tehnoloģiju, kam seko savienošana ar polietilēnglikolu (PEG).

** Koncentrācija ir 20 mg/ml, ja ir iekļauta PEG grupa.

Šo zāļu potenci nevajadzētu salīdzināt ar cita tās pašas terapeitiskās klases pegilēta vai nepegilēta proteīna potenci. Sīkāku informāciju skatīt 5.1. apakšpunktā.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra pilnšļirce satur 30 mg sorbīta (E420) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām pilnšļircē.

Dzidrs, bezkrāsains šķīdums injekcijām.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Neitropēnijas ilguma un febrilās neitropēnijas sastopamības samazināšanai pieaugušiem pacientiem, kam ļaundabīgos audzējus (izņemot hronisku mieloleikozi un mielodisplastiskos sindromus) ārstē ar citotoksisko ķīmijterapiju.

4.2. Devas un lietošanas veids

Pelgraz terapiju uzsāk un uzrauga ārsti, kam ir pieredze onkoloģijā un/vai hematoloģijā.

Devas

Katram ķīmijterapijas kursam iesaka vienu 6 mg Pelgraz devu (viena pilnšļirce), ko lieto vismaz 24 stundas pēc citotoksiskās ķīmijterapijas.

Īpašas populācijas

Pediatriskā populācija

Pelgraz drošums un efektivitāte bērniem un pusaudžiem vēl nav noteikta. Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, ieskaitot pacientus ar nieru slimību pēdējā stadijā, devas izmaiņas nav ieteicamas.

Lietošanas veids

Pelgraz paredzēts subkutānai lietošanai. Injekcijas jāievada subkutāni augšstilbā, vēderā vai augšdelmā.

Norādījumus par rīkošanos ar zālēm pirms ievadīšanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģiskās izcelsmes zāļu izsekojamību, ievadīto zāļu tirdzniecības nosaukums ir skaidri jāreģistrē.

Akūta mieloleikoze (AML)

Ierobežoti klīniskie dati liecina, ka pegfilgrastimam un filgrastimam ir salīdzināma ietekme uz smagas neitropēnijas atlabšanas laiku pacientiem ar *de novo* AML (skatīt 5.1. apakšpunktu). Tomēr pegfilgrastima ilgtermiņa iedarbība AML gadījumā nav noteikta, tāpēc šajā pacientu populācijā tā jālieto piesardzīgi.

Granulocītu kolonijas stimulējošais faktors var veicināt mieloīdo šūnu augšanu *in vitro*, un līdzīgu iedarbību var novērot dažās nemieloīdās šūnās *in vitro*.

Pegfilgrastima drošums un efektivitāte nav pētīta pacientiem ar mielodisplastisko sindromu, hronisku mielogēnu leikozi un pacientiem ar sekundāru AML; tādēļ to nedrīkst lietot šādiem pacientiem. Sevišķa vērība jāpievērš, lai atšķirtu hroniskas mieloleikozes blastu transformācijas diagnozi no AML.

Pegfilgrastima lietošanas drošums un efektivitāte nav noteikta *de novo* AML < 55 gadus veciem pacientiem ar citoģenētiku t(15;17).

Pegfilgrastima drošums un efektivitāte nav pētīta pacientiem, kuri saņem ķīmijterapiju lielās devās. Šīs zāles nedrīkst lietot, lai palielinātu citotoksiskās ķīmijterapijas devu virs noteiktās devu shēmas.

Pulmonālas nevēlamās blakusparādības

Pēc G-CSF lietošanas ziņots par nevēlamām pulmonālām reakcijām, īpaši intersticiālu pneimoniju. Augstāks risks ir pacientiem, kuriem nesen anamnēzē bijuši infiltrāti plaušās vai pneimonija (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pulmonālu pazīmju, tādu kā klepus, drudzis un dispnoja parādīšanās saistībā ar plaušu infiltrātu konstatāciju rentgenoloģiskā izmeklēšanā un plaušu darbības pasliktināšanos un palielinātu neitrofilu daudzumu var būt pirmās pieaugušo respiratorā distresa sindroma (*Adult Respiratory Distress Syndrome*, ARDS) pazīmes. Tādā gadījumā pegfilgrastima lietošana pēc ārsta ieskatiem ir jāpārtrauc un jāveic atbilstoša ārstēšana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Glomerulonefrīts

Par glomerulonefrītu ziņots pacientiem, kas saņem filgrastimu un pegfilgrastimu. Kopumā, glomerulonefrīts tika novērstis pēc devas samazināšanas vai filgrastima un pegfilgrastima lietošanas pārtraukšanas. Ieteicama urīna analīzes kontrole.

Kapilāru noplūdes sindroms

Pēc granulocītu koloniju stimulējošā faktora ievadīšanas ziņots par kapilāru noplūdes sindromu, ko raksturo hipotensija, hipoalbuminēmija, tūska un hemokoncentrācija. Pacienti, kuriem attīstās kapilāru noplūdes sindroma simptomi, rūpīgi jānovēro un viņiem jāveic standarta simptomātiska ārstēšana, kas var ietvert intensīvās aprūpes nepieciešamību (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Splenomegālija un liesas plīsums

Pēc pegfilgrastima lietošanas ziņots par parasti asimptomātiskiem splenomegālijas gadījumiem un liesas plīsuma gadījumiem, tai skaitā dažiem letāliem gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tāpēc rūpīgi jākontrolē liesas lielums (piemēram, klīniska izmeklēšana, izmeklēšana ar ultraskaņu). Liesas plīsuma diagnoze jāapsver, ja pacients ziņo par sāpēm vēdera kreisās puses augšdaļā vai par sāpēm pleca galā.

Trombocitopēnija un anēmija

Ārstēšana ar pegfilgrastimu vienu pašu neizslēdz trombocitopēniju un anēmiju, jo parakstītajā shēmā ir saglabāta pilna mielosupresīvās ķīmijterapijas deva. Ieteicams regulāri pārbaudīt trombocītu skaitu un hematokrītu. Īpaša uzmanība jāpievērš, lietojot atsevišķas vai kombinētās ķīmijterapijas zāles, par kuriem zināms, ka tie izraisa smagu trombocitopēniju.

Sirpjveida šūnu anēmija

Pacientiem ar sirpjveida šūnu iezīmi vai sirpjveida šūnu slimību sirpjveida šūnu krīzes bija saistītas ar pegfilgrastima lietošanu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tāpēc ārstiem jāievēro piesardzība, parakstot pegfilgrastimu pacientiem ar sirpjveida šūnu iezīmi vai sirpjveida šūnu slimību, jākontrolē atbilstoši klīniskie parametri un laboratoriskie rādītāji un jāpievērš uzmanība iespējamai šo zāļu saistībai ar liesas palielināšanos un asinsvadu okluzīvo krīzi.

Leikocitoze

Mazāk nekā 1% pacientu, kas saņem pegfilgrastimu, ir konstatēts $100 \times 10^9/l$ vai lielāks leikocītu skaits. Nav ziņots par nevēlamām blakusparādībām, kas būtu tieši saistāmas ar šo leikocitozes pakāpi. Šāds leikocītu skaita pieaugums ir pārejošs, ko parasti novēro 24-48 stundas pēc lietošanas, un tas atbilst šo zāļu farmakodinamiskai iedarbībai. Atbilstoši klīniskai iedarbībai un potenciālai leikocitozei terapijas laikā regulāri jāveic leikocītu skaita pārbaude. Ja leikocītu skaits pārsniedz $50 \times 10^9/l$ pēc paredzamās zemākās vērtības, šo zāļu lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

Hipersensitivitāte

Pacientiem, kuri ārstēti ar pegfilgrastimu, ziņots par paaugstinātu jutību, ieskaitot anafilaktiskas reakcijas, kas rodas, uzsākot vai turpinot ārstēšanu. Pacientiem ar klīniski nozīmīgu paaugstinātu jutību pegfilgrastima lietošana jāpārtrauc pilnībā. Nelietot pegfilgrastimu pacientiem ar paaugstinātu

jutību pret pegfilgrastimu vai filgrastimu anamnēzē. Ja rodas nopietna alerģiska reakcija, jāveic atbilstoša ārstēšana, pacientu rūpīgi kontrolējot vairākas dienas.

Imunogenitāte

Tāpat kā visu terapeitisko proteīnu gadījumā, pastāv imunogenitātes iespējamība. Antivienu veidošanās ātrums attiecībā uz pegfilgrastimu parasti ir mazs. Antivienu piesaistīšanās norisinās, kā sagaidāms, visām bioloģiskās izcelsmes zālēm; tomēr pašlaik tās nav bijušas saistītas ar neitralizējošu aktivitāti.

Aortīts

Ir ziņots par aortītu pēc filgrastima vai pegfilgrastima lietošanas veselām pētāmām personām un vēža pacientiem. Novērotie simptomi bija drudzis, sāpes vēderā, nespēks, sāpes mugurā un paaugstināts iekaisuma marķieru līmenis (piemēram, C reaktīvā olbaltuma līmenis un leukocītu skaits). Vairumā gadījumu aortītu diagnosticēja datortomogrāfijas izmeklējumos, un parasti tas izzuda pēc filgrastima vai pegfilgrastima lietošanas pārtraukšanas.

PBPC (*peripheral blood progenitor cells*) mobilizācija

Pelgraz drošums un efektivitāte asins šūnu priekšteču mobilizēšanā pacientiem vai veseliem donoriem nav adekvāti novērtēti.

Citi īpaši piesardzības pasākumi

Paaugstināta kaulu smadzeņu hemopoētiskā darbība kā atbildes reakcija pret terapiju ar augšanas faktoru ir saistīta ar pārejošu pozitīvu atradi kaulu radioloģiskajos izmeklējumos. Tas ir jāņem vērā, interpretējot kaulu radioloģisko izmeklējumu rezultātus.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur 50 mg sorbīta katrā tilpuma vienībā, kas ir līdzvērtīgi 30 mg 6 mg devā.

Pelgraz satur mazāk par 1 mmol (23 mg) nātrija katrā 6 mg devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Visi pacienti

Pilnšļirces adatas vāciņš satur sausu dabisko gumiju (lateksa atvasinājumu), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Sakarā ar ātri dalošos mieloīdo šūnu potenciālo jutību pret citotoksisko ķīmijterapiju, pegfilgrastims ir jālieto vismaz 24 stundas pēc citotoksiskās ķīmijterapijas. Klīniskajos pētījumos pegfilgrastims ir droši lietots 14 dienas pirms ķīmijterapijas. Pelgraz un jebkuru ķīmijterapijas zāļu vienlaicīga lietošana pacientiem nav novērtēta. Dzīvnieku modeļos Pegfilgrastima un 5-fluoruracila (5-FU) vai citu antimetabolītu vienlaicīga lietošana pastiprina mielosupresiju.

Klīniskajos pētījumos iespējamā mijiedarbība ar citiem hematopoētiskiem augšanas faktoriem un citokīniem nav īpaši pētīta.

Mijiedarbības ar litiju iespējamība, kas arī veicina neitrofilu atbrīvošanu, nav īpaši pētīta. Pierādījumu par šādas mijiedarbības kaitīgumu nav.

Pacientiem, kas saņem ķīmijterapiju, kura saistīta ar aizkavētu mielosupresiju, piemēram, nitrozourīnvielu, Pelgraz drošums un efektivitāte nav novērtēta.

Īpaši mijiedarbības vai metabolisma pētījumi nav veikti, tomēr klīniskie pētījumi nenorāda uz pegfilgrastima mijiedarbību ar citām zālēm.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Datu par pegfilgrastima lietošanu grūtniecēm nav vai tie ir ierobežoti. Pētījumos ar dzīvniekiem konstatēta reproduktīvā toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pegfilgrastims nav ieteicams grūtniecības laikā un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras nelieto kontracepciju.

Barošana ar krūti

Pietiekamas informācijas par pegfilgrastima/metabolītu izdalīšanos mātes pienā nav; nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Jāpieņem lēmums, vai nu pārtraukt bērna barošanu ar krūti, vai pārtraukt/ atturēties no pegfilgrastima terapijas, ņemot vērā ieguvumu bērnam no barošanas ar krūti un ieguvumu sievietei no terapijas.

Fertilitāte

Pegfilgrastims neietekmēja žurku tēviņu un mātīšu reproduktīvo funkciju vai auglību pie kumulatīvām nedēļas devām, kas bija apmēram 6 līdz 9 reizes lielākas nekā ieteicamā deva cilvēkam (pamatojoties uz ķermeņa virsmas laukumu) (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pegfilgrastims neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās blakusparādības bija kaulu sāpes (ļoti bieži $\geq 1/10$) un skeleta-muskuļu sāpes (bieži $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$). Kaulu sāpes parasti bija vieglas vai vidēji smagas, pārejošas, un lielākai daļai pacientu tās varēja kontrolēt ar standarta pretsāpju līdzekļiem.

Ārstēšanas ar pegfilgrastimu sākumā vai pēc tam bija paaugstinātas jutības veida reakcijas, ieskaitot izsitumus uz ādas, nātreni, angioedēmu, dispnoju, eritēmu, pietvīkumu un hipotensiju (retāk $\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$). Pacientiem, kuri lieto pegfilgrastimu, var rasties nopietnas alerģiskas reakcijas, ieskaitot anafilaksi (retāk) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Par kapilāru noplūdes sindromu, kas ārstēšanas atlikšanas gadījumā var būt dzīvībai bīstams, vēža pacientiem, kas saņem ķīmijterapiju pēc granulocītu koloniju stimulējošā faktora ievadīšanas ziņots retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); skatīt 4.4. apakšpunktu un sadaļu „Atsevišķu blakusparādību apraksts” zemāk.

Splenomegālija, parasti asimptomātiska, ir retāka.

Pēc pegfilgrastima lietošanas par liesas plīsumu, ieskaitot dažus letālus gadījumus, ziņots retāk (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Retāk ziņots par nevēlamām pulmonālām reakcijām, ieskaitot intersticiālu pneimoniju, plaušu tūsku, plaušu infiltrātus un plaušu fibrozi. Retākos gadījumos sekas bija elpošanas mazspēja vai ARDS, kas var būt letāls (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņots par atsevišķiem sirpjveida šūnu krīzes gadījumiem pacientiem ar sirpjveida šūnu iezīmi vai sirpjveida šūnu slimību (retāk sirpjveida šūnu pacientiem) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Blakusparādību saraksts tabulas veidā

Dati tabulā zemāk apraksta klīniskajos pētījumos ziņotās un spontāno ziņojumu blakusparādības. Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Blakusparādības				
	Ļoti bieži (≥ 1/10)	Bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10)	Retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100)	Reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000)	Ļoti reti (< 1/10 000)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Trombocitopēnija ¹ Leikocitoze ¹	Sirpjveida šūnu krīze ² Splenomegālija ² Liesas plīsums ²		
Imūnās sistēmas traucējumi			Paaugstinātas jutības reakcijas Anafilakse		
Vielmaiņas un uztures traucējumi			Urīnskābes līmeņa paaugstināšanās		
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes ¹				
Asinsvadu sistēmas traucējumi			Kapilāru noplūdes sindroms ¹	Aortīts	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			Pleaugušo respiratorā distresa sindroms ² Pulmonālas nevēlamas reakcijas (intersticiāla pneimonija, plaušu tūska, plaušu infiltrāti un plaušu fibroze) Hemoptīze	Plaušu asiņošana	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša ¹				
Ādas un zemādas audu bojājumi			Svīta sindroms (akūta febrila dermatoze) ^{1,2} Ādas vaskulīts ^{1,2}		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Kaulu sāpes	Skeleta-muskuļu sāpes (mialģija, artralģija, sāpes ekstremitātēs, sāpes mugurā, skeleta-muskuļu sāpes, kakla sāpes)			
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			Glomerulonefrīts ²		

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Blakusparādības				
	Ļoti bieži (≥ 1/10)	Bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10)	Retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100)	Reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000)	Ļoti reti (< 1/10 000)
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Sāpes injekcijas vietā ¹ Ne-kardiālas sāpes krūtīs	Reakcijas injekcijas vietā ²		
Izmeklējumi			Laktātdehidrogenāzes un sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās ¹ Pārejoša aknu funkcijas testu (<i>LFT</i>) paaugstināšanās ALAT un ASAT ¹		

¹ Skatīt sadaļu „Atsevišķu blakusparādību apraksts” zemāk.

² Šī blakusparādība tika konstatēta pēcreģistrācijas periodā, bet netika novērotas randomizētos, kontrolētos klīniskajos pētījumos pieaugušajiem. Biežuma kategorija tika novērtēta statistikas aprēķinā, kas pamatojās uz 1 576 pacientiem, kuri saņēma pegfilgrastimu deviņos randomizētos klīniskajos pētījumos.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Ziņots par retākiem Svīta sindroma gadījumiem, lai gan dažos gadījumos var būt nozīme hematoloģiskām ļaundabīgām pamatslimībām.

Ziņots par retākiem ādas vaskulīta gadījumiem pacientiem, kuri ārstēti ar pegfilgrastimu. Vaskulīta mehānisms pacientiem, kuri saņēma pegfilgrastimu, nav zināms.

Uzsākot ārstēšanu ar pegfilgrastimu vai pēc tam radās reakcijas injekcijas vietā, ieskaitot eritēmu injekcijas vietā (retāk), kā arī sāpes injekcijas vietā (bieža blakusparādība).

Ziņots par biežiem leukocitozes gadījumiem (leikocītu skaits > 100 x 10⁹/l) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Atgriezeniska, vieglas līdz vidējas pakāpes urīnskābes un sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās, kas nebija saistīta ar klīnisku iedarbību, bija retāka; atgriezeniska, vieglas līdz vidējas pakāpes laktātdehidrogenāzes līmeņa paaugstināšanās, kas nebija saistīta ar klīnisku iedarbību, bija retāka pacientiem, kas saņēma pegfilgrastimu pēc citotoksiskās ķīmijterapijas.

Slikta dūša un galvassāpes tika ļoti bieži novērotas pacientiem, kas saņēma ķīmijterapiju.

Pacientiem pēc pegfilgrastima saņemšanas, kas sekoja citotoksiskajai ķīmijterapijai, novēroja retāku aknu funkcijas testu (*LFT*) – alanīnaminotransferāzes (ALAT) un aspartātaminotransferāzes (ASAT) līmeņa paaugstināšanos. Šīs paaugstināšanās ir pārejošas un atgriežas sākotnējā līmenī.

Ziņots par biežiem trombocitopēnijas gadījumiem.

Pēcreģistrācijas periodā, lietojot granulocītu koloniju stimulējošo faktoru, ziņots par kapilāru noplūdes sindroma gadījumiem. Tie parasti radās pacientiem ar progresējošām ļaundabīgām slimībām, sepsi, lietojot vairākas ķīmijterapijas zāles, vai kuriem tika veikta aferēze (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Pieredze lietošanā bērniem ir ierobežota. Nopietnas nevēlamās reakcijas biežāk tika novērotas jaunākiem bērniem 0-5 gadu vecumā (92%), salīdzinot ar vecākiem bērniem attiecīgi 6-11 un 12-21 gada vecumā (80% un 67%), un pieaugušajiem. Visbiežākā ziņotā nevēlamā reakcija bija sāpes kaulos (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Vienreizējas 300 µg/kg devas subkutāni tika ievadītas ierobežotam skaitam veselu brīvprātīgo un pacientiem ar nesīkšūnu plaušu vēzi bez nopietnām nevēlamām reakcijām. Nevēlamie notikumi bija līdzīgi kā pacientiem, kuri saņem mazākas pegfilgrastima devas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnstimulatori, koloniju stimulējošie faktori; ATĶ kods: L03AA13

Pelgraz ir līdzīgas bioloģiskas izcelsmes zāles. Sīkāka informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

Cilvēku granulocītu koloniju stimulējošais faktors (G-CSF) ir glikoproteīns, kas regulē neitrofilu ražošanu un atbrīvošanu kaulu smadzenēs. Pegfilgrastims ir rekombinants cilvēku G-CSF (r-metHuG-CSF) kovalents konjugāts ar vienu 20 kd PEG molekulu. Pegfilgrastims ir filgrastima forma ar stabilu darbības ilgumu sakarā ar pazeminātu nieru klīrensu. Konstatēts, ka pegfilgrastims un filgrastims darbojas identiski, 24 stundu laikā ievērojami palielinot neitrofilu daudzumu perifērajās asinīs un nedaudz palielinot monocītu un/vai limfocītu skaitu. Līdzīgi kā filgrastima gadījumā, neitrofili, kas rodas kā atbildes reakcija uz pegfilgrastimu, darbojas normāli vai labāk, ko apliecina hemotaktiskās un fagocītiskās darbības testi. Konstatēts, ka G-CSF, tāpat kā citiem hematopoētiskajiem augšanas faktoriem, *in vitro* piemīt stimulējošas īpašības attiecībā uz cilvēku endoteliālajām šūnām. G-CSF var veicināt mieloīdo šūnu, ieskaitot ļaundabīgo šūnu, augšanu *in vitro*, un līdzīgu iedarbību var novērot attiecībā uz dažām nemieloīdajām šūnām *in vitro*.

Divos randomizētos, dubultmaskētos, galvenos pētījumos, kas veikti ar augsta riska II-IV stadijas krūts vēža pacientēm, kas saņēma mielosupresīvu ķīmijterapiju ar doksorubicīnu un docetakselu, vienas pegfilgrastima devas lietošana kursa laikā samazināja neitropēnijas ilgumu un febrilās neitropēnijas sastopamību tāpat, kā lietojot filgrastimu katru dienu (ievadot reizi dienā mediāni 11 dienas). Trūkstot augšanas faktoru atbalstam, ziņots, ka šīs shēmas rezultātā 4. pakāpes neitropēnijas vidējais ilgums ir 5-7 dienas un febrilās neitropēnijas sastopamība ir 30-40%. Vienā pētījumā (n = 157), kurā izmantoja fiksētu 6 mg pegfilgrastima devu, pegfilgrastima lietotāju grupā 4. pakāpes neitropēnijas vidējais ilgums bija 1,8 dienas, salīdzinot ar 1,6 dienām filgrastima lietotāju grupā (atšķirība 0,23 dienas, 95% TI -0,15; 0,63). Visa pētījuma laikā febrilā neitropēnija bija 13% pacientu, kuri lietoja pegfilgrastimu, salīdzinot ar 20% pacientu, kurus ārstēja ar filgrastimu (atšķirība 7%, 95% TI no -19%, 5%). Otrā pētījumā (n = 310), kurā lietoja ķermeņa masai pielāgotu devu (100 µg/kg), pegfilgrastima lietotāju grupā 4. pakāpes neitropēnijas vidējais ilgums bija 1,7 dienas, salīdzinot ar 1,8 dienām filgrastima lietotāju grupā (atšķirība 0,03 dienas, 95% TI -0,36; 0,30). Febrilā neitropēnija kopumā bija 9% pacientu, kurus ārstēja ar pegfilgrastimu, un 18% pacientu, kurus ārstēja ar filgrastimu (atšķirība 9%, 95% TI no -16,8%; -1,1%).

Placebo kontrolētā dubultmaskētā pētījumā ar krūts vēža pacientēm pegfilgrastima ietekmi uz febrilās neitropēnijas sastopamību novērtēja pēc ķīmijterapijas režīmiem, kuri 10-20% gadījumu saistās ar febrilo neitropēniju (docetaksels 100 mg/m² ik trešo nedēļu, 4 kursi). Devīni simti divdesmit astoņi pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vienu devu pegfilgrastima vai placebo aptuveni 24 stundas (otrā dienā) pēc ķīmijterapijas katrā kursā. Febrilās neitropēnijas sastopamība bija mazāka pacientiem, kas bija randomizēti pegfilgrastima saņemšanai, salīdzinot ar placebo grupu (1% salīdzinājumā ar 17%, $p < 0,001$). Hospitalizācijas sastopamība un intravenozu pretinfekcijas līdzekļu lietošana saistībā ar klīniski diagnosticētu febrilo neitropēniju bija mazāka pegfilgrastima grupā, salīdzinot ar placebo (1% salīdzinājumā ar 14%, $p < 0,001$; un 2% salīdzinājumā ar 10%, $p < 0,001$).

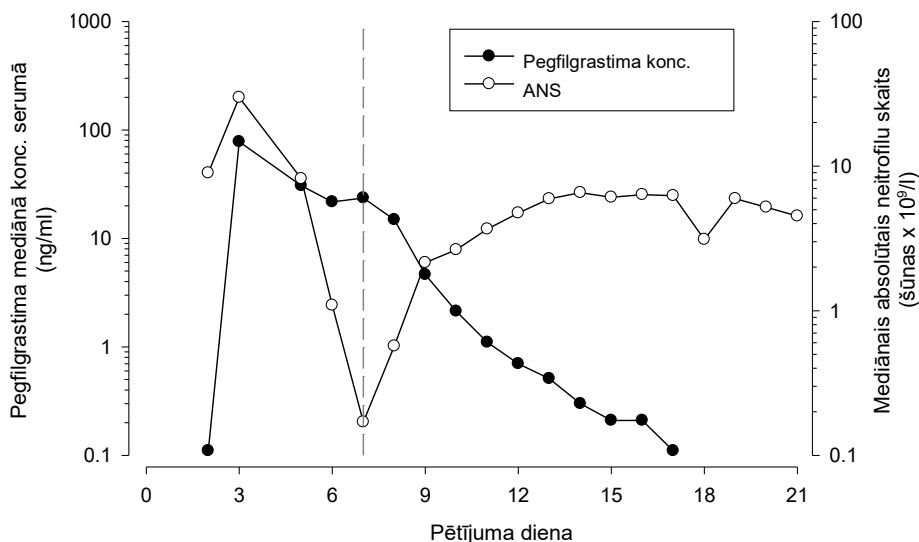
Nelielā II fāzes, randomizētā, dubultmaskētā pētījumā ($n = 83$) ar pacientiem, kas saņēma ķīmijterapiju sakarā ar *de novo* AML, salīdzināja pegfilgrastimu (viena 6 mg deva) ar filgrastimu, lietojot ķīmijterapijas indukcijas fāzē. Mediānais laiks, lai atlabtu no smagas neitropēnijas, tika vērtēts kā 22 dienas abās ārstēšanas grupās. Ilgtermiņa rezultāti netika pētīti (skatīt 4.4. apakšpunktu).

II fāzes ($n = 37$) daudzcentru, randomizētā, atklātā pētījumā pediatriem pacientiem ar sarkomu, kuri saņēma 100 µg/kg pegfilgrastima pēc ķīmijterapijas 1. kursa ar vinkristīnu, doksorubicīnu un ciklofosfamīdu (VAdriaC/IE), smagu neitropēniju (neitrofilu leikocītu skaits $< 0,5 \times 10^9$) novēroja ilgāk jaunākiem bērniem 0-5 gadu vecumā (8,9 dienas), salīdzinot ar vecākiem bērniem 6-11 gadu un 12-21 gada vecumā (attiecīgi 6 dienas un 3,7 dienas) un pieaugušajiem. Bez tam, lielāku febrilās neitropēnijas sastopamību novēroja jaunākiem bērniem 0-5 gadu vecumā (75%), salīdzinot ar vecākiem bērniem 6-11 gadu un 12-21 gada vecumā (attiecīgi 70% un 33%) un pieaugušajiem (skatīt 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pēc vienas subkutānas pegfilgrastima devas pegfilgrastima koncentrācija serumā sasniedz kulmināciju 16 līdz 120 stundas pēc devas ievadīšanas, un pegfilgrastima koncentrācija serumā saglabājas neitropēnijas laikā pēc mielosupresīvās ķīmijterapijas. Pegfilgrastima izvadīšana nav lineāra attiecībā pret devu; pegfilgrastima seruma klīrenss samazinās, palielinot devu. Šķiet, ka pegfilgrastimu galvenokārt izvada ar neitrofilu mediētu klīrensu, kas pie lielākām devām kļūst piesātināts. Atbilstoši pašregulējošam klīrensa mehānismam pegfilgrastima koncentrācija serumā strauji samazinās, kad sākas neitrofilu atgūšana (skatīt 1. attēlu).

1. attēls. Pegfilgrastima mediānās koncentrācijas serumā profils un absolūtais neitrofilu skaits (ANS) pacientiem, kas saņem ķīmijterapiju pēc vienas 6 mg injekcijas



Sakarā ar neitrofilu mediētu klīrensa mehānismu nav paredzams, ka pegfilgrastima farmakokinētiku varētu ietekmēt nieru vai aknu darbības traucējumi. Atklātā, vienas devas pētījumā ($n = 31$) dažādas

nieru darbības traucējumu pakāpes, ieskaitot nieru slimību pēdējā stadijā, neietekmēja pegfilgrastima farmakokinētiku.

Gados vecāki cilvēki

Ierobežoti dati liecina, ka pegfilgrastima farmakokinētiska gados vecākiem cilvēkiem (> 65 gadi) ir līdzīga pieaugušajiem.

Pediātriskā populācija

Pegfilgrastima farmakokinētika tika pētīta 37 pediātriskiem pacientiem ar sarkomu, kuri saņēma 100 µg/kg pegfilgrastimu pēc VAdriaC/IE ķīmijterapijas pabeigšanas. Pegfilgrastima vidējā iedarbība (AUC) (\pm standartnovirze) ($47,9 \pm 22,5$ µg h/ml) bija lielāka jaunākajā vecuma grupā (0-5 gadi) nekā vecākiem bērniem 6-11 gadu un 12-21 gada vecumā (attiecīgi $22,0 \pm 13,1$ µg h/ml un $29,3 \pm 23,2$ µg h/ml) (skatīt 5.1. apakšpunktu). Vidējais AUC bērniem, izņemot jaunāko vecuma grupu (0-5 gadi), bija līdzīgs kā pieaugušiem pacientiem ar augsta riska II-IV stadijas krūts vēzi un kuri saņēma 100 µg/kg pegfilgrastima pēc terapijas ar doksorubicīnu/docetakselu pabeigšanas. (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Preklīniskie dati, kas iegūti atkārtotu devu toksicitātes standartpētījumos, liecina par paredzamo farmakoloģisko iedarbību, tai skaitā leukocītu skaita palielināšanos, mieloīdo hiperplāziju kaulu smadzenēs, ekstramedulāru hematopoēzi un liesas palielināšanos.

Žurku mazuļiem, kas dzimuši žurkām, kurām grūsnības laikā subkutāni ir ievadīts pegfilgrastims, nav novērotas nevēlamas blakusparādības, bet trušiem pegfilgrastims ir izraisījis embrija/augļa toksicitāti (embrija zudumu) pie kumulatīvām devām, kas bija apmēram 4 reizes lielākas nekā ieteicamā deva cilvēkam, kādu nenovēroja, ja grūsniem trušiem ievadīja cilvēkam ieteikto devu. Pētot žurkas, konstatēja, ka pegfilgrastims var šķērsot placentu. Pētījumi ar žurkām liecināja, ka subkutāni ievadīts pegfilgrastims neietekmēja reproduktīvo funkciju, auglību, meklēšanās ciklus, dienas starp pārošanos un dzimumaktu un intrauterīno izdzīvošanu. Nav zināms, cik lielā mērā šie konstatētie fakti attiecas uz cilvēkiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrijs acetāts*
Sorbīts (E420)
Polisorbāts 20
Ūdens injekcijām

*Nātrijs acetātu iegūst, titrējot ledus etiķskābi ar nātrijs hidroksīdu.

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, īpaši ar nātrijs hlorīda šķīdumiem.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Pelgraz var atstāt istabas temperatūrā (kas nepārsniedz $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}$) maksimums vienu periodu, kas nav ilgāks par 72 stundām. Ja Pelgraz atstāj istabas temperatūrā ilgāk par 72 stundām, tas ir jāiznīcina.

Nesasaldēt. Pelgraz stabilitāti neietekmē nejauša sasaldēšana laika periodā, kas mazāks nekā 24 stundas.

Uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Pilnšļirce (I klases stikls) ar pastāvīgi pievienotu nerūsējošā tērauda injekcijas adatu ar adatas aizsargu.

Pilnšļirces adatas apvalks satur sausu dabisko gumiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Katra pilnšļirce satur 0,6 ml šķīduma injekcijām. Iepakojums pa vienai pilnšļircei blistera iepakojumā ar vienu spirta salveti.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Pelgraz šķīdums pirms lietošanas ir vizuāli jāpārbauda, vai nesatur redzamas daļiņas. Jāinjicē tikai tāds šķīdums, kas ir dzidrs un bezkrāsains.

Pārmērīga kratīšana var izraisīt pegfilgrastima agregāciju, padarot to bioloģiski neaktīvu.

Pirms injicēšanas ļaujiet pilnšļircei sasilt līdz istabas temperatūrai.

Izmantojiet pilnšļirci ar adatas aizsargu.

Adatas aizsargs nosedz adatu pēc injekcijas, lai nepieļautu saduršanos ar adatu. Tas neietekmē šļirces darbību. Lēnām un vienmērīgi spiediet virzuli līdz ir ievadīta visa deva, un virzuli vairs nav iespējams nospiegt. Turot virzuli nospiegtu, izņemiet šļirci no injekcijas vietas. Adatas aizsargs nosegs adatu, kad tiks atlaists virzulis.

Likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURI

EU/1/18/1313/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2018. gada 21. Septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;

- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pelgraz 6 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
pegfilgrastim

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pilnšļirce satur 6 mg pegfilgrastima 0,6 ml (10 mg/ml) šķīduma injekcijām.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija acetāts, sorbīts (E420), polisorbāts 20, ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām
1 pilnšļirce + 1 spirta salvete

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Izvairīties no spēcīgas kratīšanas.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.
Uzglabāt šļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1313/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

pelgraz 6 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
ETIĶETE ŠĻIRCEI**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pelgraz 6 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
pegfilgrastim
Subkutānai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6 mg

6. CITA

Accord

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Pelgraz 6 mg šķīdums injekcijām pilnšlircē pegfilgrastim

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajam blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Pelgraz un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Pelgraz lietošanas
3. Kā lietot Pelgraz
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Pelgraz
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Pelgraz un kādam nolūkam to lieto

Pelgraz satur aktīvo vielu pegfilgrastimu. Pegfilgrastims ir proteīns, ko producē *E coli* baktērijās, izmantojot biotehnoloģiju. Tas pieder proteīnu grupai, ko sauc par citokīniem, un ir ļoti līdzīgs dabiskajam proteīnam (granulocītu koloniju stimulējošs faktors), ko producē Jūsu organisms.

Pelgraz lieto, lai samazinātu neitropēnijas (mazs leikocītu skaits) ilgumu un febrilās neitropēnijas (mazs leikocītu skaits un drudzis) rašanos, ko var izraisīt citotoksiskā ķīmijterapija (zāles, kas iznīcina ātri augošas šūnas). Leikocītiem ir svarīga nozīme, jo tie palīdz organismam cīnīties ar infekciju. Šīs šūnas ir ļoti jutīgas pret ķīmijterapiju, kas var izraisīt to skaita samazināšanos Jūsu organismā. Ja leikocītu skaits ir mazs, to var nepietikt, lai organisms varētu cīnīties ar baktērijām, un Jums var būt paaugstināts infekciju risks.

Ārsts Jums ir parakstījis Pelgraz, lai rosinātu kaulu smadzenes (kaula daļa, kura producē asins šūnas) producēt vairāk leikocītu, kas palīdz organismam cīnīties ar infekciju.

2. Kas Jums jāzina pirms Pelgraz lietošanas

Nelietojiet Pelgraz šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret pegfilgrastimu, filgrastimu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Pelgraz lietošanas aprunājieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja Jums ir:

- alerģiska reakcija, ieskaitot vājumu, asinsspiediena pazemināšanos, apgrūtinātu elpošanu, sejas pietūkumu (anafilakse), apsārtumu un pietūkumu, izsitumi uz ādas un ādas laukumi ar niezi;

- alerģija pret lateksu. Pilnšļirces adatas uzgalis satur lateksa atvasinājumu un var izraisīt smagas alerģiskas reakcijas;
- klepus, drudzis un apgrūtināta elpošana. Tās var būt akūta respiratorā distresa sindroma (ARDS) pazīmes;
- kāda no šādām blakusparādībām vai to kombinācija:
 - pietūkums vai tūskainība, kas var būt saistīta ar retāku urinēšanu, apgrūtināta elpošana, vēdera pietūkums un pilnuma sajūta, un vispārējs nogurums.
 Tie var būt simptomi stāvoklim, ko sauc par "kapilāru noplūdes sindromu", kas organismā izraisa asiņu noplūdi no mazajiem asinsvadiem. Skatīt 4. punktu;
- sāpes vēdera kreisajā augšdaļā vai pleca galā. Tās var būt pazīmes liesas problēmām (splenomegālija);
- nesen bijusi nopietna plaušu infekcija (pneimonija), šķidrums plaušās (plaušu tūska), plaušu iekaisums (intersticiāla plaušu slimība) vai patoloģiska krūškurvja rentgenogramma (plaušu infiltrācija);
- informācija par jebkādam izmaiņām asins šūnu skaitā (piemēram, palielināts leikocītu skaits vai anēmija) vai samazinātu trombocītu skaitu, kas samazina asiņu spēju sarecēt (trombocitopēnija). Ārsts var vēlēties Jūs rūpīgāk uzraudzīt;
- sirpjveida šūnu anēmija. Ārsts var vēlēties rūpīgāk kontrolēt Jūsu stāvokli;
- pēkšņas alerģijas pazīmes, tādas kā izsitumi, nieze vai nātrene uz ādas, sejas, lūpu, mēles vai citu ķermeņa daļu pietūkums, elpas trūkums, sēkšana vai elpošanas traucējumi; tie var būt smagas alerģiskas reakcijas pazīmes.

Jūsu ārsts regulāri veiks asins un urīna analīzes, jo Pelgraz lietošana var izraisīt nieru filtrācijas traucējumus (glomerulonefrītu).

Jums jāaprunājas ar ārstu par asins vēža attīstības riskiem. Ja Jums attīstās vai var attīstīties asins vēzis, Jūs nedrīkstat lietot Pelgraz, ja vien to nav licis Jūsu ārsts.

Retos gadījumos ziņots par aortas (lielais asinsvads, kas transportē asinis no sirds uz ķermeni) iekaisumu, pacientiem ar vēzi un veselīgiem donoriem. Iespējamie simptomi var būt drudzis, sāpes vēderā, nespēks, sāpes mugurā un paaugstināts iekaisuma marķieru līmenis (piemēram, C reaktīvā olbaltuma līmenis un leikocītu skaits). Ja novērojat šos simptomus, pastāstiet ārstam.

Atbildes reakcijas zudums pret pegfilgrastīmu

Ja Jums nav atbildes reakcijas uz ārstēšanu ar pegfilgrastīmu vai neizdodas to saglabāt, ārsts pētīs iemeslus, tai skaitā, vai Jums nav izveidojušās antivielas, kas neitralizē pegfilgrastīma aktivitāti.

Bērni un pusaudži

Pelgraz drošums un efektivitāte, lietojot bērniem, līdz šim nav pierādīta. Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Citas zāles un Pelgraz

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Grūtniecēm nav veikti testi ar Pelgraz. Svarīgi informēt ārstu, ja:

- esat grūtniece;
- domājat, ka varētu būt grūtniece vai
- plānojat bērnu.

Ja Jums iestājas grūtniecība ārstēšanas ar Pelgraz laikā, lūdzu, informējiet savu ārstu.

Ja vien ārsts nav norādījis citādi, lietojot Pelgraz, bērna barošana ar krūti jāpārtrauc.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Pelgraz neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

Pelgraz satur sorbītu (E420) un nātrija acetātu

Šīs zāles satur 50 mg sorbīta katrā tilpuma vienībā, kas ir līdzvērtīgi 30 mg 6 mg devā.

Zāles satur mazāk par 1 mmol (23 mg) nātrija katrā 6 mg devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Pelgraz

Pelgraz ir paredzēta lietošanai pieaugušajiem no 18 gadu vecuma.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam. Ieteicamā deva ir viena 6 mg subkutāna injekcija (injekcija zem ādas), izmantojot pilnšļirci, un tā jāveic vismaz 24 stundas pēc pēdējās ķīmijterapijas devas katra ķīmijterapijas kursa beigās.

Nekratiet Pelgraz pārāk enerģiski, jo tas var ietekmēt zāļu aktivitāti.

Pelgraz injicēšana sev

Ārsts var izlemt, ka visērtāk būs, ja paši sev injicēsiet Pelgraz. Ārsts vai medmāsa Jums parādīs, kā injicēt sev. Nemēģiniet veikt injekciju, ja vien ārsts vai medmāsa nav Jūs īpaši apmācījuši.

Norādījumi par zāļu patstāvīgu injicēšanu ir sniegti zemāk, tomēr, lai slimība tiktu ārstēta pareizi, nepieciešama cieša un nepārtraukta sadarbība ar ārstu.

Ja neesat pārliecināts, vai pats spējat veikt injekciju, vai arī Jums ir kādi jautājumi, lūdziet palīdzību ārstam vai medmātai.

Kā man patstāvīgi injicēt Pelgraz?

Jums vajadzēs sev veikt injekciju audos, kas atrodas tieši zem ādas. To sauc par subkutānu injekciju. Jums būs jāinjicē zāles katru dienu vienā un tajā pašā laikā.

Nepieciešamie piederumi

Lai veiktu sev subkutānu injekciju, Jums būs vajadzīgi šādi piederumi:

- Pelgraz pilnšļirce;
- spirta salvete.

Kas jādara pirms Pelgraz subkutānas injicēšanas sev?

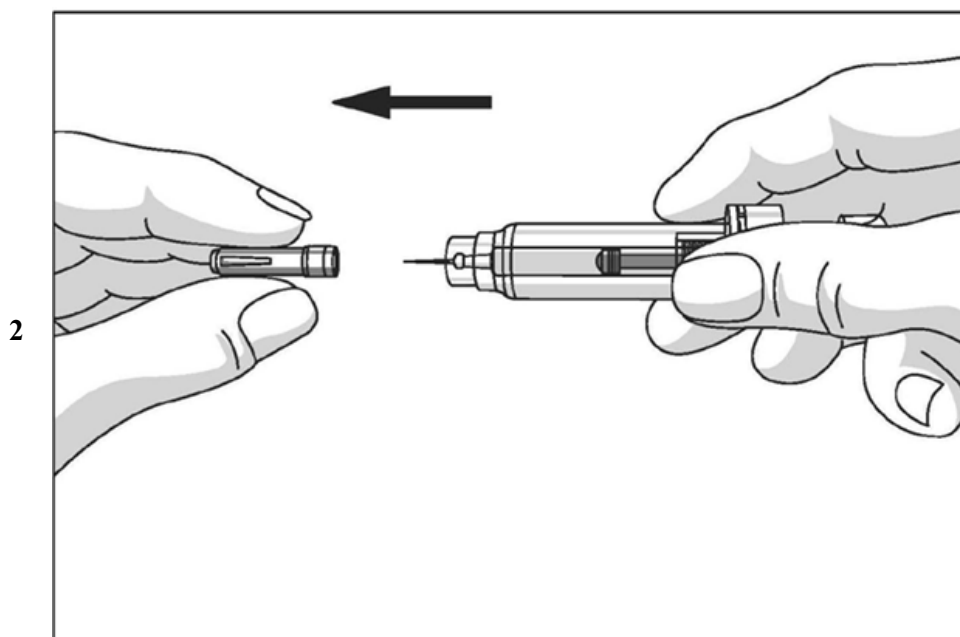
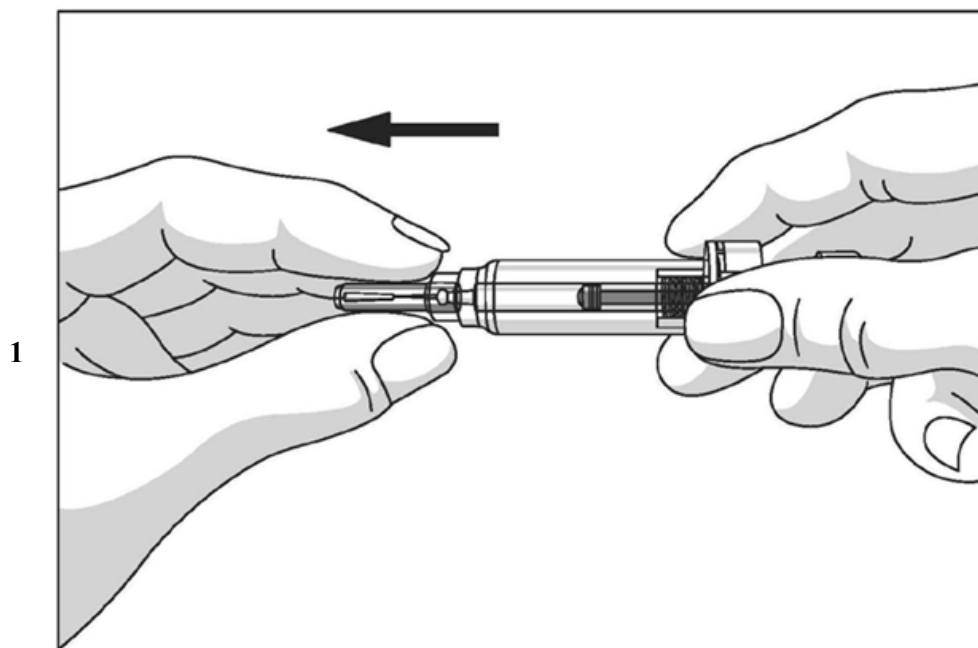
1. Izņemiet no ledusskapja pilnšļirci.
2. Nenoņemiet šļirces adatas uzgali pirms neesat sagatavojies injekcijai.
3. Pārbaudiet derīguma termiņu uz pilnšļirces marķējuma (EXP). Nelietojiet to, ja ir pagājusi norādītā mēneša pēdējā diena vai ja tā ir turēta ārpus ledusskapja ilgāk par 72 stundām vai ir citādi nederīga.
4. Pārbaudiet Pelgraz ārējo izskatu. Tam ir jābūt dzidram un bezkrāsainam šķidrumam. Ja tajā ir sīkas daļiņas, to nedrīkst lietot.

5. Lai injicēšana būtu patīkamāka, ļaujiet pilnšļircei pastāvēt 30 minūtes, lai tā sasiltu līdz istabas temperatūrai, vai saudzīgi paturiet pilnšļirci dažas minūtes rokā. Nesildiet Pelgraz citādā veidā (piemēram, nesildiet mikroviļņu krāsnī vai karstā ūdenī).
6. **Rūpīgi nomazgājiet rokas.**
7. Atrodiet ērtu, labi apgaismotu vietu un aizsniendamā attālumā novietojiet visus nepieciešamos piederumus (pilnšļirci un spirta salveti).

Kā man jāsagatavo Pelgraz injekcija?

Pirms Pelgraz injicēšanas veiciet šādas darbības:

1. Turiet šļirces korpusu un viegli noņemiet adatas uzgali, negriežot to. Velciet taisni, kā parādīts 1. un 2. attēlā. Nepieskarieties adatai un nenspiediet virzuli.



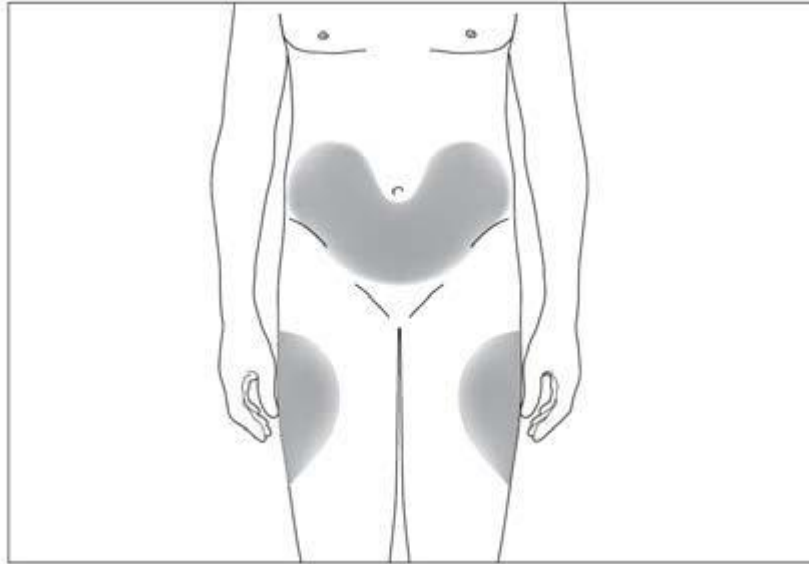
2. Pilnšļircē varētu būt mazs gaisa burbulis. Jums šis gaisa burbulis pirms injekcijas nav jāizvada. Šķiduma injicēšana ar gaisa burbuli nav bīstama.
3. Tagad varat lietot pilnšļirci.

Kur man sev injicēt zāles?

Vispiemērotākās vietas, kur sev pašam veikt injekciju, ir:

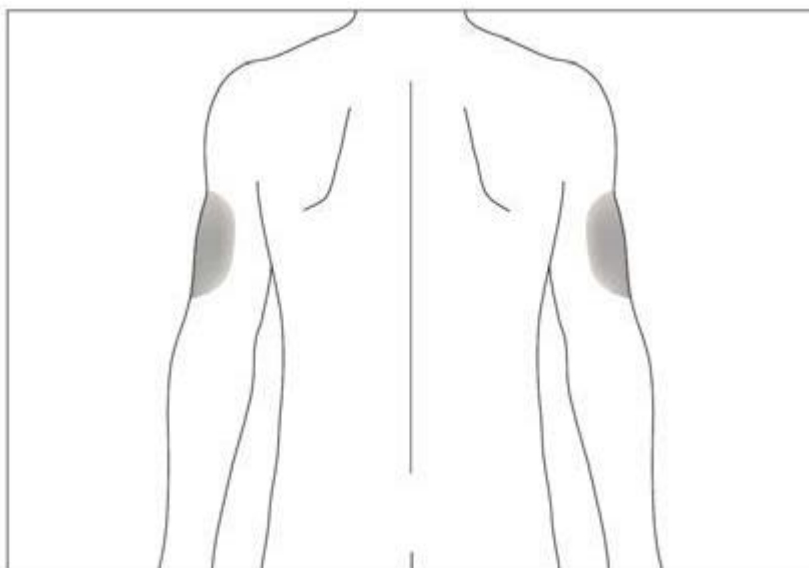
- augšstilba augšējā daļa; un
- vēders, izņemot nabas rajonu. (skatīt 3. attēlu).

3



Ja Jums injicē kāds cits, viņš var injicēt arī Jūsu augšdelma aizmugurē. (skatīt 4. attēlu).

4

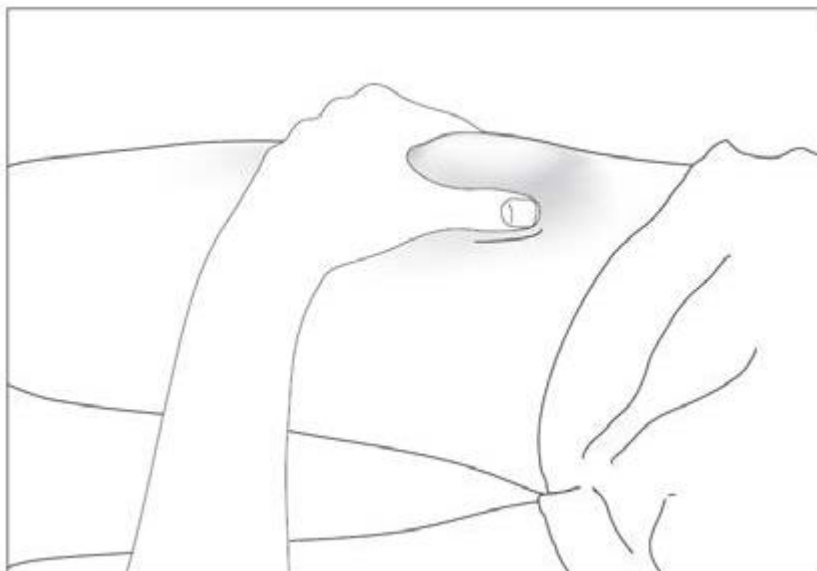


Labāk ir katru reizi mainīt injekcijas vietu, lai izvairītos no sāpīguma, injicējot zāles vienā un tajā pašā vietā.

Kā man sev injicēt zāles?

- a. Dezinficējiet injekcijas vietu ar spirta salvetes palīdzību un satveriet ādu starp īkšķi un rādītājpirkstu, nespiežot to (skatīt 5. attēlu).

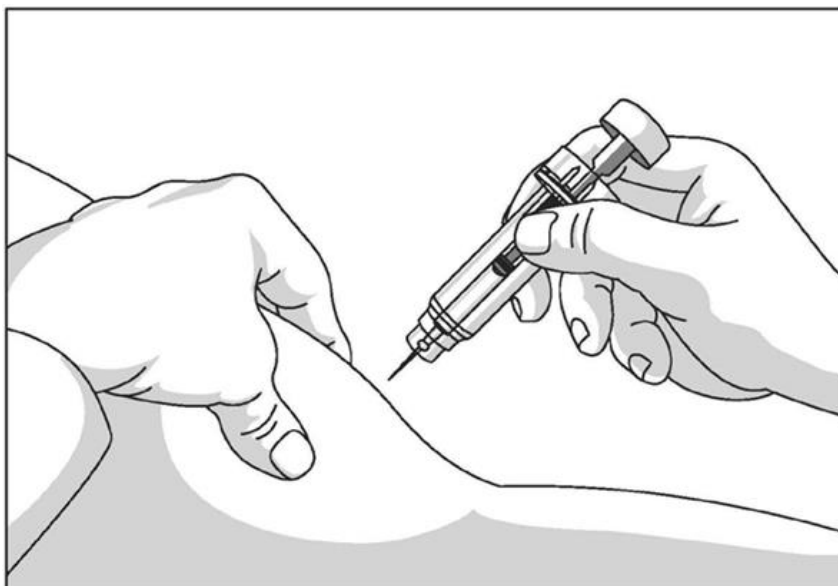
5

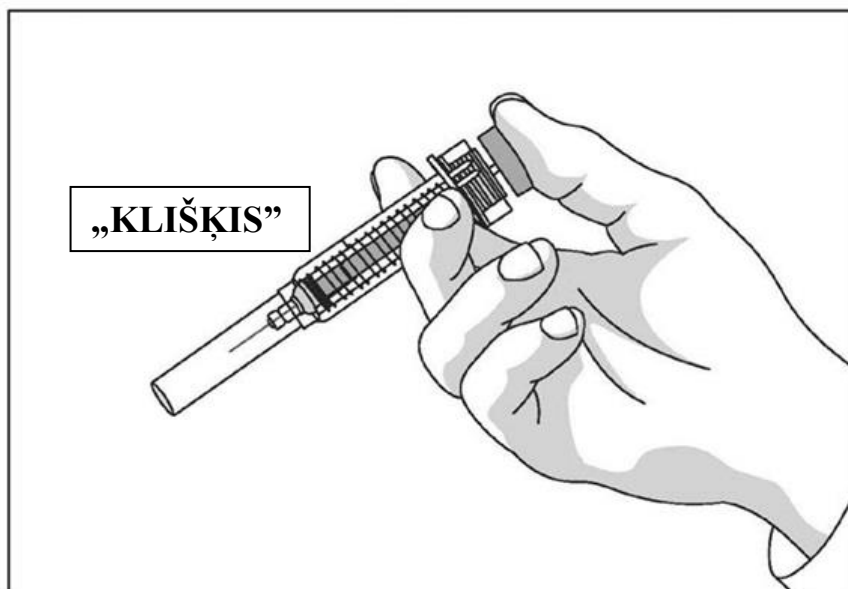


Pilnšļirce ar adatas aizsargu

- b. Pilnībā ievadiet adatu ādā, kā norādīja medmāsa vai ārsts (skatīt 6. attēlu).
- c. Viegli atvelciet atpakaļ virzuli, lai pārlicinātos, ka adata nav iedurta asinsvadā. Ja redzat, ka šļircē parādās asinis, izvelciet adatu un ieduriet to vēlreiz, citā vietā.
- d. Vienmēr turot ādu satvertu, lēnām un vienmērīgi nospiediet virzuli, vienlaikus satverot pirkstu atbalstu, kamēr ir ievadīta visa deva, un virzuli vairs nav iespējams nospiegt. Nenoņemiet spiedienu no virzuļa!
- e. Pēc šķidruma injicēšanas, turot šļirci tajā pašā leņķī un saglabājot spiedienu uz virzuli, izņemiet adatu un atbrīvojiet satvertu ādu. Aizsardzības apvalks automātiski nosegs adatu un būs dzirdams klikšķis, kas apstiprinās aizsarga aktivizēšanos (skatīt 7. attēlu). Adatas aizsargs neaktivizēsies, ja nebūs ievadīta visa deva.

6





Atcerieties!

Ja Jums rodas jebkādas problēmas, lūdziet palīdzību un padomu ārstam vai medmāsai.

Izlietoto šļirci likvidēšana

Likvidējiet šļirci pēc ārsta, farmaceita vai medmāsu norādījumiem.

Ja esat lietojis Pelgraz vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Pelgraz vairāk nekā noteikts, Jums jāsažinās ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ja esat aizmirsis injicēt Pelgraz

Ja injicējat sev un esat aizmirsis lietot Pelgraz devu, Jums jāsažinās ar ārstu, lai noskaidrotu, kad jāinjicē nākamā deva.

Ja Jūs pārtraucat Pelgraz lietošanu

Ārsts pateiks, kad Jums jāpārtrauc lietot Pelgraz. Parasti ir nepieciešami vairāki ārstēšanas kursi ar Pelgraz.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, Pelgraz var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ir kāda no šādām blakusparādībām vai to kombinācija:

- pietūkums vai tūskainība, kas var būt saistīta ar retāku urinēšanu, apgrūtināta elpošana, vēdera pietūkums un pilnuma sajūta, un vispārēja noguruma sajūta. Šie simptomi parasti attīstās ātri.

Tie var būt simptomi retākam (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem) stāvoklim, ko sauc par "kapilāru noplūdes sindromu", kas organismā izraisa asiņu noplūdi no mazajiem asinsvadiem, un kam nepieciešama steidzama medicīniskā palīdzība.

Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- kaulu sāpes. Ārsts Jums pastāstīs, kādas zāles jālieto, lai mazinātu kaulu sāpes;

- slikta dūša un galvassāpes.

Biežas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- sāpes injekcijas vietā;
- vispārējas sāpes, sāpes locītavās un muskuļos;
- sāpes krūtīs, kas nav sirds slimības vai sirdslēkmes izraisītas;
- var rasties pārmaiņas asinīs; tās var konstatēt parastajās asins analīzēs. Īslaicīgi var palielināties balto asins šūnu skaits. Var samazināties trombocītu skaits, kas var izraisīt zilumu veidošanos.

Retākas blakusparādības (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- alerģiska tipa reakcijas, ieskaitot apsārtumu un pietūkumu, ādas izsitumus un piepaceltus un niezošus ādas apvidus;
- nopietnas alerģiskas reakcijas, ieskaitot anafilaksi (vājums, asinsspiediena pazemināšanās, apgrūtināta elpošana, sejas pietūkums);
- palielināta liesa;
- liesas plīsums. Daži liesas plīsuma gadījumi bija letāli. Ir svarīgi nekavējoties sazināties ar ārstu, ja rodas sāpes vēdera kreisās puses augšdaļā vai sāpes kreisajā plecā, jo tās var būt saistītas ar liesas problēmām;
- elpošanas sarežģījumi. Ja Jums ir klepus, drudzis un elpošanas grūtības, pastāstiet par to ārstam;
- radies Svīta sindroms (plūmju krāsas piepacelti sāpīgi bojājumi uz ekstremitātēm un dažkārt uz sejas un kakla kopā ar drudzi), bet nozīme var būt citiem faktoriem;
- ādas vaskulīts (ādas asinsvadu iekaisums);
- sīko filtru bojājumi nierēs (glomerulonefrīts);
- apsārtums injekcijas vietā;
- novirzes asins analīžu rezultātos (laktāta dehidrogenāze, urīnskābe un sārmainā fosfatāze);
- novirzes asins analīžu rezultātos saistībā ar aknām (alanīnaminotransferāze un aspartātaminotransferāze);
- asins atklepošana (hemoptīze).

Retas blakusparādības (var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- retos gadījumos ziņots par aortas (lielais asinsvads, kas transportē asinis no sirds uz ķermeni) iekaisumu, skatīt 2. punktu;
- asiņošana no plaušām (plaušu hemorāģija).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas **kontakttinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Pelgraz

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc "Derīgs līdz:" un uz pilnšļirces marķējuma pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Pelgraz var atstāt istabas temperatūrā (kas nepārsniedz 25°C ± 2°) maksimums vienu periodu, kas nav ilgāks par 72 stundām. Ja Pelgraz atstāj istabas temperatūrā ilgāk par 72 stundām, tas ir jāiznīcina. Ja Jums rodas jautājumi par uzglabāšanu, vaicājiet ārstam, medmāsi vai farmaceitam

Nesasadēt. Pelgraz stabilitāti neietekmē nejauša sasaldēšana laika periodā, kas mazāks nekā 24 stundas.

Uzglabāt pilnšļirci kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka tās ir duļķainas vai tajās ir daļiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Pelgraz satur

- Aktīvā viela ir pegfilgrastims. Katra pilnšļirce satur 0,6 ml šķīduma, kas atbilst 6 mg pegfilgrastima.
- Citas sastāvdaļas ir nātrija acetāts, sorbīts (E420), polisorbāts 20 un ūdens injekcijām (skatīt 2. punktu).

Pelgraz ārējais izskats un iepakojums

Pelgraz ir dzidrs, bezkrāsains šķīdums injekcijām pilnšļircē, ar injekcijas adatu. Katra pilnšļirce satur 0,6 ml šķīduma injekcijām.

Pelgraz ir pieejams iepakojumos, kas satur 1 pilnšļirci ar pastāvīgi pievienotu adatas aizsargu individuālā blistera iepakojumā, un vienu spirta salveti.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai medicīnas un veselības aprūpes speciālistiem: Pelgraz nestur konservantus. Ņemot vērā mikrobioloģiska piesārņojuma iespējamo risku, Pelgraz šļirces paredzētas vienreizējai lietošanai.

Nesasaldēt. Pelgraz stabilitāti neietekmē nejauša sasaldēšana laika periodā, kas mazāks nekā 24 stundas. Ja sasaldēšana bijusi ilgāka nekā 24 stundas vai notikusi vairāk nekā vienu reizi, tad Pelgraz NEDRĪKST lietot.

Lai uzlabotu granulocītu koloniju stimulējošo faktoru izsekojamību, ievadīto zāļu nosaukums (Pelgraz) un sērijas numurs ir skaidri jāieraksta pacienta dokumentācijā.

Pilnšļirces ar adatas aizsargu izmantošana

Adatas aizsargs nosedz adatu pēc injekcijas, lai nepieļautu saduršanos ar adatu. Tas neietekmē šļirces darbību. Lēnām un vienmērīgi spiediet virzuli līdz ir ievadīta visa deva, un virzuli vairs nav iespējams nospiegt. Turot virzuli nospiegtu, izņemiet šļirci no injekcijas vietas. Adatas aizsargs nosegs adatu, kad tiks atlaists virzulis.

Likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.