

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pelgraz 6 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit bevat 6 mg pegfilgrastim\* in 0,6 ml oplossing voor injectie. De concentratie is 10 mg/ml gebaseerd op eiwit alleen\*\*.

\* Geproduceerd in *Escherichia coli*-cellen door middel van recombinante DNA-technologie gevolgd door conjugatie met polyethyleenglycol (PEG).

\*\* De concentratie is 20 mg/ml wanneer het PEG-aandeel wordt meegerekend.

De potentie van dit geneesmiddel dient niet te worden vergeleken met de potentie van een ander gepegyleerd of niet-gepegyleerd eiwit van dezelfde therapeutische klasse. Zie rubriek 5.1 voor meer informatie.

### Hulpstoffen met bekend effect

Elke voorgevulde spuit bevat 30 mg sorbitol (E420) (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in voorgevulde spuit.

Heldere, kleurloze oplossing voor injectie.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Verminderen van de duur van de neutropenie en de incidentie van febriële neutropenie bij volwassen patiënten die behandeld worden met cytotoxische chemotherapie voor maligniteiten (met uitzondering van chronische myeloïde leukemie en myelodysplastische syndromen).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Therapie met Pelgraz dient te worden geïnitieerd door en plaats te vinden onder toezicht van een arts die ervaren is in de oncologie en/of hematologie.

### Dosering

De aanbevolen dosering Pelgraz is één dosis van 6 mg (één enkele voorgevulde spuit) per chemotherapiecycclus, toe te dienen ten minste 24 uur na de cytotoxische chemotherapie.

### Bijzondere patiëntengroepen

## Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Pelgraz bij kinderen en adolescenten zijn nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

## Patiënten met een nierfunctiestoornis

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met een nierfunctiestoornis, onder wie patiënten met terminale nierinsufficiëntie (ESRD).

## Wijze van toediening

Pelgraz is voor subcutaan gebruik.

De injecties dienen subcutaan in de dij, buik of bovenarm te worden gegeven.

Voor instructies over hantering van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Traceerbaarheid

Om de traceerbaarheid van biologische geneesmiddelen te verbeteren, dient de merknaam van het toegediende product duidelijk geregistreerd te worden.

### Acute myeloïde leukemie (AML)

Beperkte klinische data suggereren een vergelijkbaar effect voor pegfilgrastim en filgrastim op de tijd tot herstel van ernstige neutropenie bij patiënten met *de novo* AML (zie rubriek 5.1). De langetermijneffecten van pegfilgrastim bij AML zijn echter niet vastgesteld. Daarom dient pegfilgrastim met voorzichtigheid te worden gebruikt bij deze patiëntengroep.

Granulocytkoloniestimulerende factor kan *in vitro* de groei van myeloïde cellen bevorderen en vergelijkbare effecten zouden *in vitro* kunnen worden waargenomen bij enkele niet-myeloïde cellen.

De veiligheid en werkzaamheid van pegfilgrastim zijn niet onderzocht bij patiënten met een myelodysplastisch syndroom of chronische myeloïde leukemie, noch bij patiënten met secundaire AML. Daarom dient pegfilgrastim niet te worden gebruikt bij deze patiënten. De diagnose blastentransformatie bij chronische myeloïde leukemie dient zorgvuldig te worden onderscheiden van de diagnose AML.

De veiligheid en werkzaamheid van de toediening van pegfilgrastim bij *de novo* AML-patiënten met een leeftijd < 55 jaar met de cytogenetische afwijking t(15;17) zijn niet vastgesteld.

De veiligheid en werkzaamheid van pegfilgrastim zijn niet onderzocht bij patiënten die behandeld werden met een hoge dosis chemotherapie. Dit geneesmiddel dient niet te worden gebruikt om de dosis cytotoxische chemotherapie verder te verhogen dan vastgestelde dosisregimes.

### Pulmonale bijwerkingen

Na toediening van G-CSF zijn pulmonale bijwerkingen gerapporteerd, in het bijzonder interstitiële pneumonie. Patiënten met een recente geschiedenis van longinfiltraten of pneumonie lopen een hoger risico (zie rubriek 4.8).

Het ontstaan van pulmonale symptomen, zoals hoest, koorts en kortademigheid, die gepaard gaan met radiologische kenmerken van longinfiltraten, en verslechtering van de longfunctie samen met een stijging van het aantal neutrofielen, kunnen voortekenen zijn van ‘ acute respiratory distress’ - syndroom (ARDS). In dergelijke omstandigheden dient de arts te beoordelen of de toediening van pegfilgrastim gestaakt dient te worden en dient een gepaste behandeling te worden gegeven (zie rubriek 4.8).

### Glomerulonefritis

Glomerulonefritis is gemeld bij patiënten die filgrastim en pegfilgrastim toegediend krijgen. In het algemeen verdwenen gevallen van glomerulonefritis na verlaging van de dosis of stopzetting van de behandeling met filgrastim en pegfilgrastim. Urineonderzoek wordt aanbevolen.

### Capillair-lek-syndroom

Het capillair-lek-syndroom is gerapporteerd na toediening van een granulocytkoloniestimulerende factor en wordt gekenmerkt door hypotensie, hypoalbuminemie, oedeem en bloedindikking. Patiënten die symptomen van het capillair-lek-syndroom ontwikkelen, dienen nauwgezet gevolgd te worden en standaard symptomatische behandeling te ontvangen, wat een behoefte aan intensieve zorg zou kunnen betekenen (zie rubriek 4.8).

### Miltvergroting en miltruptuur

Er zijn, in het algemeen asymptomatische, gevallen van miltvergroting en gevallen van miltruptuur, in sommige gevallen fataal, opgetreden na toediening van pegfilgrastim (zie rubriek 4.8). Daarom dient de grootte van de milt nauwkeurig te worden gecontroleerd (bv. door klinisch onderzoek, echografie). De diagnose miltruptuur dient te worden overwogen bij patiënten die pijn rapporteren links boven in de buik of in de schouderpunt.

### Trombocytopenie en anemie

Behandeling met pegfilgrastim alleen sluit trombocytopenie en anemie niet uit, omdat de toediening van de volledige dosis myelosuppressieve chemotherapie wordt gehandhaafd volgens het voorgeschreven schema. Regelmatige controle van het aantal trombocyten en het hematocrietgehalte wordt aanbevolen. Bijzondere zorgvuldigheid dient in acht te worden genomen bij toediening van chemotherapie (single agent of combinaties) waarvan bekend is dat ze ernstige trombocytopenie kunnen veroorzaken.

### Sikkelcelanemie

Sikkelcelcrises zijn in verband gebracht met de toediening van pegfilgrastim aan patiënten met sikkelceltrait of sikkelcelziekte (zie rubriek 4.8). Daarom dienen artsen voorzichtig te zijn wanneer ze pegfilgrastim voorschrijven aan patiënten met sikkelceltrait of sikkelcelziekte, dienen ze de relevante klinische parameters en laboratoriumgegevens te controleren en alert te zijn op een mogelijke associatie van dit geneesmiddel met miltvergroting en vaso-occlusieve crisis.

### Leukocytose

Leukocytenaantallen (WBC) van  $100 \times 10^9/l$  of meer zijn waargenomen bij minder dan 1% van de patiënten die met pegfilgrastim behandeld werden. Er zijn geen bijwerkingen gerapporteerd die direct toe te schrijven zijn aan deze mate van leukocytose. Een dergelijke verhoging van het aantal leukocyten is van voorbijgaande aard, treedt kenmerkend 24 tot 48 uur na toediening op en is consistent met de farmacodynamische effecten van dit geneesmiddel. Het aantal leukocyten dient

tijdens de behandeling regelmatig te worden bepaald met het oog op de klinische effecten en het risico op leukocytose. Indien het aantal leukocyten na de verwachte nadir hoger is dan  $50 \times 10^9/l$ , dient dit geneesmiddel onmiddellijk te worden gestaakt.

### Overgevoeligheid

Overgevoeligheid, inclusief anafylactische reacties, opgetreden tijdens een eerste of volgende behandeling, zijn gerapporteerd bij patiënten die behandeld zijn met pegfilgrastim. Staak behandeling met pegfilgrastim permanent bij patiënten met klinisch significante overgevoeligheid. Dien pegfilgrastim niet toe aan patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor pegfilgrastim of filgrastim. Indien een ernstige allergische reactie optreedt, dient een passende behandeling gestart te worden, waarbij de patiënt meerdere dagen nauwgezet gevolgd moet worden.

### Immunogeniciteit

Zoals bij alle therapeutische eiwitten, is er een mogelijkheid tot immunogeniciteit. De mate van ontwikkeling van antilichamen tegen pegfilgrastim is over het algemeen laag. Bindende antilichamen treden op, zoals verwacht, met alle biologicals, maar zijn op dit moment echter niet geassocieerd met een neutraliserende werking.

### Aortitis

Na toediening van filgrastim of pegfilgrastim bij gezonde proefpersonen en bij kankerpatiënten is aortitis gemeld. De symptomen die optraden omvatten koorts, buikpijn, malaise, rugpijn en verhoogde ontstekingsmarkers (bijv. C-reef proteïne en WBC). In de meeste gevallen werd aortitis door middel van een CT-scan vastgesteld en doorgaans verdween het nadat filgrastim of pegfilgrastim was stopgezet. Zie ook rubriek 4.8.

### Mobilisatie van PBPC

De veiligheid en werkzaamheid van Pelgraz voor de mobilisatie van bloedvoorlopercellen bij patiënten of gezonde donoren is niet voldoende onderzocht.

### Andere waarschuwingen

Een verhoogde hematopoëtische activiteit van het beenmerg als reactie op de therapie met een groeifactor is geassocieerd met voorbijgaande positieve bevindingen op afbeeldingen van het bot. Hiermee dient rekening gehouden te worden bij het interpreteren van de resultaten op afbeeldingen van het bot.

### Hulpstoffen met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat 50 mg sorbitol per volume-eenheid, wat overeenkomt met 30 mg per dosis van 6 mg

Pelgraz bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per dosis van 6 mg, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### Alle patiënten

De naald dop van de voorgevulde spuit bevat droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex), dat allergische reacties kan veroorzaken.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Vanwege de mogelijke gevoeligheid van sneldelende myeloïde cellen voor cytotoxische chemotherapie, dient pegfilgrastim ten minste 24 uur na de toediening van de cytotoxische chemotherapie te worden toegediend. In klinische onderzoeken is pegfilgrastim veilig toegediend 14

dagen vóór de chemotherapie. Gelijktijdig gebruik van Pelgraz met chemotherapeutica is niet bestudeerd bij patiënten. In diermodellen bleek gelijktijdig gebruik van pegfilgrastim en 5-fluorouracil (5-FU) of andere antimetaboliëten de myelosuppressie te versterken.

Mogelijke interacties met andere hematopoëtische groeifactoren en cytokinen zijn niet specifiek onderzocht in klinische onderzoeken.

De mogelijkheid voor interactie met lithium, dat eveneens de afgifte van neutrofielen bevordert, is niet specifiek onderzocht. Er zijn geen aanwijzingen dat een dergelijke interactie schadelijk zou zijn.

De veiligheid en werkzaamheid van Pelgraz is niet onderzocht bij patiënten die chemotherapie krijgen die een laat optredende myelosuppressie veroorzaakt, bijvoorbeeld nitroso-ureum.

Er zijn geen specifieke interactie- of metabolisme-onderzoeken uitgevoerd. Klinische onderzoeken duiden echter niet op interacties tussen pegfilgrastim en andere geneesmiddelen.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van pegfilgrastim bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Pegfilgrastim wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

##### Borstvoeding

Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van pegfilgrastim/metaboliëten in de moedermelk. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of behandeling met pegfilgrastim moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

##### Vruchtbaarheid

Pegfilgrastim had geen effect op de voortplantingsprestaties of vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten bij cumulatieve wekelijkse doses die ongeveer 6 tot 9 maal hoger lagen dan de aanbevolen dosis voor mensen (gebaseerd op lichaamsoppervlakte) (zie rubriek 5.3).

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Pegfilgrastim heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen zijn botpijn (zeer vaak  $\geq 1/10$ ) en skeletspierstelselpijn (vaak  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). Botpijn is gewoonlijk licht tot matig ernstig en van voorbijgaande aard en kan bij de meeste patiënten met standaard analgetica onder controle gehouden worden.

Overgevoeligheidsachtige reacties, inclusief huiduitslag, urticaria, angio-oedeem, kortademigheid, erytheem, blozen en hypotensie deden zich voor bij de initiële of een volgende behandeling met pegfilgrastim (soms  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ). Er kunnen soms ernstige allergische reacties, inclusief anafylaxie, optreden bij patiënten die pegfilgrastim krijgen (zie rubriek 4.4).

Het capillair-lek-syndroom, dat levensbedreigend kan zijn indien niet tijdig behandeld, is soms gerapporteerd ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) bij kankerpatiënten die chemotherapie ondergaan na toediening van granulocytkoloniestimulerende factoren; zie rubriek 4.4 en onderstaande rubriek “Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen”.

Miltvergroting, in het algemeen asymptomatisch, komt soms voor.

Miltruptuur, inclusief enkele fatale gevallen, wordt soms gerapporteerd na toediening van pegfilgrastim (zie rubriek 4.4).

Pulmonale bijwerkingen, inclusief interstitiële pneumonie, longoedeem, longinfiltraten en longfibrose, zijn soms gerapporteerd. Soms leidt dit tot ademhalingsinsufficiëntie of ARDS, dat fataal kan verlopen (zie rubriek 4.4).

Bij patiënten met sikkelceltrait of sikkelcelziekte zijn soms geïsoleerde gevallen gerapporteerd van sikkelcelcrisis (zie rubriek 4.4).

#### Lijst van de bijwerkingen in tabelvorm

De gegevens in onderstaande tabel beschrijven bijwerkingen gerapporteerd in klinische onderzoeken en spontaan gerapporteerde bijwerkingen. Binnen elke frequentiegroep staan de bijwerkingen in volgorde van afnemende ernst.

MedDRA-systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen				
	Zeervaaak ( $\geq 1/10$ )	Vaak ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Soms ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )	Zelden ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )	Zeervaaak ( $< 1/10.000$ )
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>		Trombocytopenie <sup>1</sup> ; Leukocytose <sup>1</sup>	Sikkelcelcrisis <sup>2</sup> ; Miltvergroting <sup>2</sup> ; Miltruptuur <sup>2</sup>		
<b>Immuunsysteem aandoeningen</b>			Overgevoeligheidsreacties; Anafylaxie		
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>			Verhoogd urinezuur		
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Hoofdpijn <sup>1</sup>				
<b>Bloedvataandoeningen</b>			Capillair-lek-syndroom <sup>1</sup>	Aortitis	
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>			‘Acuterespiratory distress’-syndroom <sup>2</sup> ; Pulmonale bijwerkingen (interstitiële pneumonie, longoedeem longinfiltraten en longfibrose), hemoptoë	Longbloeding	
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	Misselijkheid <sup>1</sup>				

MedDRA-systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen				
	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1.000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)	Zeer zelden (<1/10.000)
Huid- en onderhuid-aandoeningen			Sweetsyndroom (acute febrile dermatose) <sup>1,2</sup> ; Cutane vasculitis <sup>1,2</sup>		
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Botpijn	Skeletspierstelselpijn (myalgie, artralgie, pijn in ledematen, rugpijn, skeletspierstelselpijn, nekpijn)			
Nier- en urineweg-aandoeningen			Glomerulonefritis <sup>2</sup>		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Pijn op de injectieplaats <sup>1</sup> Niet-cardiale pijn in de borst	Reacties op de injectieplaats <sup>2</sup>		
Onderzoeken			Verhoogd lactaatdehydrogenase en verhoogd alkalische fosfatase <sup>1</sup> ; Voorbijgaande verhogingen leverfunctietesten van ALAT of ASAT <sup>1</sup>		

<sup>1</sup> Zie onderstaande rubriek "Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen".

<sup>2</sup> Deze bijwerking is vastgesteld in post-marketing surveillance, maar niet waargenomen in de gerandomiseerde, gecontroleerde klinische onderzoeken bij volwassenen. De frequentie categorie is vastgesteld aan de hand van een statistische berekening gebaseerd op 1.576 patiënten die pegfilgrastim kregen in negen gerandomiseerde klinische onderzoeken.

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Het Sweetsyndroom is soms gerapporteerd, al kunnen onderliggende hematologische maligniteiten in sommige gevallen een rol spelen.

Cutane vasculitis is soms gerapporteerd bij patiënten behandeld met pegfilgrastim. Het mechanisme achter vasculitis bij patiënten die pegfilgrastim krijgen, is niet bekend.

Reacties op de injectieplaats, inclusief erytheem op de injectieplaats (soms), evenals pijn op de injectieplaats (vaak) zijn opgetreden bij de initiële of een volgende behandeling met pegfilgrastim.

Leukocytose (WBC > 100 x 10<sup>9</sup>/l) is vaak gerapporteerd (zie rubriek 4.4).

Een reversibele, lichte tot matige stijging van urinezuur en alkalische fosfatase, zonder geassocieerde klinische effecten, kwam soms voor; reversibele, lichte tot matige stijgingen van



lactaatdehydrogenase, zonder geassocieerde klinische effecten kwamen soms voor bij patiënten die na cytotoxische chemotherapie behandeld werden met pegfilgrastim.

Misselijkheid en hoofdpijn kwamen zeer vaak voor bij patiënten die met chemotherapie behandeld werden.

Bij leverfunctietesten wordt een verhoogd alanine-aminotransferase (ALAT) of aspartaat-aminotransferase (ASAT) soms waargenomen bij patiënten die pegfilgrastim kregen na cytotoxische chemotherapie. Deze verhogingen zijn van voorbijgaande aard en keren terug naar de beginwaarde.

Trombocytopenie wordt vaak gerapporteerd.

Het capillair-lek-syndroom is gemeld in de post-marketing setting bij gebruik van een granulocytkoloniestimulerende factor. Over het algemeen is dit opgetreden bij patiënten met gevorderde maligne aandoeningen, bij patiënten met sepsis, bij patiënten die meerdere chemotherapeutica toegediend kregen of bij patiënten die afereze hebben ondergaan (zie rubriek 4.4).

### Pediatrische patiënten

De ervaring bij kinderen is beperkt. Een hogere frequentie van ernstige bijwerkingen is waargenomen bij kinderen in de leeftijd van 0-5 jaar (92%) dan bij kinderen in de leeftijd van 6-11 en 12-21 jaar (respectievelijk 80% en 67%) en volwassenen. De frequentst gerapporteerde bijwerking was botpijn (zie rubriek 5.1 en 5.2).

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V**.

## **4.9 Overdosering**

Er zijn subcutaan enkelvoudige doses van 300 mcg/kg toegediend aan een beperkt aantal gezonde vrijwilligers en patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom zonder dat ernstige bijwerkingen optraden. De bijwerkingen waren vergelijkbaar met die bij personen die lagere doses pegfilgrastim kregen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: immunostimulantia, koloniestimulerende factor; ATC-code: L03AA13

Pelgraz is een biosimilar. Gedetailleerde informatie is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Humaan granulocytkoloniestimulerende factor (G-CSF) is een glycoproteïne, dat de productie en afgifte van neutrofielen door het beenmerg reguleert. Pegfilgrastim is een covalent conjugaat van recombinant humaan G-CSF (r-metHuG-CSF) met één enkel molecuul PEG van 20 kd. Pegfilgrastim is een vorm van filgrastim met een verlengde werkingsduur als gevolg van een verminderde renale klaring. Van pegfilgrastim en filgrastim is aangetoond dat zij een identiek werkingsmechanisme hebben dat binnen 24 uur een duidelijke verhoging van het aantal neutrofielen in het perifere bloed veroorzaakt, met een geringe stijging van het aantal monocyten en/of lymfocyten. Net zoals bij filgrastim is de functie van de neutrofielen, geproduceerd in respons op pegfilgrastim normaal of

versterkt, wat aangetoond is met behulp van chemotaxis- en fagocytosefunctietesten. Net als bij andere hematopoëtische groeifactoren vertoont G-CSF *in-vitro* stimulerende eigenschappen op humane endotheelcellen. G-CSF kan *in vitro* de groei van myeloïde cellen, inclusief maligne cellen, bevorderen en vergelijkbare effecten zouden *in vitro* kunnen worden waargenomen bij sommige niet-myeloïde cellen.

In twee gerandomiseerde, dubbelblinde kernonderzoeken bij patiënten met hoog-risico stadium II-IV borstkanker die myelosuppressieve chemotherapie toegediend kregen, bestaande uit doxorubicine en docetaxel, verminderde één dosis pegfilgrastim, eenmalig per cyclus toegediend, de duur van de neutropenie en de incidentie van febrile neutropenie in dezelfde mate als waargenomen bij dagelijkse toediening van filgrastim (mediaan van 11 dagelijkse toedieningen). Bij afwezigheid van ondersteuning met groeifactoren is gerapporteerd dat dit regime leidt tot een gemiddelde duur van graad 4 neutropenie van 5 tot 7 dagen en een incidentie van febrile neutropenie van 30-40%. In één onderzoek (n = 157), waar een vaste dosis van 6 mg pegfilgrastim werd gebruikt, was de gemiddelde duur van graad 4 neutropenie voor de pegfilgrastimgroep 1,8 dagen vergeleken met 1,6 dagen in de filgrastimgroep (verschil 0,23 dagen, 95% BI -0,15; 0,63). Over het gehele onderzoek was het percentage febrile neutropenie 13% bij de patiënten behandeld met pegfilgrastim vergeleken met 20% bij de patiënten behandeld met filgrastim (verschil 7%; 95% BI -19%; 5%). In een tweede onderzoek (n = 310) waarin een op het lichaamsgewicht afgestemde dosering (100 mcg/kg) werd gebruikt, was de gemiddelde duur van graad 4 neutropenie in de pegfilgrastim groep 1,7 dagen vergeleken met 1,8 dagen in de filgrastim groep (verschil 0,03 dagen; 95% BI -0,36; 0,30). Het totale percentage febrile neutropenie was 9% bij de patiënten behandeld met pegfilgrastim en 18% bij de patiënten behandeld met filgrastim (verschil 9%; 95% BI -16,8%; -1,1%).

In een placebo-gecontroleerd, dubbelblind onderzoek bij patiënten met borstkanker werd het effect van pegfilgrastim op de incidentie van febrile neutropenie geëvalueerd na een chemotherapeutisch regime geassocieerd met een febril neutropenierisico van 10-20 % (docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> eens per 3 weken gedurende 4 cycli). 928 patiënten werden gerandomiseerd naar één dosis pegfilgrastim of placebo, ongeveer 24 uur (dag 2) na de chemotherapie in elke cyclus. De incidentie van febrile neutropenie was lager in de groep patiënten die pegfilgrastim gekregen had dan in de placebogroep (1 % versus 17 %, p<0,001). De incidentie van ziekenhuisopname en het gebruik van intraveneuze anti-infectieuze middelen geassocieerd met een klinische diagnose van febrile neutropenie was lager in de pegfilgrastimgroep dan in de placebogroep (1 % versus 14 %, p<0,001; en 2 % versus 10 %, p<0,001).

Een klein (n = 83) fase II, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek bij patiënten die chemotherapie ontvingen voor *de novo* AML vergeleek pegfilgrastim (enkelvoudige dosis van 6 mg) met filgrastim, toegediend gedurende inductie chemotherapie. De mediane tijd tot herstel van ernstige neutropenie werd geschat op 22 dagen in beide behandelgroepen. Het langetermijnresultaat werd niet bestudeerd (zie rubriek 4.4).

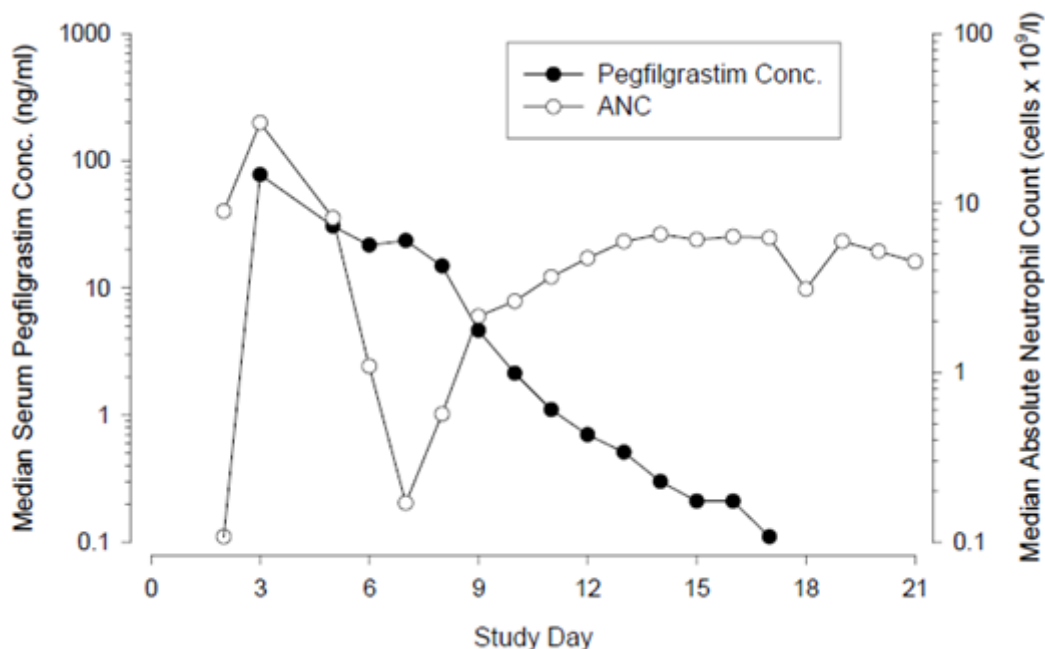
In een fase II (n = 37), multicenter, gerandomiseerd, open-label onderzoek bij pediatrie patiënten met een sarcoom die met 100 mcg/kg pegfilgrastim behandeld werden volgend op de eerste chemotherapie cyclus met vincristine, doxorubicine en cyclofosfamide (VAdriaC/IE), werd een langere duur van ernstige neutropenie (neutrofielen < 0,5 x 10<sup>9</sup>) waargenomen bij kinderen in de leeftijd van 0-5 jaar (8,9 dagen) dan bij kinderen in de leeftijd van 6-11 jaar en 12-21 jaar (respectievelijk 6 dagen en 3,7 dagen) en volwassenen. Tevens werd een hogere incidentie van febrile neutropenie waargenomen bij kinderen in de leeftijd van 0-5 jaar (75%) dan bij kinderen in de leeftijd van 6-11 jaar en 12-21 jaar (respectievelijk 70% en 33%) en volwassenen (zie rubriek 4.8 en 5.2).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na één enkele subcutane dosis pegfilgrastim, wordt de piekserumconcentratie van pegfilgrastim 16 tot 120 uur na toediening bereikt. Na myelosuppressieve chemotherapie blijft de serumconcentratie van pegfilgrastim gehandhaafd tijdens de periode van neutropenie. Er is geen lineair verband tussen de eliminatie en de dosis van pegfilgrastim. De serumklaring van pegfilgrastim neemt af bij een hogere dosis. Pegfilgrastim lijkt voornamelijk te worden geëlimineerd door neutrofielgemedeerde klaring, die verzadigd raakt bij hogere dosering. Consistent met een zelfregulerend klaringmechanisme neemt de

serumconcentratie van pegfilgrastim snel af zodra het aantal neutrofielen begint te herstellen (zie figuur 1).

**Figuur 1. Profiel van de mediane serumconcentratie van pegfilgrastim en het absolute neutrofielenaantal (ANC) bij patiënten behandeld met chemotherapie na één enkele injectie van 6 mg**



Vanwege het neutrofiel-gemedieerde klaringsmechanisme wordt niet verwacht dat de farmacokinetiek van pegfilgrastim beïnvloed wordt door lever- of nierfunctiestoornissen. In een open-label onderzoek (n = 31) met een enkelvoudige dosis hadden diverse stadia van nierfunctiestoornis, met inbegrip van terminale nierinsufficiëntie, geen invloed op de farmacokinetiek van pegfilgrastim.

### Ouderen

Bepaalde gegevens duiden erop dat de farmacokinetiek van pegfilgrastim bij ouderen (> 65 jaar) vergelijkbaar is met die bij volwassenen.

### Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van pegfilgrastim werd bestudeerd bij 37 pediatrie patiënten met sarcoom die behandeld werden met 100 mcg/kg pegfilgrastim na VAdriaC/IE-chemotherapie. De jongste leeftijdsgroep (0-5 jaar) had een hogere gemiddelde blootstelling aan pegfilgrastim (AUC) ( $\pm$  standaarddeviatie) ( $47,9 \pm 22,5$  mcg·uur/ml) dan kinderen in de leeftijd van 6-11 jaar en 12-21 jaar (respectievelijk  $22,0 \pm 13,1$  mcg·uur/ml en  $29,3 \pm 23,2$  mcg·uur/ml) (zie rubriek 5.1). Met uitzondering van de jongste leeftijdsgroep (0-5 jaar) bleek de gemiddelde AUC bij pediatrie patiënten gelijk te zijn aan die van volwassen patiënten met hoog-risico stadium II-IV borstkanker die behandeld werden met 100 mcg/kg pegfilgrastim na doxorubicine/docetaxel (zie rubriek 4.8 en 5.1).

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Preklinische gegevens van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering toonden de verwachte farmacologische effecten, zoals toename van het aantal leukocyten, myeloïde hyperplasie in het beenmerg, extramedullaire hematopoëse en miltvergroting.

Er zijn geen bijwerkingen waargenomen bij nakomelingen van ratten die, tijdens de zwangerschap, pegfilgrastim subcutaan toegediend kregen. Bij konijnen is echter aangetoond dat pegfilgrastim bij

cumulatieve doses van ongeveer 4 maal de aanbevolen dosis voor mensen embryonale/foetale toxiciteit (embryoverlies) veroorzaakt, wat niet optrad wanneer zwangere konijnen werden blootgesteld aan de aanbevolen dosis voor mensen. In onderzoeken bij ratten is aangetoond dat pegfilgrastim de placenta kan passeren. Onderzoeken bij ratten wezen uit dat de voortplantingsprestaties, vruchtbaarheid, oestrische cyclus, de dagen tussen paarvorming en coïtus, en intra-uteriene overleving niet werden beïnvloed door subcutaan toegediend pegfilgrastim. De relevantie van deze resultaten voor mensen is niet bekend.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumacetaat\*  
Sorbitol (E420)  
Polysorbaat 20  
Water voor injecties

\* Natriumacetaat wordt gevormd door titratie van ijsazijnzuur met natriumhydroxide.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen, in het bijzonder oplossingen van natriumchloride.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Pelgraz mag eenmalig, maximaal 72 uur, blootgesteld worden aan kamertemperatuur (niet boven 25 °C ± 2 °C). Pelgraz dat langer dan 72 uur op kamertemperatuur is gehouden, dient te worden vernietigd.

Niet in de vriezer bewaren. Eenmalige accidentele blootstelling aan temperaturen onder het vriespunt gedurende minder dan 24 uur, heeft geen negatieve invloed op de stabiliteit van Pelgraz.

De container in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Voorgevulde spuit (glas type I), met een permanent bevestigde roestvrijstalen injectienaald met een naalddop.

De naalddop van de voorgevulde spuit bevat droog natuurlijk rubber (zie rubriek 4.4).

Elke voorgevulde spuit bevat 0,6 ml oplossing voor injectie. Verpakkingsgrootte van één voorgevulde spuit met één alcoholdoekje in een blisterverpakking.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Voorafgaand aan het gebruik dient de Pelgraz-oplossing visueel onderzocht te worden op deeltjes. Alleen heldere en kleurloze oplossingen mogen geïnjecteerd worden.

Door krachtig schudden kan pegfilgrastim neerslaan, waardoor het biologisch inactief wordt.

Laat de voorgevulde spuit op kamertemperatuur komen alvorens te injecteren.

#### Gebruik van de voorgevulde spuit met naaldhoes

De naaldhoes bedekt de naald na injectie ter voorkoming van prikaccidenten. Dit heeft geen invloed op de normale werking van de spuit. Druk de zuiger langzaam en gelijkmatig in tot de hele dosis is toegediend en de zuiger niet verder kan worden ingedrukt. Houd de zuiger ingedrukt terwijl u de spuit uit de injectieplaats verwijdert. Zodra u de zuiger loslaat, zal de naaldhoes de naald bedekken.

#### Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

### **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN HANDEL BRENGEN**

EU/1/18/1313/001

### **9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 september 2018

### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANTEN  
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN  
GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE  
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN  
NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN  
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

### **BIJLAGE III**

#### **ETIKETTERING EN BIJSLUITER**



## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pelgraz 6 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit  
pegfilgrastim

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF**

Elke voorgevulde spuit bevat 6 mg pegfilgrastim in 0,6 ml (10 mg/ml) oplossing voor injectie.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: natriumacetaat, sorbitol (E420), polysorbaat 20, water voor injecties. Lees de bijsluiter voor verdere informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie.  
1 voorgevulde spuit + 1 alcoholdoekje

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Subcutaan gebruik.  
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Vermijd krachtig schudden.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.  
Niet in de vriezer bewaren.  
De spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/18/1313/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Pelgraz 6 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET VOOR SPUIT**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Pelgraz 6 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit  
pegfilgrastim  
Subcutaan gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

6 mg

**6. OVERIGE**

Accord

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Pelgraz 6 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit** pegfilgrastim

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

#### **Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van één van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Pelgraz en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Pelgraz en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Pelgraz bevat de werkzame stof pegfilgrastim. Pegfilgrastim is een eiwit dat door middel van biotechnologie geproduceerd wordt in bacteriën genaamd *E. coli*. Het behoort tot een groep eiwitten die “cytokinen” genoemd worden en het lijkt sterk op een natuurlijk eiwit (granulocytkoloniestimulerende factor) dat door uw eigen lichaam wordt gemaakt.

Pelgraz wordt gebruikt om de duur van neutropenie (laag aantal witte bloedcellen) en het optreden van febriele neutropenie (laag aantal witte bloedcellen gepaard gaande met koorts) te verminderen. Deze kunnen veroorzaakt worden door het gebruik van cytotoxische chemotherapie (geneesmiddelen die snel groeiende cellen vernietigen). De witte bloedcellen zijn belangrijk, omdat zij uw lichaam helpen infecties te bestrijden. Deze cellen zijn zeer gevoelig voor de effecten van chemotherapie waardoor het aantal van deze cellen in uw lichaam kan verminderen. Indien het aantal witte bloedcellen daalt tot een laag niveau kan het zijn dat er niet meer genoeg in uw lichaam zijn om bacteriën te bestrijden en loopt u een groter risico op infecties.

Uw arts heeft u Pelgraz voorgeschreven om uw beenmerg (het deel van het bot dat bloedcellen aanmaakt) te stimuleren om meer witte bloedcellen aan te maken die uw lichaam helpen om infecties te bestrijden.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Of u bent allergisch voor peggrastim.

## Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt als u:

- een allergische reactie heeft, waaronder zwakte, daling van de bloeddruk, bemoeilijkte ademhaling, opgezwollen gezicht (anafylaxie), roodheid en blozen, huiduitslag en jeukende huidgebieden.
- allergisch bent voor latex. De naalddop van de voorgevulde spuit bevat een derivaat van latex en kan ernstige allergische reacties veroorzaken.
- hoest, koorts heeft en moeite heeft met ademen. Dit kan een symptoom zijn van ‘acute respiratory distress’-syndroom (ARDS).
- een van de volgende bijwerkingen of een combinatie daarvan heeft:
  - zwelling of opgeblazenheid, wat in verband kan staan met minder vaak plassen, moeite met ademen, zwelling van de buik en een vol gevoel, en een algemeen gevoel van vermoeidheid.Dit kunnen symptomen zijn van een aandoening genaamd “capillair-lek-syndroom” waarbij bloed uit de kleine bloedvaten in uw lichaam lekt. Zie rubriek 4.
- pijn krijgt linksboven in de buik of in de punt van uw schouder. Dit kan een aanwijzing zijn van een probleem met uw milt (splenomegalie).
- onlangs een ernstige longinfectie (pneumonie), vocht in de longen (longoedeem), ontsteking van de longen (longfibrose) of een afwijkende uitslag op een röntgenfoto van de borstkas (longinfiltraat) heeft gehad.
- op de hoogte bent van veranderingen in uw bloedbeeld (bijvoorbeeld een verhoogd aantal witte bloedcellen of anemie) of een verlaagd aantal bloedplaatjes, waardoor uw bloed minder gemakkelijk stolt (trombocytopenie). Uw arts wil u mogelijk intensiever in de gaten houden.
- sikkelcelziekte heeft. Uw arts wil uw aandoening mogelijk intensiever in de gaten houden.
- plotselinge symptomen van allergie heeft, zoals uitslag, jeuk of huiduitslag met hevige jeuk en vorming van bultjes (galbulten) op de huid (netelroos), zwelling van het gezicht, de lippen, de tong of andere delen van het lichaam, kortademigheid, piepende ademhaling of moeite met ademen. Dit kunnen verschijnselen zijn van een ernstige allergische reactie.

Aangezien Pelgraz de kleine filters in uw nieren kan beschadigen (glomerulonefritis), zal uw arts uw bloed en urine regelmatig controleren.

Spreek met uw arts over uw risico's om vormen van bloedkanker te ontwikkelen. Als u een vorm van bloedkanker ontwikkelt of een groot risico loopt een vorm van bloedkanker te ontwikkelen, mag u Pelgraz niet gebruiken, tenzij uw arts u dat voorschrijft.

Ontsteking van de aorta (het grote bloedvat dat bloed van het hart naar het lichaam voert) is zelden gemeld bij kankerpatiënten en gezonde donoren. De symptomen kunnen koorts, buikpijn, algemeen onwel, ziek voelen (malaise), rugpijn en meer ontstekingsmarkers omvatten. Vertel het uw arts als u deze symptomen krijgt.

## Verlies van een behandelingseffect met pegfilgrastim

Als u het verlies van een behandelingseffect, of het onvermogen om een behandelingseffect met pegfilgrastim te behouden ervaart, zal uw arts de redenen hiervoor onderzoeken, bijvoorbeeld of u antilichamen heeft ontwikkeld die de activiteit van pegfilgrastim neutraliseren.

## Kinderen en jongeren tot 18 jaar

De veiligheid en werkzaamheid van Pelgraz bij kinderen zijn nog niet vastgesteld. Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u geneesmiddelen inneemt.

## Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Pelgraz nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kortgeleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel gebruikt. Pelgraz is niet getest bij zwangere vrouwen. Het is belangrijk dat u uw arts op de hoogte brengt als u:

- zwanger bent;
- denkt dat u zwanger bent; of
- van plan bent om zwanger te worden.

Als u tijdens behandeling met Pelgraz zwanger wordt, vertel dat dan aan uw arts. Tenzij uw arts u een andere instructie geeft, moet u stoppen met borstvoeding als u Pelgraz gebruikt.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Pelgraz heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen.

### **Pelgraz bevat sorbitol (E420) en natriumacetaat**

Dit geneesmiddel bevat 50 mg sorbitol in elke volume-eenheid, wat overeenkomt met 30 mg per dosis van 6 mg. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis van 6 mg, d.w.z. dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Pelgraz is bestemd voor gebruik bij volwassenen van 18 jaar en ouder.

Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. De aanbevolen dosering is één subcutane injectie (injectie onder de huid) met een voorgevulde spuit van 6 mg toegediend ten minste 24 uur na de laatste dosis chemotherapie aan het einde van elke chemotherapiecyclus.

U mag Pelgraz niet hard schudden, want dan kan het minder werkzaam worden.

### **Zelf Pelgraz toedienen**

Uw arts kan beslissen dat het voor u handiger is als u Pelgraz zelf injecteert. Uw arts of verpleegkundige zal u tonen hoe u zichzelf kunt injecteren. Probeer niet uzelf te injecteren, tenzij u speciale training hebt gehad van uw arts of verpleegkundige.

Informatie over hoe u uzelf kunt injecteren wordt hieronder gegeven, maar uw ziekte kan alleen goed worden behandeld in nauwe en voortdurende samenwerking met uw arts.

Als u niet zeker weet hoe u uzelf moet injecteren of als u vragen heeft, vraag dan uw arts of verpleegkundige om hulp.

### **Hoe injecteer ik Pelgraz zelf?**

U moet uzelf een injectie geven in het weefsel net onder de huid. Dit wordt een subcutane of onderhuidse injectie genoemd. U moet uzelf de injecties elke dag op ongeveer dezelfde tijd geven.



## Apparatuur die u nodig heeft

Om uzelf een onderhuidse injectie toe te dienen heeft u nodig:

- een voorgevulde spuit van Pelgraz en
- alcoholdoekjes of iets vergelijkbaars.

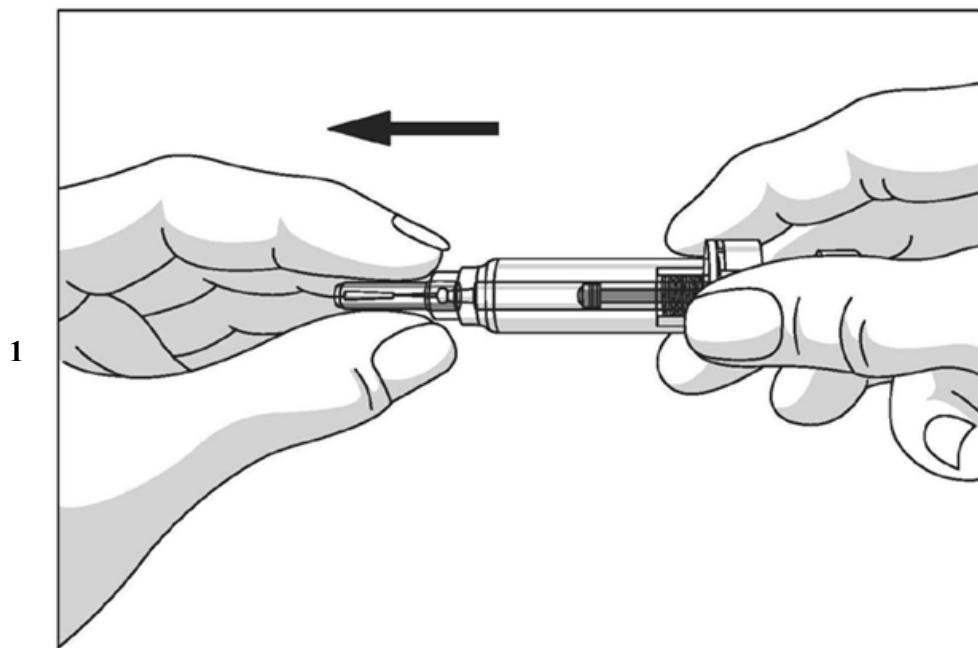
## Wat moet ik doen voordat ik mezelf een onderhuidse injectie met Pelgraz toedien?

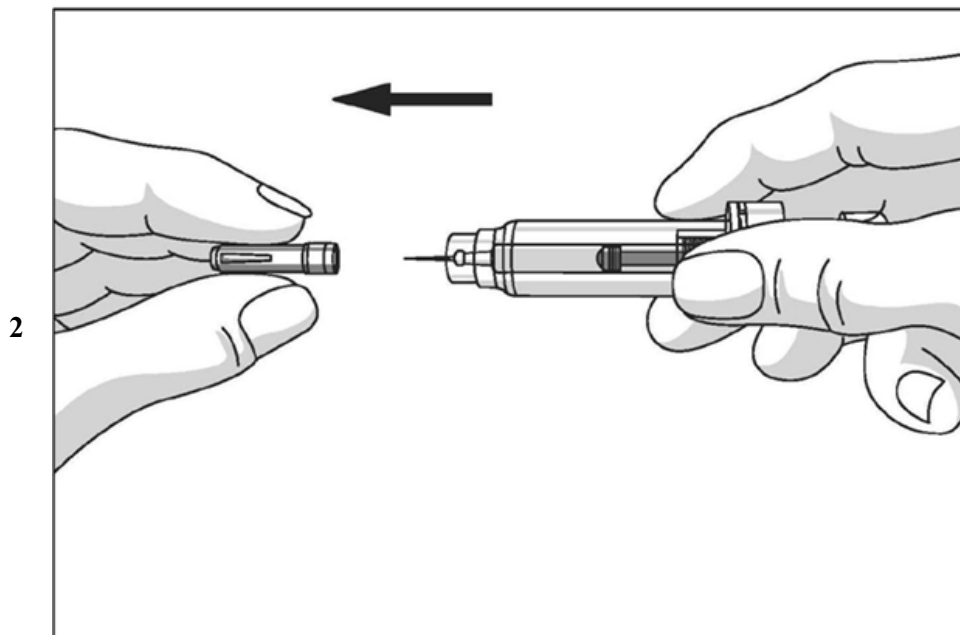
1. Haal de voorgevulde spuit met Pelgraz uit de koelkast.
2. Verwijder de naaldhoes niet van de spuit tot u klaar bent om de injectie toe te dienen.
3. Controleer de uiterste houdbaarheidsdatum op het etiket op de voorgevulde spuit (EXP). Gebruik de spuit niet als de laatste dag van de maand op het etiket verstreken is, of als de spuit langer dan 15 dagen buiten de koelkast heeft gelegen of tekenen van bederf vertoont.
4. Kijk hoe de spuit met Pelgraz eruitziet. Het moet een heldere, kleurloze vloeistof zijn. Als er zichtbare deeltjes in zitten, mag u de spuit niet gebruiken.
5. Om de injectie wat comfortabeler te maken, kunt u de voorgevulde spuit 30 minuten op kamertemperatuur laten liggen of hem een paar minuten voorzichtig in uw hand houden. Warm Pelgraz op geen enkele andere manier op (warm de spuit bijvoorbeeld niet op in de magnetron of in warm water).
6. **Was uw handen grondig.**
7. Kies een comfortabel, goed verlicht oppervlak en plaats alle benodigdheden binnen handbereik (de voorgevulde spuit met Pelgraz en het alcoholdoekje).

## Hoe bereid ik mijn Pelgraz-injectie voor?

Voordat u Pelgraz injecteert, moet u het volgende doen:

1. Houd de spuit vast en verwijder voorzichtig de beschermhoes van de naald zonder te draaien. Trek hem er recht af, zoals in afbeelding 1 en 2 wordt aangegeven. Raak de naald niet aan en druk de zuiger niet in.



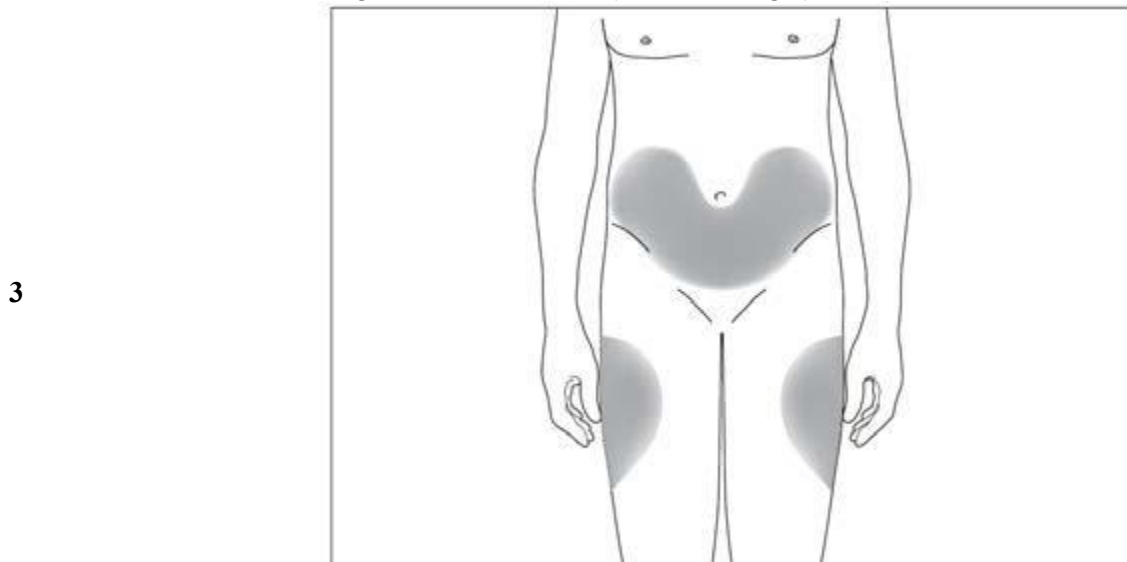


2. U kunt een kleine luchtbel opmerken in de voorgevulde spuit. U hoeft de luchtbel niet te verwijderen vóór het injecteren. Het is niet gevaarlijk om de oplossing met de luchtbel te injecteren.
3. U kunt nu de voorgevulde spuit gebruiken.

#### Waar moet ik de injectie toedienen?

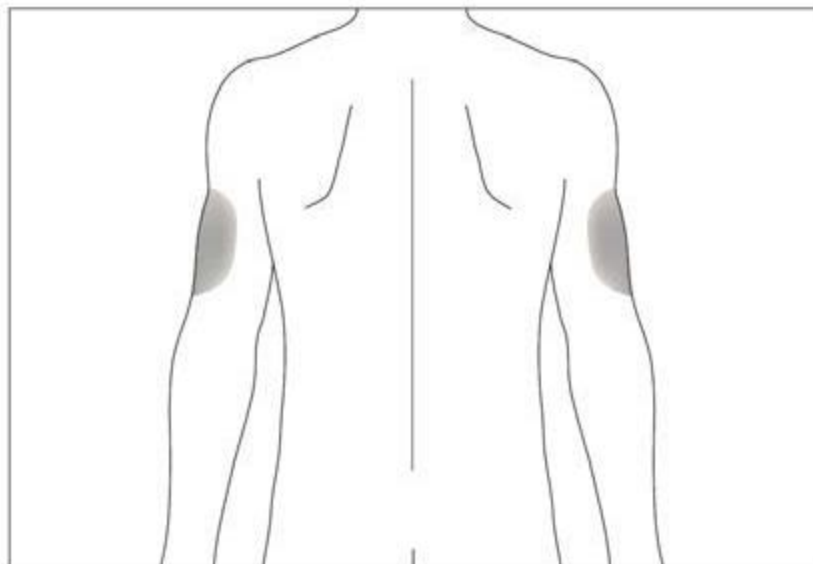
De beste plaatsen om uzelf te injecteren zijn:

- het bovenste gedeelte van de dij; en
- de buik, behalve in het gebied rond de navel (zie afbeelding 3).



Als iemand anders de injectie toedient, kan hij of zij ook de achterkant van uw armen gebruiken (zie afbeelding 4).

4

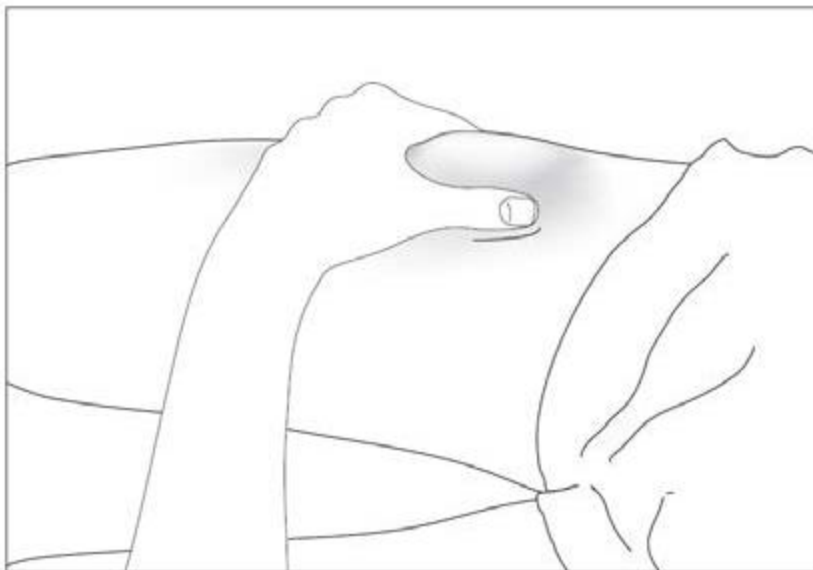


Het is het beste om elke dag van injectieplaats te veranderen om het risico van pijn op een injectieplaats te voorkomen.

#### Hoe dien ik mijn injectie toe?

- a. Desinfecteer de injectieplaats met een alcoholdoekje en neem de huid tussen duim en wijsvinger vast zonder te knijpen (zie afbeelding 5).

5

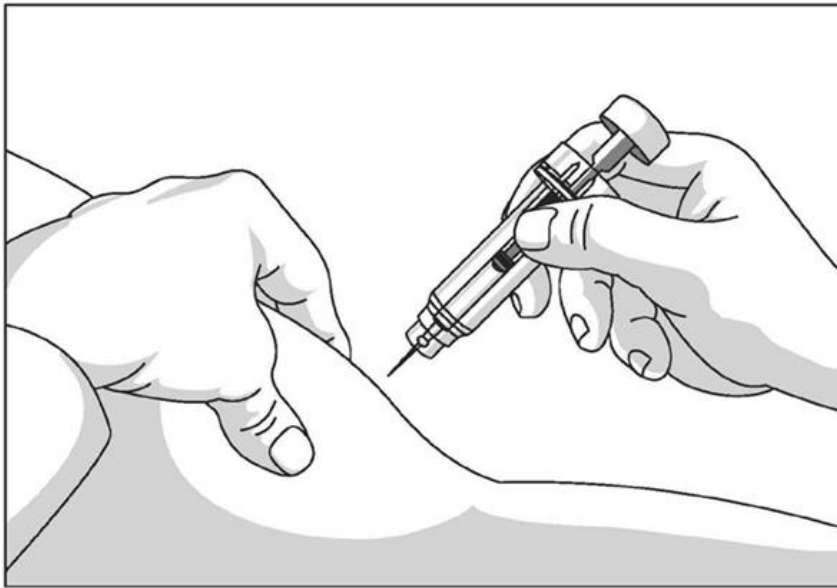


#### Voorgevulde spuit met naaldhoes

- b. Steek de naald geheel in de huid, zoals uw arts of verpleegkundige u dat heeft geleerd (zie afbeelding 6).
- c. Trek de zuiger voorzichtig op om te controleren of u geen bloedvat heeft aangeprikt. Als u bloed in de spuit ziet, trekt u de naald eruit en steekt u deze op een andere plaats weer in de huid.
- d. Duw de zuiger met een trage, constante druk in terwijl u de vingerflens vasthoudt en de huid blijft vasthouden, totdat de hele dosis is toegediend en de zuiger niet verder kan worden ingedrukt. Houd de zuiger ingedrukt en laat hem niet los!
- e. Nadat u de vloeistof heeft ingespoten, trekt u de naald eruit terwijl u de spuit in dezelfde hoek blijft houden en uw duim op de zuiger houdt. Laat dan uw huid los. De naaldhoes bedekt de

naald automatisch en u hoort een "klik" als de hoes in werking treed (zie afbeelding 7). De naaldhoes treedt pas in werking als u de gehele dosis heeft toegediend.

6



7



**Vergeet niet:**

Mocht u problemen hebben, aarzel dan niet om hulp of advies te vragen aan uw arts of verpleegkundige.

**Afvoeren van gebruikte naalden**

Voer de naalden af zoals uw arts, apotheker of verpleegkundige u dat heeft verteld.

**Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Als u meer Pelgraz heeft gebruikt dan u zou mogen, dient u contact op te nemen met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

## **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Als u zichzelf injecteert en uw dosis Pelgraz bent vergeten, dient u contact op te nemen met uw arts om te overleggen wanneer u de volgende dosis dient te injecteren.

## **Als u stopt met het gebruik van dit middel**

Uw arts zal u vertellen wanneer u moet stoppen met het gebruik van Pelgraz. Het is heel normaal om meerdere behandelingskuren met Pelgraz te krijgen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vertel het uw arts onmiddellijk als u last heeft van één of meerdere van de volgende bijwerkingen:

- zwelling of opgeblazenheid, wat in verband kan staan met minder vaak plassen, moeite met ademen, zwelling van de buik en een vol gevoel en een algemeen gevoel van vermoeidheid. Deze symptomen treden over het algemeen snel op.

Dit kunnen symptomen zijn van een soms voorkomende (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers) aandoening genaamd "capillair-lek-syndroom" waarbij bloed uit de kleine bloedvaten in uw lichaam lekt. Het capillair-lek-syndroom vereist onmiddellijke medische hulp.

**Zeer vaak voorkomende bijwerkingen** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- botpijn. Uw arts zal u zeggen wat u kunt nemen om de botpijn te verlichten.
- misselijkheid en hoofdpijn.

**Vaak voorkomende bijwerkingen** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- pijn op de injectieplaats.
- pijn in het hele lichaam en pijn in de gewrichten en spieren.
- pijn op de borst die niet het gevolg is van een hartziekte of een hartaanval.
- er kunnen veranderingen voorkomen in uw bloedbeeld, maar die worden gezien bij routinematig bloedonderzoek. Het aantal witte bloedcellen kan voor een korte tijd hoog worden. Het aantal bloedplaatjes kan dalen en dit kan resulteren in bloeduitstortingen.

**Soms voorkomende bijwerkingen** (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- allergie-achtige reacties, waaronder roodheid en blozen, huiduitslag en jeukende verheven huidgebieden.
- ernstige allergische reacties, waaronder anafylaxie (zwakte, daling van de bloeddruk, bemoeilijkte ademhaling, opgezet gezicht).
- miltvergroting.
- miltruftuur. Sommige gevallen van miltruftuur waren fataal. Het is belangrijk dat u onmiddellijk contact opneemt met uw arts wanneer u pijn voelt in de linker bovenbuik of linker schouder, omdat dit kan verwijzen naar een probleem met uw milt.
- ademhalingsproblemen. Informeer uw arts indien u hoest, koorts en ademhalingsmoeilijkheden heeft.
- Sweetsyndroom (paars gekleurde, gezwollen, pijnlijke afwijkingen aan de ledematen en soms het gezicht en de nek-hals met koorts) is voorgevallen, maar andere factoren kunnen een rol spelen.
- cutane vasculitis (ontsteking van de bloedvaten in de huid).
- schade aan de kleine filters in uw nieren (glomerulonefritis).

- roodheid op de injectieplaats.
- abnormale resultaten van een bloedtest (lactaatdehydrogenase, urinezuur en alkalische fosfatase).
- abnormale resultaten van een bloedtest om te kijken hoe goed uw lever werkt (alanine-aminotransferase en aspartaat-aminotransferase).
- bloed ophoesten (hemoptoë)

**Zelden voorkomende bijwerkingen** (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers):

- ontsteking van de aorta (het grote bloedvat dat bloed van het hart naar het lichaam voert), zie rubriek 2.
- bloeding van de longen (longbloeding)

### Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het **nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en op het etiket van de spuit na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

U mag Pelgraz maximaal (en eenmalig) 72 uur op kamertemperatuur houden (niet boven 25 °C ± 2 °C). Als u Pelgraz langer dan 72 uur op kamertemperatuur houdt, moet u het weggooien. U kunt bij uw arts, verpleegkundige of apotheker terecht voor alle vragen over het bewaren.

Niet in de vriezer bewaren. Indien u Pelgraz per ongeluk (eenmalig) minder dan 24 uur laat bevriezen, heeft dat geen negatieve gevolgen voor de stabiliteit van Pelgraz.

De voorgevulde spuit in de verpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit middel niet als u merkt dat de vloeistof troebel is of deeltjes bevat.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is pegfilgrastim. Elke voorgevulde spuit bevat 6 mg pegfilgrastim in 0,6 ml oplossing.
- De andere stoffen in dit middel zijn natriumacetaat, sorbitol (E420), polysorbaat 20 en water voor injecties. (Zie rubriek 2.)

### Hoe ziet Pelgraz eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Pelgraz is een heldere, kleurloze oplossing voor injectie in voorgevulde spuit met een injectienaald. Elke voorgevulde spuit bevat 0,6 ml oplossing.

Pelgraz is verkrijgbaar in verpakkingen met 1 voorgevulde spuit, met een daarop bevestigde naaldtop in een individuele blisterverpakking met één alcoholdoekje.

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

**Fabrikant**

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

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

---

**De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:**

Pelgraz bevat geen conserveringsmiddelen. Vanwege het mogelijke risico op microbiële vervuiling zijn Pelgraz injectiespuiten slechts voor eenmalig gebruik.

Niet in de vriezer bewaren. Eenmalige accidentele blootstelling aan temperaturen onder het vriespunt gedurende minder dan 24 uur, heeft geen negatieve invloed op de stabiliteit van Pelgraz. Bij blootstelling langer dan 24 uur of als Pelgraz vaker dan één keer is bevroren, mag Pelgraz NIET worden gebruikt.

Om de traceerbaarheid van granulocyt-koloniestimulerende factoren te verbeteren, dient de naam van het product (Pelgraz) en het batchnummer van het toegediende product duidelijk te worden opgenomen in het patiëntendossier.

#### Gebruik van de voorgevulde spuit met naaldhoes

De naaldhoes bedekt de naald na injectie ter voorkoming van prikaccidenten. Dit heeft geen invloed op de normale werking van de spuit. Druk de zuiger langzaam en gelijkmatig in tot de hele dosis is toegediend en de zuiger niet verder kan worden ingedrukt. Houd de zuiger ingedrukt terwijl u de spuit uit de patiënt verwijdert. Zodra u de zuiger loslaat, zal de naaldhoes de naald bedekken.

#### Afvoeren

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.